

Рекомендації щодо безпечного застосування тотальної внутрішньовенної анестезії (ТВВА)

Рекомендації спільно розроблені Асоціацією анестезіологів і Товариством фахівців з внутрішньовенної анестезії

Німмо А.Ф.¹, Абсалом А.Р.², Багшо О.³, Бісвас А.⁴, Кук Т.М.⁵, Костелло А.⁶, Грімес С.⁷, Мулвей Д.⁸, Шінде С.⁹, Уайтхаус Т.¹⁰, Уайлс М.Д.¹¹

Інформація про автора

1 Консультант, відділення анестезії, Королівська лікарня м. Единбург, Единбург, Великобританія; Товариство фахівців з внутрішньовенної анестезії (співголова Робочої групи)

2 Професор, кафедра анестезіології, Університетський медичний центр м. Гронінген, Університет Гронінген, Нідерланди; Товариство фахівців з внутрішньовенної анестезії

3 Консультант, відділення анестезії, Бірмінгемський жіночий та дитячий фонд Національної служби охорони здоров'я, Бірмінгем, Великобританія; Асоціація дитячих анестезіологів Великобританії та Ірландії

4 Головний лікар, відділення анестезіології для дорослих / акушерської анестезіології, медичний центр "Сідра", Фонд Катару, Доха, Катар; Товариство фахівців з внутрішньовенної анестезії

5 Професор, кафедра анестезії та інтенсивної терапії, Фонд Королівської об'єднаної лікарні Національної служби охорони здоров'я, Бат, Великобританія; Королівський коледж анестезіологів

6 Консультант, відділення анестезії, Університетська лікарня Мілтон Кейнс Національної служби охорони здоров'я, Великобританія; Комітет навчальної підготовки Асоціації анестезіологів

7 Консультант, відділення анестезії, Середньозахідна регіональна лікарня, Доорадойл, Лімерік, Ірландія; Коледж Анестезіологи Ірландії

8 Консультант, відділення анестезії, фонд університетських лікарень м. Дербі Національної служби охорони здоров'я, Дербі, Великобританія; Товариство фахівців з внутрішньовенної анестезії

9 Консультант, відділення анестезії, фонд Північного Бристолья Національної служби охорони здоров'я, Бристоль, Великобританія; Асоціація анестезіологів (співголова Робочої групи)

10 Консультант, відділення анестезії та невідкладної допомоги, фонд університетських лікарень м. Бірмінгем Національної служби охорони здоров'я, Бірмінгем, Великобританія; Товариство фахівців з інтенсивної терапії

11 Консультант, відділення анестезії, фонд університетських лікарень м. Шеффілд Національної служби охорони здоров'я, Шеффілд, Великобританія; Редактор журналу "Anaesthesia".

Анотація

Представлено рекомендації щодо безпечної внутрішньовенної інфузії медичних препаратів для загальної анестезії. Тотальна внутрішньовенна анестезія – це метод підтримання загального наркозу шляхом внутрішньовенного введення препаратів. Незважаючи на те, що тотальна внутрішньовенна анестезія має ряд переваг для певної категорії пацієнтів, інгаляційна анестезія залишається найпоширенішою методикою підтримки

анестезії у Великобританії та Ірландії. Однак використання інгаляційної техніки є іноді неможливим, а в деяких ситуаціях інгаляційна анестезія протипоказана. Тому всі фахівці з анестезіології повинні вміти застосовувати тотальну внутрішньовенну анестезію кваліфіковано та безпечно для пацієнта. Для спрощення, керівні принципи будуть послуговуватися терміном “тотальна внутрішньовенна анестезія”, однак також охоплюють методи, що включають комбінацію внутрішньовенної та інгаляційної анестезії. Цей документ має на меті надати рекомендації щодо безпечного застосування тотальної внутрішньовенної анестезії, і не наводить огляду переваг і недоліків тотальної внутрішньовенної анестезії у порівнянні з інгаляційною анестезією в ситуаціях, коли можливе застосування обох методик.

Адреса для листування: А.Ф. Німмо, email: alnimmo@gmail.com

Статтю прийнято до друку 2 серпня 2018 р.

Ключові слова: інтранаркозне пробудження; безпека; ТВВА; тотальна внутрішньовенна анестезія

Цей консенсус-документ було розроблено експертами Робочої групи, створеної Асоціацією анестезіологів і Товариством фахівців з внутрішньовенної анестезії. Документ було розглянуто та затверджено Радою директорів Асоціації анестезіологів і Товариством фахівців з внутрішньовенної анестезії.

Консенсус-документ було схвалено на засіданнях Королівського коледжу анестезіологів, Коледжу анестезіологів Ірландії, Товариства фахівців з інтенсивної терапії, Факультету інтенсивної терапії та Асоціації дитячих анестезіологів Великобританії та Ірландії.

Які інші рекомендації доступні на цю тему?

На момент написання цього документа не існує національних чи міжнародно узгоджених рекомендацій щодо застосування тотальної внутрішньовенної анестезії (ТВВА).

Навіщо було розроблено ці рекомендації?

У результаті опитування анестезіологів, які працюють у Великобританії та Ірландії, було зроблено висновок, що підготовка із застосування ТВВА наразі є непослідовною і часто проводиться на неналежному рівні, у зв'язку з чим багато анестезіологів не відчувають впевненості при виконанні цієї методики. П'ятий Національний аудиторський проект (NAP5) щодо інтранаркозного пробудження під час загальної анестезії виявив, що випадки повідомлення про пробудження були більш поширеними при застосуванні ТВВА, однак більшості випадків можна запобігти, а найпоширенішим фактором була недостатня підготовка лікаря [1]. Звіт проекту рекомендував, щоб "відповідні організації з питань анестезії

встановили ряд стандартів та рекомендацій щодо належного застосування ТВВА". Ці рекомендації було розроблено Товариством фахівців з внутрішньовенної анестезії (ТФВА) та Асоціацією анестезіологів у відповідь на цю рекомендацію.

Рекомендації

1. Усі анестезіологи повинні пройти належну підготовку і бути кваліфікованими для застосування ТВВА. Заклади по підготовці анестезіологів та органи освіти повинні забезпечити викладання принципів застосування ТВВА, навчання і засвоєння практичного досвіду всіма слухачами курсів анестезіології та інтенсивної терапії. Лікарі-консультанти, лікарі-практики, лікарі вузьких спеціальностей і суміжні спеціалісти зобов'язані володіти знаннями та навичками, необхідними для належного і безпечного застосування ТВВА.

2. У випадках, коли загальна анестезія повинна підтримуватися інфузією пропофолу, рекомендується використовувати інфузію за цільовою концентрацією (ІЦК).

3. Початкові цільові концентрації слід вибирати залежно від індивідуальних особливостей пацієнта, лікарських засобів, які приймаються одночасно, та клінічної ситуації. Для пацієнтів старшого віку, а також пацієнтів з супутньою патологією, може бути прийнятним встановлення низької початкової цільової концентрації пропофолу з її повторним і поступовим збільшенням.

4. В анестезіологічному відділенні бажано мати в запасі лише одну концентрацію пропофолу і розводити реміфентаніл до однієї, стандартної концентрації.

5. Інфузійна система, через яку подається ТВВА, повинна мати роз'єм Люера на кожному кінці, антисифонний клапан на лінії (лініях) подачі препарату і антирефлюкс-клапан на будь-якій лінії введення інфузійних розчинів. Лінії подачі ліків і інфузійних розчинів мають бути приєднані якомога ближче до пацієнта, щоб мінімізувати "мертвий простір". Рекомендується використовувати системи для введення, спеціально розроблені для ТВВА.

6. Інфузійні насоси слід запрограмувати лише після того, як шприц, що містить препарат для інфузії, поміщений у насос.

7. Внутрішньовенна канюля або центральний венозний катетер, через який вводять інфузію, повинні, коли це можливо, бути у межах видимості під час анестезії.

8. Анестезіологи повинні бути ознайомлені з принципами роботи, особливостями інтерпретації та можливими обмеженнями моніторингу оброблюваних даних електроенцефалограми (ЕЕГ). Спостереження за

даними ЕЕГ та електроміографічною активністю, ймовірно, поліпшить клінічну корисність моніторингу.

9. При застосуванні міорелаксантів під час ТВВА рекомендується використовувати оброблені дані ЕЕГ-монітору (оЕЕГ).

10. Коли ТВВА вводять поза межами операційної, повинні застосовуватися ті ж стандарти проведення і моніторингу, що й для анестезії в операційній.

Вступ

ТВВА – це метод підтримання загальної анестезії шляхом внутрішньовенного введення препаратів. Незважаючи на те, що ТВВА має ряд переваг для певної категорії пацієнтів і є методом вибору деяких анестезіологів, інгаляційний наркоз залишається найпоширенішою методикою підтримки анестезії у Великобританії та Ірландії. Однак використання інгаляційної техніки є іноді неможливим, наприклад, анестезія, яка проводиться поза межами операційної, під час транспортування або при деяких операціях на дихальних шляхах. Крім того, в деяких ситуаціях інгаляційна анестезія протипоказана, наприклад, пацієнтам із злоякісною гіпертермією, і ТВВА може бути більш прийнятною, наприклад, для пацієнтів із високим ризиком післяопераційної нудоти та блювоти, у випадках, коли необхідний внутрішньоопераційний моніторинг соматосенсорного або моторно-індукованого потенціалів. Тому всі фахівці з анестезіології повинні вміти застосовувати ТВВА кваліфіковано та безпечно для пацієнта.

Знання, необхідні анестезіологу для застосування ТВВА, включають:

1. принципи забезпечення та підтримання відповідної концентрації анестетика, введеного внутрішньовенно, у плазмі та мозку;

2. фактори, що визначають належну цільову концентрацію лікарського засобу, і шляхи їх корекції з урахуванням реакції пацієнта;

3. практичні аспекти, пов'язані з введенням призначеної дози препарату пацієнту;

4. моніторинг пацієнта, якому вводять ТВВА, включаючи використання та інтерпретацію даних оЕЕГ-моніторів.

Досягнення бажаної концентрації препарату у пацієнта

Усі анестезіологи повинні знати фармакокінетичні принципи, на яких базується ТВВА, щоб мати змогу забезпечити та підтримувати відповідну концентрацію анестетика або знеболювального препарату, введеного внутрішньовенно, у плазмі та мозку пацієнта. Досягнення стабільної концентрації препарату в плазмі вимагає різної швидкості інфузії препарату. Наприклад, під час індукції та підтримки анестезії слід проводити болюсну або швидко інфузію з поступовим зменшенням швидкості інфузії [2,3].

Концентрацію препарату, досягнуту в плазмі та мозку, можна передбачити за допомогою фармакокінетичних моделей (Додаток 1). Анестезію можна індукувати і підтримувати, розраховуючи дозування вручну, коли анестезіолог визначає застосовану болюсну дозу (دوزи) та швидкість (швидкості) інфузії, або використовуючи насос для ІЦК, коли анестезіолог вводить бажану концентрацію, яка повинна бути досягнута в плазмі або мозку пацієнта.

Інфузія за цільовою концентрацією (ІЦК).

Насос для ІЦК містить мікропроцесор, запрограмований за фармакокінетичними моделями для відповідних препаратів. Користувач вибирає лікарський засіб і фармакокінетичну модель, яка буде використовуватися цим насосом для ІЦК, і вводить характеристики пацієнта (коваріати), такі як маса тіла та вік, а також цільову концентрацію у плазмі або мозку (ефекторна зона), при цьому насос визначає початкову швидкість болюсного введення і наступні швидкості інфузії. Дві найпоширеніші моделі введення пропофолу у дорослих були розроблені Маршем [4] і Шнайдером [5, 6].

Наскільки актуальною є фармакокінетична модель для конкретного пацієнта?

Фармакокінетична модель може бути застосовна для пацієнтів зі схожими індивідуальними характеристиками, що й у суб'єктів, за участі яких була розроблена ця модель. Більшість фармакокінетичних моделей були розроблені за участі здорових суб'єктів молодого віку без ожиріння [7]; необхідно з обережністю застосовувати моделі при роботі з пацієнтами, чії характеристики відрізняються (наприклад, фізичний стан з оцінкою 3–5 за класифікацією Американського товариства анестезіологів, пацієнти старшого віку, пацієнти з ожирінням). Моделі Марша і Шнайдера найбільш застосовні для здорових дорослих суб'єктів, а моделі Катарії [8] і Педфузора [9] прийнятні лише для дітей. Модель Елевелда [10] для введення пропофолу була розроблена для широкого кола пацієнтів і підходить для використання дітям, людям похилого віку і пацієнтам, які страждають від ожиріння, однак її ще не було включено в роботу з насосами для ІЦК, наявних у продажу.

Концентрації лікарських препаратів у плазмі крові для окремих пацієнтів навряд чи будуть ідентичними концентраціям, передбаченим фармакокінетичною моделлю та відображеною в роботі насоса для ІЦК. Середня різниця між розрахунковою та вимірюваною концентраціями зазвичай менше 25% [10], однак якщо пацієнт має характеристики, відмінні від суб'єктів, за участі яких була розроблена модель, різниця може бути значно більшою. За таких обставин насоси для ІЦК можуть бути корисним інструментом для титрування інфузії пропофолу (клінічний ефект або

бажаний ефект за даними ЕЕГ, виміряний за допомогою монітора оЕЕГ), однак прогнозовану концентрацію пропофолу не можна вважати точною.

Асоціація анестезіологів і Товариство фахівців з ожиріння та бариатричної анестезії (ТФБА) опублікували рекомендації, які включають обговорення застосування ТВВА у хірургічних пацієнтів з ожирінням [11]. Наразі не вистачає доказів з приводу того, чи краще використовувати загальну масу тіла чи іншу скалярну величину, таку як ідеальна маса тіла, при застосуванні насоса для ІЦК за цими моделями при ожирінні. Фармакокінетичні моделі Марша і Шнайдера, а також обчислені концентрації пропофолу в плазмі при ожирінні, можуть бути неточними. Максимальна маса тіла, прийнята для насоса для ІЦК, згідно з Маршем, становить 150 кг, а насоси, що використовують модель Шнайдера, підтримують лише змінні, у результаті яких індекс маси тіла (ІМТ) становить $<35 \text{ кг/м}^{-2}$ для жінок або $<42 \text{ кг/м}^{-2}$ для чоловіків. При використанні ТВВА у пацієнтів з ожирінням рекомендується титрування до отримання клінічного ефекту та моніторинг даних оЕЕГ.

Ручне керування інфузією

Коли ТВВА вводять вручну (тобто без насоса для ІЦК), необхідне глибоке розуміння фармакокінетики застосовуваних препаратів. Фіксована швидкість інфузії може викликати підвищення, зниження або стабільну концентрацію, залежно від швидкості попереднього введення і тривалості інфузії, що призводить до ризику недостатньої концентрації або передозування. Слід пам'ятати, що навіть при застосуванні препаратів з найшвидшими фармакокінетичними профілями, проста зміна швидкості інфузії пов'язана зі значною затримкою перш ніж концентрації в плазмі помітно зміняться; це відставання ще більш помітне за концентрацією в ефекторній зоні та за клінічним ефектом.

На початку інфузії пропофолу з фіксованою швидкістю без початкового болусу концентрація зростає дуже повільно і лише через кілька годин досягає показників, близьких до стабільних (Рис. 1). Якщо не вводиться навантажувальна доза, то введення інфузії з фіксованою швидкістю спочатку буде пов'язане з неналежними концентраціями. З іншого боку, через деякий час при фіксованій швидкості інфузії концентрації можуть піднятися до надмірного рівня. Так само, якщо швидкість інфузії буде знижена, концентрації в плазмі повільно змінюватимуться. На відміну від цього, реміфентаніл досягає приблизно 75% порівняно стійкої концентрації через 5 хв, 100% досягається через 15–20 хв. Приклади протоколів інфузії пропофолу та реміфентанілу вручну наведені у Додатку 1.

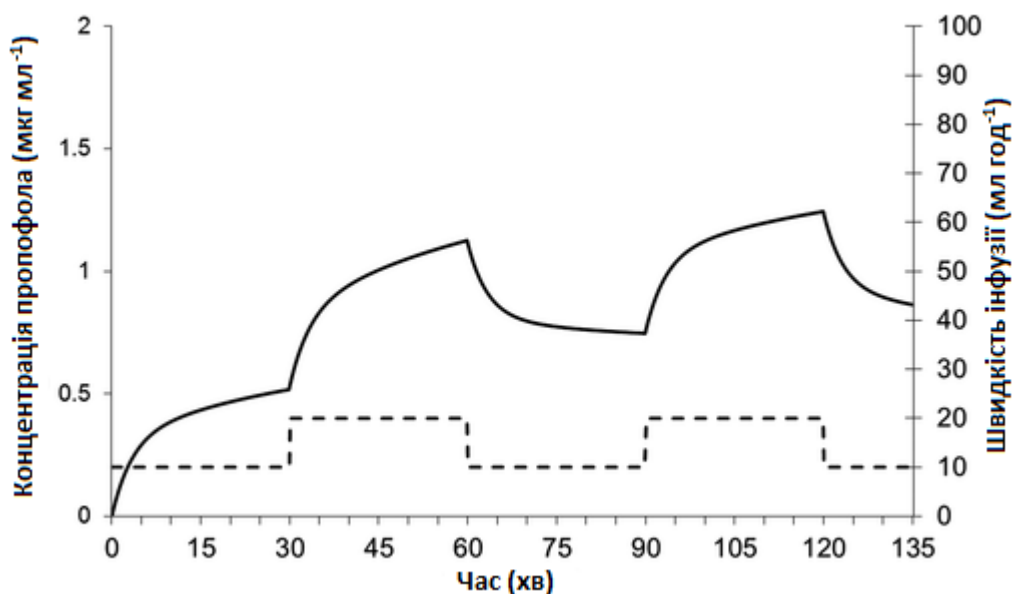


Рисунок 1

Орієнтовні концентрації в плазмі (суцільна лінія), досягнуті з чергуванням швидкості інфузії (пунктирна лінія) 10 та 20 мл/год⁻¹ 1% пропофолу, у дорослої людини вагою 70 кг без болюсної дози (модель Марша). Концентрації змінюються повільно і не досягають концентрацій, зазвичай передбачених загальною анестезією.

Вибір відповідної цільової концентрації препарату для пацієнта

Під час індукції та підтримки анестезії рекомендується оцінювати стан пацієнта за клінічною класифікацією індивідуальної реакції на пропофол. Досягнута концентрація препарату повинна бути достатньою для втрати свідомості та запобігання руху у відповідь на больові подразники. Однак концентрація не повинна бути надмірною, оскільки це може спричинити виражену гіпотензію і затримку виходу з наркозу. Не існує концентрації в плазмі або в ефекторній зоні, яка була б прийнятною для всіх пацієнтів. Натомість, необхідна концентрація буде залежати від індивідуальних відмінностей між пацієнтами, інших лікарських засобів і ступеня хірургічного подразнення.

Індивідуальні відмінності між пацієнтами

Існує значна різниця між пацієнтами щодо концентрації пропофолу в мозку, необхідної для анестезії, що також стосується вдихання інгаляційного засобу [12]. Необхідну концентрацію в мозку неможливо передбачити заздалегідь, однак спостереження за реакцією пацієнта під час індукції анестезії може вказувати на приблизну концентрацію пропофолу, яка, ймовірно, потрібна для підтримки анестезії. У цілому, пацієнти старшого віку

потребують меншої концентрації анестетика у мозку, ніж пацієнти молодшого віку [6], хоча існує значна різниця між особами однакового віку і співпадіння між пацієнтами різного віку. Пацієнти, які мають фізичний стан з оцінкою III-IV за класифікацією Американського товариства анестезіологів, потребують особливо ретельного ведення. Для таких пацієнтів може бути необхідно знизити концентрацію для анестезії, і в них може розвинути гіпотензія протягом та після періоду індукції анестезії.

Інші препарати, які вводяться під час анестезії

Введення опіоїдів, бензодіазепінів, кетаміну, агоністів адренорецепторів α_2 - магнію та окису азоту призводить до помітного зниження необхідної концентрації пропофолу в мозку [13, 14]. Між пропофолом та опіоїдами відбувається синергічна взаємодія. Опіоїди зменшують дозу пропофолу, необхідну для втрати свідомості і, зокрема, для перешкоджання руху та гемодинамічної реакції на больові подразники [15]. Інфузія реміфентанілу часто застосовується разом із інфузією пропофолу. Швидке зміщення ефекту після припинення введення реміфентанілу дає змогу вводити дози, які знижують потребу в пропофолі приблизно на 50% (Табл. 1), не викликаючи тривалого пригнічення дихання після операції. Однак інтраопераційне застосування реміфентанілу не забезпечує післяопераційної аналгезії. Інфузії вищої дози реміфентанілу (цільова концентрація вище 5 нг/мл^{-1} або інфузії вище $0,2 \text{ мкг/кг}^{-1}/\text{хв}^{-1}$) може викликати гостру толерантність до опіоїдів або гіпералгезію, викликану опіоїдами, проте клінічне значення цього явища залишається невизначеним [16].

Таблиця 1. Вплив різних концентрацій реміфентанілу в ефекторній зоні на концентрацію пропофолу в ефекторній зоні, необхідних для втрати реакції на різні подразники. Наведені цифри - це концентрації пропофолу в ефекторній зоні, які мають 50% (ЕД₅₀) та 95% (ЕД₉₅) ймовірність відсутності реакції. Дані адаптовані з дослідження за участі пацієнток (фізичний стан з оцінкою I, вік 18–60 років) [14]

	Концентрація реміфентанілу в ефекторній зоні (нг/мл^{-1})					
	0		2		4	
	ЕД ₅₀	ЕД ₉₅	ЕД ₅₀	ЕД ₉₅	ЕД ₅₀	ЕД ₉₅
Вербальний стимул	2,9	3,8	2,4	3,1	2,0	2,7

	Концентрація реміфентанілу в ефекторній зоні (нг/мл ⁻¹)					
	0		2		4	
	ЕД ₅₀	ЕД ₉₅	ЕД ₅₀	ЕД ₉₅	ЕД ₅₀	ЕД ₉₅
Війковий рефлекс	2,8	3,4	1,8	2,6	1,7	2,5
Тетанічний (електричний) стимул	4,1	6,6	1,8	3,8	1,3	3,3

Ступінь хірургічного подразнення

Концентрація пропофолу в мозку, необхідна для належної анестезії під час операції, залежить від масштабів хірургічного подразнення. Ефективна регіонарна анестетична блокада здатна знизити необхідну концентрацію пропофолу.

Типові цільові концентрації у повсякденній практиці

Цільові концентрації повинні визначатися індивідуально, виходячи з особливостей пацієнта, в залежності від інших лікарських засобів, що вводяться, та очікуваних масштабів хірургічного подразнення. Якщо необхідна відносно швидка індукція анестезії у здорових пацієнтів молодого та середнього віку, зазвичай застосовуються початкові цільові концентрації пропофолу в плазмі (модель Марша) або в ефекторній зоні (модель Шнайдера) 4–6 мкг/мл⁻¹. Під час підтримки анестезії типовими є цільові концентрації 3,0–6,0 мкг/мл⁻¹ (без опіоїдів) або 2,5–4,0 мкг/мл⁻¹ (з опіоїдами). Для схвильованих і “стійких” суб’єктів можуть знадобитися вищі початкові концентрації, тоді як нижчі концентрації підходять для пацієнтів старшого віку, а також пацієнтів з супутньою патологією.

У якості альтернативи, можна здійснити повільнішу індукцію анестезії, встановивши нижчу початкову цільову концентрацію пропофолу (наприклад, 1 мкг/мл⁻¹) та зробивши повторне підвищення цільової концентрації на 0,5–1,0 мкг/мл⁻¹. Ця методика може бути особливо корисною для пацієнтів літнього віку, а також пацієнтів з супутньою патологією, оскільки вона передбачає менш різке і повільніше зниження артеріального тиску. Повільна індукція також сприяє спостереженню анестезіолога за розрахунковою концентрацією в ефекторній зоні, коли пацієнт перестає реагувати на подразники.

Таку клінічну оцінку індивідуальної реакції пацієнта на пропофол рекомендується проводити під час індукції анестезії за допомогою ІЦК. Для

цього слід зафіксувати дані з приводу концентрації в ефекторній зоні, при якій є: а) відсутність реакції на мовлення; і б) відсутність руху у відповідь на больовий подразник (наприклад, дуже сильний тиск на кут нижньої щелепи). Останній показник концентрації може бути використаний як орієнтир для приблизної концентрації, яка, можливо, буде потрібна під час проведення анестезії.

У випадках коли ІЦК реміфентанілу вводять разом із пропофолом, зазвичай застосовують цільові концентрації реміфентанілу $2\text{--}6 \text{ нг/мл}^{-1}$ (еквівалентні швидкості інфузії вручну приблизно $0,08\text{--}0,25 \text{ мкг/кг}^{-1}\text{хв}^{-1}$), що зазвичай вимагає вентиляції легень пацієнта, оскільки спонтанна вентиляція при концентраціях $> 1,5 \text{ нг/мл}^{-1}$ у дорослих спостерігається рідко. Під час підтримання анестезії слід відкоригувати цільову концентрацію пропофолу та введення опіоїдів, використовуючи принципи клінічної оцінки на основі спостережень за клінічними ознаками із застосуванням даних оЕЕГ, якщо пацієнту ввели нейром'язовий блокатор.

Практичні аспекти безпечного застосування ТВВА

Помилки під час ТВВА можуть призвести до неможливості введення призначеного препарату, недодозування, передозування або інших ускладнень. За даними NAP5, дві найпоширеніші причини інтранаркозного пробудження під час ТВВА – це неспроможність введення призначеної дози лікарського засобу і недостатнє розуміння основних фармакологічних принципів [1].

Концентрації ліків, насоси, моделі і шприци

В анестезіологічному відділенні бажано мати в запасі лише одну концентрацію пропофолу; наявність як 1%, так і 2% розчину пропофолу створює простір для помилок. З цієї ж причини реміфентаніл слід розводити до єдиної, стандартної концентрації. Якщо використовується більше однієї концентрації лікарського засобу, повинні бути встановлені надійні механізми контролю, щоб мінімізувати ризик помилки під час введення препарату.

У відділеннях, де інфузії пропофолу використовуються для підтримки анестезії, повинна бути достатня кількість насосів для ІЦК. Бажано використовувати єдину модель насоса для ІЦК, яка повинна включати набір фармакокінетичних моделей, затверджених у конкретній місцевості.

Шприци однакової ємності від різних виробників мають різний внутрішній діаметр, тому за однакового руху поршня шприца вводиться різний об'єм препарату. Тому необхідно, щоб інфузійний насос був програмно узгоджений з маркою використовуваного шприца. Бажано, щоб у відділенні використовувалася одна марка шприца. Шприци, що використовуються для ТВВА, повинні мати роз'єми Люєра, щоб зменшити ризик випадкового від'єднання.

Вибір, доступний при програмуванні насоса для ІЦК, повинен бути обмежений узгодженими концентраціями лікарських засобів, фармакокінетичними моделями і типом шприца, щоб зменшити ризик вибору неправильної концентрації, моделі чи типу шприца.

Насоси, як для інфузій ІЦК, так і для інфузій з фіксованою швидкістю, повинні за замовчуванням мати звукові аварійні сигнали. Аварійний сигнал повинен спрацьовувати за умов високого тиску, зупинки інфузії, порожнього шприца, відключення від електромережі та низького заряду акумулятора. Деякі насоси також мають сигнал про падіння тиску, що дозволяє виявити деякі від'єднання. Інфузійні насоси, які автоматично зменшують швидкість інфузії до низької швидкості («утримання вени відкритою»), коли шприц майже порожній, не слід застосовувати для інфузії пропофолу чи реміфентанілу. Має бути візуальний індикатор, який свідчить про те, що інфузія триває.

Функціональне порушення або збій насоса зустрічається рідко. Однак у разі несправності обладнання або збою у використанні, а також у випадку нанесення можливої чи фактичної шкоди, про це слід повідомляти на місцевому рівні відповідно до політики лікарні і Наглядового органу щодо застосування лікарських засобів та медичних препаратів за схемою «жовта картка» для медичних виробів.

Змішування ліків для інфузії

Не рекомендується змішування пропофолу та реміфентанілу в одному шприці, оскільки це має ряд недоліків: не можна окремо регулювати снодійний та знеболюючий компоненти анестетика; коли використовується ІЦК модель для пропофолу, швидка інфузія при індукції або при збільшенні цільової концентрації може призвести до введення надмірної дози реміфентанілу; якщо в суміші використовується низька концентрація реміфентанілу (наприклад, 5 мкг/мл^{-1}), реміфентаніл стає нестабільним і руйнується в шприці [17]; реміфентаніл і пропофол піддаються розділенню і нашаруванню при змішуванні в шприці, що призводить до різної концентрації реміфентанілу в різних ділянках шприца [18].

Системи для введення лікарських препаратів та внутрішньовенні канюлі

Інфузійна система, через яку вводиться ТВВА, повинна мати роз'єм Люєра на кожному кінці, щоб знизити ризик випадкового від'єднання та антисифонний клапан на лінії (лініях) подачі ліків для запобігання неконтрольованої інфузії з пошкодженого шприца. Якщо через одну внутрішньовенну канюлю (або просвіт центрального венозного катетера) вводять більше однієї інфузії, слід мати антирефлюксний клапан для запобігання зворотного потоку лікарського засобу в трубку для інфузій. Це

особливо важливо під час внутрішньовенного введення інфузійного розчину. Лінії подачі ліків і рідини мають бути приєднані якомога ближче до пацієнта, щоб мінімізувати "мертвий простір", у якому лікарський засіб може накопичитися і не потрапляти у вену [19, 20] (Рис. 2). Лінія для інфузії, через яку надходить ТВВА, повинна мати якомога менше потенційних ділянок протікання. Ідеальним варіантом є суцільна лінія від шприца до канюлі без додаткових з'єднань або тристоронніх кранів. Системи для введення, спеціально розроблені для ТВВА, краще відповідають вищезазначеним вимогам, ніж самостійно зібрані набори, і з цієї причини рекомендується до застосування. Важливо, щоб внутрішньовенна канюля, через яку вводять ТВВА, була надійно розміщена у вені. Особливу обережність слід проявляти, якщо канюлю вставлено у вену в антекубітальну ямку, де важко виявити випадкове підшкірне введення. Інтранаркозне пробудження пацієнтів, яким вводять ТВВА, зазвичай пов'язане з неспроможністю подачі лікарських препаратів через проблему з внутрішньовенною канюлею. У попередньо опублікованих рекомендаціях рекомендовано, щоб внутрішньовенна канюля, через яку подається ТВВА, була "у межах видимості протягом усього часу" [20], хоча ця рекомендація була змінена в останніх публікаціях на "у межах видимості, коли це можливо" [1, 21]. Слід визнати, що під час деяких операцій постійне спостереження за внутрішньовенною канюлею може бути неприйнятним. За цих обставин анестезіологи повинні мати вищий індекс підозри щодо проблем з інфузією та періодично оглядати місце розташування канюлі, якщо це можливо. У цьому випадку поріг використання оЕЕГ повинен бути знижений. Місце розташування канюлі слід негайно оглянути, якщо реакція пацієнта на введений препарат(и) виявиться слабшою, ніж можна було б очікувати.

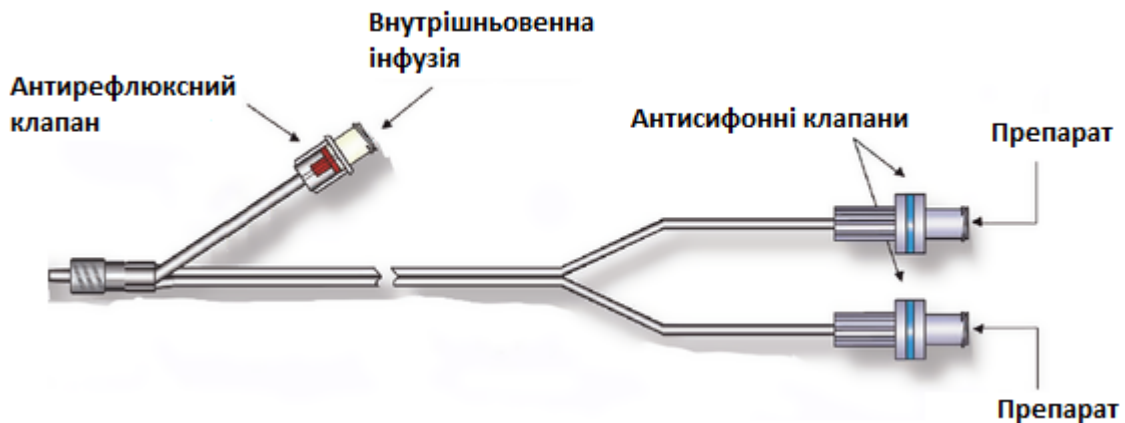


Рисунок 2

Діаграма, що демонструє розташування багатопросвітнього з'єднувача, що включає антирефлюксний клапан для внутрішньовенної інфузії та антисифонні клапани для внутрішньовенних лікарських препаратів.

Підготовка до ТВВА

Насоси слід заряджати від мережі перед використанням і, якщо це доречно, під час використання, щоб запобігти збою процедури через розряд батареї. Інфузійні насоси слід запрограмувати лише після того, як у насос помістили шприц із препаратом для інфузії. Випадки пробудження траплялися, коли шприц пропофолу поміщали в насос, який уже запрограмований на інфузію реміфентанілу. Такі помилки можна також зменшити за рахунок послідовного розташування насосів, наприклад, розміщення інфузійного насоса пропофолу у верхній частині будь-якої групи насосів.

На шприцах слід позначати назву і концентрацію препарату. Щоб уникнути набирання ліків у неправильно маркований шприц і запобігти введенню препарату для розведення без діючого препарату, етикетки для лікарських засобів слід прикріплювати до шприців лише тоді, коли призначений препарат набрано.

Більшість лікарських форм пропофолу, доступних у Європі, викликають ріст бактерій, і внаслідок цього забруднений пропофол може призвести до післяопераційної інфекції [22, 23]. Пропофол слід набирати у шприц, застосовуючи запобіжні заходи для зменшення ризику забруднення. Перед використанням шийку ампули або гумову пробку слід продезінфікувати за допомогою спирту, кожного разу має використовуватися новий стерильний шприц і пристрій для набирання. Всі шприци слід підготувати незадовго до використання, а ті, що не будуть використані негайно, слід закрити кришкою.

Проведення ТВВА

Перед початком ТВВА слід перевірити препарати, які будуть вводиться, програмування насоса, інфузійну систему та внутрішньовенну канюлю. При індукції анестезії слід періодично перевіряти дозу препарату, що вводиться насосом, і швидкість інфузії як доказ того, що система працює належним чином. Якщо потрібно ввести міорелаксант, його слід подавати лише після підтвердження втрати свідомості.

При застосуванні ІЦК додаткові «ручні» болюси зазвичай не потрібні, а цільову концентрацію слід збільшити для поглиблення наркозу. Якщо ввести болюс вручну, відображені концентрації ліків будуть неточними протягом декількох хвилин.

Інфузійний насос повинен бути у межах видимості протягом всієї процедури. Анестезіолог повинен спостерігати за швидкістю інфузії

(наприклад, мл/год^{-1} або мг/кг^{-1}) кожні кілька хвилин. Якщо під час проведення анестезії насос для ІЦК вимикається через розряд батареї або його потрібно перезапустити через несправність, недоцільно перезапускати ІЦК анестезію, використовуючи попередню цільову концентрацію. За таких обставин, розрахунки насоса не враховують раніше введений препарат, і це дає іншу індукційну дозу шляхом швидкої інфузії, що призводить до надмірно високої концентрації ліків. Якщо насос раптово відключається, доцільно його перезапустити в ручному режимі і запрограмувати швидкість інфузії, аналогічну тій, що подається в момент відмови пристрою.

Наприкінці процедури усі пристрої для судинного доступу, які використовуються для ТВВА, повинні бути промиті щонайменше вдвічі більшим об'ємом ніж мертвий простір пристрою. Якщо цього не зробити, сильнодіючі знеболюючі препарати (наприклад, реміфентаніл або нейром'язові блокатори) можуть залишатися у мертвому просторі пристрою для судинного доступу і можуть бути випадково введені пацієнту післяопераційно [24-26].

Згода на проведення анестезії

Як і у випадку всіх медичних втручань, використання ТВВА вимагає аналізу ризиків і переваг для пацієнта. Деякі неекспериментальні дослідження виявили зв'язок між ТВВА і підвищеною частотою інтранаркозного пробудження під час загальної анестезії [1], тоді як інші такого зв'язку не виявили [27]. Неекспериментальне дослідження виявило зв'язок між ТВВА і покращенням стану пацієнта після онкологічної операції [28], однак очікуються результати рандомізованих досліджень. Анестезіолог повинен зважити, яку інформацію про обрану методику слід повідомити пацієнту. Однак розкриття всіх аспектів анестезіологічної процедури в процесі підписання інформованої згоди може виявитися недоречним і непрактичним [29]. Складно врівноважувати невизначені відмінності щодо частоти ускладнень (наприклад, інтранаркозного пробудження) або переваг (наприклад, результат лікування раку) проти підтвердженого впливу (наприклад, полегшення хвороби). Робоча група не вважає, що ТВВА як така є тим аспектом методики анестезії, що завжди вимагає конкретної офіційної згоди за умови дотримання найвищих стандартів. Слід оцінювати в кожному конкретному випадку, чи потрібна згода на виконання ТВВА [30].

Моніторинг пацієнта під час ТВВА

Моніторинг пацієнта під час ТВВА повинен виконуватися у відповідності до рекомендацій Асоціації анестезіологів щодо стандартів моніторингу під час анестезії та виходу з наркозу [21]. Рекомендується використовувати оЕЕГ монітор при застосуванні нейром'язового блокатора разом з ТВВА. Переважна більшість випадків пробудження, що були

виявлені в NAP5, мали місце у пацієнтів, яким було введено міорелаксанти [1]. Таким чином, заходи щодо запобігання пробудженню, повинні зосереджуватися на пацієнтах, яким вводять міорелаксанти. Близько половини повідомлень про інтранаркозне пробудження у NAP5 траплялися в період індукції анестезії та переведення з анестезіологічного кабінету в операційну. Моніторинг даних ЕЕГ повинен розпочатися до введення міорелаксантів.

Під час підтримуючої фази анестезії інгаляційним засобом можна використовувати концентрацію анестезуючого газу в кінці видиху, як ознаку того, що анестетичний препарат подається за призначенням; це неможливо під час ТВВА. Моніторинг впливу анестетика на кору головного мозку за допомогою монітора оЕЕГ дозволяє знизити ймовірність пробудження [31]. Методика ізольованого передпліччя також може бути використана для визначення стану свідомості у паралізованих пацієнтів [32-34]; однак її використання на сьогоднішній день значною мірою обмежується дослідженнями. Майже 20% випадків пробудження у NAP5 траплялися після закінчення операції, і вони зазвичай були викликані нейроп'язовою блокадою, яка все ще діяла, коли пацієнт прийшов у свідомість [1]. Моніторинг даних ЕЕГ повинен бути продовжений, доки повне завершення дії нейроп'язової блокади не буде підтверджене шляхом спостереження за допомогою нервового стимулятора.

Оброблені дані ЕЕГ моніторів надають анестезіологу набагато більше інформації, ніж похідне значення індексу. Наприклад, форма хвилі ЕЕГ може відображатися разом з мірами якості сигналу ЕЕГ, активності ЕМГ та ступеня спалаху-придушення. Оптимальне використання монітора оЕЕГ передбачає застосування всієї наданої ним інформації разом з інформацією інших моніторів, клінічною оцінкою і досвідом лікаря. Індексне значення оЕЕГ може надати корисну додаткову інформацію, але його слід враховувати разом з усією іншою доступною інформацією, перш ніж приймати рішення про те, чи слід коригувати дозу анестезії. Анестезіологи потребують підготовки і досвіду використання моніторів оЕЕГ в рамках навчання проведення ТВВА. У регіонах, де застосовуються інфузії пропофолу для підтримки анестезії, має бути достатня кількість моніторів оЕЕГ.

ТВВА за конкретних обставин

Швидка послідовна індукція

Швидка послідовна індукція може бути здійснена перед підтриманням анестезії за допомогою внутрішньовенної інфузії пропофолу. Якщо для індукції анестезії використовується ІЦК пропофолу, цього можна досягти, встановивши початкову високу цільову концентрацію, завдяки чому індукційна «болюсна» доза пропофолу подається як швидка інфузія

(наприклад, 1200 мл/год.⁻¹), а потім цільова концентрація зменшується після введення бажаної дози. (У багатьох насосах буде показано болюсну дозу, яку слід задати для встановленої цільової концентрації перед натисканням кнопки запуску). Деякі нові насоси для ІЦК можуть працювати зі швидкістю болюсної інфузії 1800-2200 мл. год.⁻¹. При використанні насосу для ІЦК пропофолу для швидкої послідовної індукції, індукційна доза пропофолу, як правило, подається повільніше, ніж болюсна інфузія вручну. Час втрати свідомості може скорочуватися при одночасному застосуванні інших препаратів зі швидким початком дії, таких як реміфентаніл або альфентаніл. Якщо індукція болюсу пропофолу здійснюється вручну, а не насосом для ІЦК, то розрахункова концентрація пропофолу в плазмі, відображена насосом, не буде точною на ранній фазі анестезії. Альтернативний підхід полягає у застосуванні болюсу іншого лікарського засобу, такого як тиопентал натрію або етомідат, для швидкої послідовної індукції, а потім використання ІЦК пропофолу для підтримки анестезії. Якщо вводиться кетамін, може відбутися парадоксальне підвищення значення індексу оБЕГ [35].

Перехід від інгаляційної анестезії до ТВВА

При переході від інгаляційної анестезії на ТВВА важливо переконатися, що належна концентрація внутрішньовенного анестетика в мозку досягається по мірі зниження концентрації інгаляційного засобу з метою забезпечення безперервної анестезії. Кілька випадків пробудження виникли при переході від інгаляційного анестетика до внутрішньовенного. наприклад, пропофолу, для полегшення післяопераційного переведення у відділення інтенсивної терапії. Усім пацієнтам в NAP5, які зазнали інтранаркозного пробудження, вводили міорелаксанти [1]. Найпоширенішою причиною виявилось використання нераціонально низьких доз пропофолу шляхом інфузії з фіксованою швидкістю, у результаті чого знеболювальний ефект інгаляційного анестетика минав, і була введена недостатня доза пропофолу для підтримки анестезії. Цього можна уникнути, використовуючи насос для ІЦК та змінюючи цільову концентрацію по мірі зниження кінцевої концентрації інгаляційного анестетика. Якщо застосовується інфузія вручну, потрібно буде вести початкову болюсну або швидку інфузію з подальшим зменшенням швидкості інфузії. Слід використовувати оброблені дані ЕЕГ-моніторингу щоразу, коли відбувається зміна загального наркозу з інгаляційного знеболюючого препарату на ТВВА у пацієнта, якому ввели нейром'язовий блокуючий препарат, до того, як відбудеться цей перехід.

ТВВА поза межами операційної та під час транспортування

Якщо ТВВА виконується поза межами операційної, наприклад, в радіологічному відділенні або у відділенні невідкладної допомоги, повинні

застосовуватися ті ж стандарти проведення і принципи моніторингу, що і для ТВВА, що надаються в операційній. Кілька повідомлень про інтранаркозне пробудження у NAP5 були від пацієнтів, яким було введено інфузії пропофолу поза межами операційної та під час транспортування, і найпоширенішою причиною пробудження було використання невідповідно низьких доз пропофолу шляхом інфузії з фіксованою швидкістю. Використання насосів для ІЦК і моніторинг даних оЕЕГ можуть знизити ризик інтранаркозного пробудження в цій ситуації. Бажано здійснювати контроль за глибиною наркозу під час транспортування пацієнтів, яким вводять ТВВА і міорелаксанти. Якщо відсутній портативний оЕЕГ монітор з живленням від акумулятора, то моніторинг даних оЕЕГ до початку транспортування може допомогти у виборі цільової концентрації / швидкості інфузії, яка буде використана під час транспортування.

Магнітно-резонансна томографія

Усі анестезіологи, які застосовують ТВВА під час проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ), повинні бути кваліфікованими щодо використання цієї методики в даному середовищі. Анестезію при МРТ можна підтримувати за допомогою ТВВА або інгаляційного наркозу. Деякі пацієнти, які потребують МРТ-сканування, будуть транспортовані до сканера під анестезією, яка вже підтримується за допомогою внутрішньовенної інфузії. У цих ситуаціях варіанти підтримки анестезії під час сканування включають продовження ТВВА або перехід на інгаляційний наркоз; однак необхідно особливо ретельно стежити за мінімізацією супутніх ризиків, таких як інтранаркозне пробудження під час перехідного періоду між препаратами підтримки анестезії. Лише декілька інфузійних насосів сумісні з МРТ, і це може зумовити необхідність використання насоса, розташованого поза приміщенням сканування. Деякі інфузійні насоси можуть розміщуватися у спеціально розробленому корпусі, що ізолює радіочастотні сигнали (екран Фарадея). Однак існує ризик перекриття інфузійних ліній дверцятами корпусу. Дисплей(і) насоса повинні бути у межах видимості весь час, де б не знаходився насос. Більшість інфузійних насосів не здатні перетинати лінію напруженості поля Гаусса 50.

Проблеми безпечного застосування інфузійної анестезії під час МРТ включають:

1. Місце розташування внутрішньовенної канюлі перебуває поза межами видимості. За цих обставин анестезіологи повинні мати високий індекс підозри щодо проблем з інфузією. Якщо це можливо, анестезіолог повинен перевіряти місце розташування канюлі, інфузійну трубку та з'єднання між етапами сканування.

2. Анестезіолог може не почути аварійний сигнал насоса ні з оглядової кімнати, ні всередині кімнати сканування.

3. Зазвичай необхідні довгі інфузійні лінії. Бажано використовувати одну довгу лінію інфузії, а не з'єднувати кілька коротших ліній разом. Неспроможність правильно підключити внутрішньовенні розширення може спричинити витікання препарату, які не буде виявлено насосом. Послідовно з'єднані розширення можуть викликати надмірний опір, який при виявленні насосом призведе до припинення інфузії. Наразі розроблено довгі інфузійні системи, спеціально призначені для ТВВА в МРТ-сканері, і тому рекомендується їх використання. Межа аварійного сигналу високого тиску на інфузійних насосах може регулюватися. Анестезіолог повинен переконатися у належному з'єднанні інфузійних ліній, насоса (насосів) і налаштувань насоса, щоб інфузія не припинялася через небажані аварійні сигнали високого тиску, спричинені опором інфузійної трубки.

4. Моніторинг даних оЕЕГ під час наркозу в МРТ-сканері не є доцільним, оскільки наявні в даний час монітори не сумісні з МРТ.

Акушерство

Ці рекомендації не надають рекомендацій щодо повсякденного використання ТВВА в акушерській анестезії, оскільки ця сфера потребує подальших досліджень. У випадках, коли потрібна ТВВА (наприклад, для транспортування пацієнта під наркозом до відділення інтенсивної терапії), положення цих рекомендацій є прийнятними.

Загальна анестезія у відділенні інтенсивної терапії

Ці рекомендації не поширюються на седацию пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії.

ТВВА є оптимальним варіантом у випадках, коли необхідна загальна анестезія у відділенні інтенсивної терапії для проведення хірургічної або діагностичної процедури. Аналогічні міркування повинні стосуватися використання ТВВА в операційній. Тотальну внутрішньовенну анестезію можна вводити, використовуючи або інфузію пропофолу вручну, або насос для ІЦК. Однак фармакокінетичні моделі пропофолу в насосах для ІЦК були розроблені на основі досліджень, в яких брали участь здорові пацієнти або суб'єкти. Ці моделі навряд чи можуть точно передбачити концентрацію пропофолу в плазмі крові у важко хворих пацієнтів з дисфункцією органів. Крім того, при розрахунку передбачуваної концентрації не буде враховано пропофол, введений для седатії в умовах відділення інтенсивної терапії до моменту використання насоса для ІЦК. Тому доцільним може бути титрування до клінічного ефекту, не покладаючись на передбачувану концентрацію препарату, відображену на моніторі насоса. Моніторинг оброблених даних ЕЕГ може бути корисним при роботі з пацієнтами

відділення інтенсивної терапії, яким вводять ТВВА, однак інформації про його використання наразі недостатньо.

ТВВА в педіатричній практиці

Анестезіологи, які вводять інфузійну анестезію дітям, повинні володіти чітким спектром знань, своєчасно ідентифікуючи фармакологічні і практичні особливості у цьому віковому діапазоні.

Моделі Катарії [8] та Педфузора [9] – це дві широко використовувані і затверджені педіатричні програми ІЦК, націлені на концентрацію пропофолу в плазмі. Модель Катарії може застосовуватися у дітей віком 3–16 років і вагою 15–61 кг, модель Педфузора – у дітей віком від 1 до 16 років і вагою 5–61 кг. Дітей-підлітків вагою > 61 кг можна вести за допомогою моделі Марша для дорослих. Детальну інформацію щодо фармакокінетики і моделей ІЦК у педіатрії див. у Додатку 1.

Біль при індукції анестезії є поширеним явищем, і його можна полегшити за допомогою попереднього внутрішньовенного введення лідокаїну, опіюїдів або оксиду азоту. Орієнтовна доза 5–6 мкг/мл⁻¹, як правило, є достатньою для швидкої індукції анестезії. При переході на ТВВА після інгаляційної індукції важливо уникати недостатньої концентрації в ефекторній зоні. Цього можна досягти, встановивши початкову концентрацію пропофолу 4 мкг/мл⁻¹, і зменшивши її після того, як насос вказує на те, що було подано 2–3 мг/кг⁻¹ болюса (що зазвичай займає 60–120 с). При використанні допоміжного знеболюючого засобу, такого як реміфентаніл або регіонарна блокада, цільова концентрація пропофолу під час підтримки анестезії може бути знижена до 50% [34]. Цей аспект є важливим для дітей віком <12 років, оскільки цільова концентрація 5–6 мкг/мл⁻¹ незабаром призводить до накопичення пропофолу, що викликає затримку виходу з наркозу. Цільова концентрація пропофолу 2,5–4 мкг/мл⁻¹, як правило, є достатньою під час підтримки анестезії для процедур тривалістю > 30 хв, коли також вводять опіюїд. У деяких випадках необхідні цільові концентрації можуть виходити за межі цього діапазону. Завжди необхідні титрування до клінічного ефекту і клінічна оцінка стану пацієнта.

Реміфентаніл зазвичай застосовується разом із інфузією пропофолу. Діти віком до 8 років, як правило, менш чутливі до його ефектів, переносять вищі дози при спонтанному диханні та вимагають вищих доз для отримання заданого антиноцицептивного ефекту [36, 37]. Інфузію реміфентанілу за цільовою концентрацією можна вводити, використовуючи показники для дорослих і модель Мінто для пацієнтів віком ≥ 12 років і вагою ≥ 30 кг. Для дітей молодшого віку необхідно використовувати інфузію вручну, наприклад, 0,2–0,5 мкг/кг⁻¹хв⁻¹, оскільки модель ІЦК досі не доступна.

Синдром інфузії пропофолу зустрічається дуже рідко, однак є потенційно небезпечним для життя станом. Втручання у виробництво енергії мітохондрій призводить до рабдоміолізу, ацидемії та поліорганної недостатності. До факторів ризику належать: тривала інфузія; висока швидкість подачі пропофолу ($> 6 \text{ мг/кг}^{-1}/\text{год}^{-1}$); тяжка хвороба; низьке споживання цукру; одночасне застосування катехоламінів і стероїдів [38]. Цей стан в контексті ТВВА під час загальної анестезії зустрічається ще рідше. Існує кілька незвичайних метаболічних станів, таких як мітохондріальна хвороба, порушення окислення жирних кислот і дефіцит коферменту Q, які спричиняють підвищений ризик розвитку синдрому інфузії пропофолу. Було опубліковано вказівки щодо безпечного застосування анестезії у дорослих з мітохондріальною хворобою (<http://www.newcastle-mitochondria.com/wp-content/uploads/2016/03/Anaesthesia-Peri-Operative-Care-Guidelines.pdf>).

Моніторинг оброблених даних ЕЕГ може використовуватися для контролю введенням ТВВА у дітей. Однак вплив анестетика на ЕЕГ у дітей віком до 1 року відрізняється від дітей старшого віку і дорослих [39]. Моніторинг даних ЕЕГ рекомендується застосовувати при введенні іюорелаксанта дітям у віці > 1 рік.

Навчання і кваліфікованість у проведенні ТВВА

Усі анестезіологи повинні вміти виконувати ТВВА належним чином, оскільки вони можуть зіткнутися із ситуаціями, коли введення інгаляційного анестетика неможливе. Однак опитування виявили, що не всі анестезіологи у Великобританії та Ірландії здобувають необхідні знання і досвід щодо проведення ТВВА [1, 40-42].

Заклади по підготовці анестезіологів та органи освіти повинні забезпечити викладання принципів застосування ТВВА, навчання і засвоєння практичного досвіду всіма слухачами курсів анестезіології та інтенсивної терапії. Навчання ТВВА повинно бути невід'ємною частиною основного курсу підготовки анестезіологів. Анестезіологи-практиканти повинні набути необхідних навичок у застосуванні ТВВА, перш ніж вони розпочнуть самостійно надавати медичну допомогу, включаючи пацієнтів, яким ввели внутрішньовенно пропофол під час транспортування або для анестезії поза межами операційної. Навчальні ресурси доступні за посиланням: <http://www.siva.ac.uk/>.

Лікарі-консультанти, лікарі-практики, лікарі вузьких спеціальностей і суміжні спеціалісти зобов'язані володіти знаннями та навичками, необхідними для належного і безпечного застосування ТВВА. Ця підготовка має стати частиною їх безперервного навчання.

Список використаних джерел

1. Pandit JJ, Andrade J, Bogod DG, et al. The 5th National Audit Project (NAP5) on accidental awareness during general anaesthesia: summary of main findings and risk factors. *Anaesthesia* 2014; 69: 1089– 101.

2. Absalom A, Struys MRF. Overview of total intravenous anaesthesia and target ~~edon Golt, Belgisims, Academia Press, 2006.~~

3. Al pharmacokinetics and model descriptions. *BJA Education* 2016; 16: 92– 7. -Rifai Z, M

4. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *British Journal of Anaesthesia* 1991; 67: 41– 8.

5. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998; 88: 1170– 82.

6. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999; 90: 1502– 16.

7. Absalom AR, Mani V, De Smet T, Struys MM. Pharmacokinetic models for propofol—defining and illuminating the devil in the detail. *British Journal of Anaesthesia* 2009; 103: 26– 37.

8. Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF, et al. The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. *Anesthesiology* 1994; 80: 104– 22.

9. Absalom A, Kenny G. ‘Paedfusor’ pharmacokinetic data set. *British Journal of Anaesthesia* 2005; 95: 110.

10. Eleveld DJ, Proost JH, Cortinez LI, Absalom AR, Struys MM. A general purpose pharmacokinetic model for propofol. *Anesthesia and Analgesia* 2014; 118: 1221– 37.

11. Nightingale CE, Margaron MP, Shearer E, et al. Peri management of the obese surgical patient 2015: association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia. *Anaesthesia* 2015; 70: 859– 76. -operative

12. Chortkoff BS, Eger EI, Crankshaw DP, Gonsowski CT, Dutton RC, Ionescu P. Concentrations of desflurane and propofol that suppress response to command in humans. *Anesthesia and Analgesia* 1995; 81: 737– 43.

13. Hendrickx JF, Eger EI 2nd, Sonner JM, Shafer SL. Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. *Anesthesia and Analgesia* 2008; 107: 494– 506.

14. Struys MM, Vereecke H, Moerman A, et al. Ability of the bispectral index, autoregressive modelling with exogenous input potentials, and predicted propofol concentrations to measure patient responsiveness -derived au

during anesthesia with propofol and remifentanyl. *Anesthesiology* 2003; 99: 802–12.

15. Scott HB, Choi SW, Wong GTC, Irwin MG. The effect of remifentanyl on propofol requirements to achieve loss of response to command vs. loss of response to pain. *Anaesthesia* 2017; 72: 479– 87.

16. Yu EHY, Tran DHD, Lam SW, Irwin MG. Remifentanyl tolerance and hyperalgesia: short ~~term analgesia, long term pain~~ *Anaesthesia* 2016; 71: 617– 62.

17. Stewart JT, Warren FW, Maddox FC, Viswanathan K, Fox JL. The stability of remifentanyl hydrochloride and propofol mixtures in polypropylene syringes and polyvinylchloride bags at 22 degrees -24 degrees
Analgesia 2000; 90: 1450– 1.

18. O'Connor S, Zhang YL, Christians U, Morrison JE Jr, Friesen RH. Remifentanyl and propofol undergo separation and layering when mixed in the same syringe for total intravenous anesthesia. *Pediatric Anesthesia* 2016; 26: 703– 9.

19. Craft TM. Guaranteeing drug delivery during total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia* 2015; 70: 758– 9.

20. Safe Anaesthesia Liason Group. https://www.aagbi.org/sites/default/files/TBBA_info.pdf (accessed 1/5/2016).

21. Checketts MR, Alladi R, Ferguson K, et al. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2015: association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia* 2016; 71: 85– 93.

22. Bennett SN, McNeil MM, Bland LA, et al. Postoperative infections traced to contamination of an intravenous anesthetic, propofol. *New England Journal of Medicine* 1995; 333: 147– 54.

23. Zorrilla -Vaca A, A
MA. Infectious disease risk associated with contaminated propofol anesthesia, 1989–2014. *Emerging Infective Diseases* 2016; 22: 981– 92.

24. Bowman S, Raghavan K, Walker IA. Residual anaesthesia drugs in intravenous lines – a silent threat? *Anaesthesia* 2013; 68: 557– 61.

25. McAtamney D, Campbell J. Intravenous extension lines and the potential for residual drug administration. *Anaesthesia* 2015; 70: 115– 16.

26. Oglesby KJ, Cook TM, Jordan L. Residual anaesthesia drugs – silent threat, visible solutions. *Anaesthesia* 2013; 68: 981– 2.

27. Nordström O, Engström AM, Persson S, Sandin R. Incidence of awareness in total i.v. anaesthesia based on propofol, alfentanil and neuromuscular blockade. *Acta Anaesthesiologica Scandinavia* 1997; 41: 978– 84.

28. Wigmore TJ1, Mohammed K, Jhanji S. Long -term survival
undergoing volatile versus IV anesthesia for cancer surgery: a retrospective analysis. *Anesthesiology* 2016; 124: 69– 79.

29. Chrimes N, Marshall SD. The illusion of informed consent. *Anaesthesia* 2018; 73: 9– 14.
30. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland: consent for anaesthesia 2017. *Anaesthesia* 2017; 72: 93– 105.
31. Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane Database Sysematic Reviews* 2014: Cd003843.
32. Russell IF. Fourteen fallacies about the isolated forearm technique, and its place in modern anaesthesia. *Anaesthesia* 2013; 68: 677– 81.
33. Sleigh J. The place of the isolated forearm technique in modern anaesthesia: yet to be defined. *Anaesthesia* 2013; 68: 681– 3.
34. Tasbihgou SR, Vogels MF, Absalom AR. Accidental awareness during general anaesthesia – a narrative review. *Anaesthesia* 2018; 73: 112– 22.
35. Hajat Z, Ahmad N, Andrzejowski J. The role and limitations of EEG ~~-based depth of anaesthesia~~ intensive care. *Anaesthesia* 2017; 72: 38– 47.
36. Barker N, Lim J, Amari E, Malherbe S, Ansermino JM. Relationship between age and spontaneous ventilation during intravenous anesthesia in children. *Pediatric Anesthesia* 2007; 17: 948– 55.
37. Munoz HR, Cortinez LI, Ibacache ME, Altermatt FR. Remifentanyl requirements during propofol administration to block the somatic response to skin incision in children and adults. *Anesthesia and Analgesia* 2007; 104: 77– 80.
38. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Medicine* 2003; 29: 1417– 25.
39. Constant I, Sabourdin N. The EEG signal: a window on the cortical brain activity. *Pediatric Anesthesia* 2012; 22: 539– 52.
40. Griffiths SC, Krishnamoorthy R, Sule AA, Mahalingam TG, Williamson R, Sundaram G. Training in TBBA: a survey of anaesthetic trainees in Merseyside and the Northwest. *Anaesthesia* 2010; 65: 541.
41. Madhivathanan P, Kasivisvanathan R, Cohen A. Training in total intravenous anaesthesia: a regional survey. *Anaesthesia* 2010; 65: 540.
42. Mahendrayogam T, Levy N. Implications of NAP5 on training in the East of England School of Anaesthesia. *Anaesthesia* 2015; 70: 25.

Додаток 1

Фармакокінетичні принципи і моделі тотальної внутрішньовенної анестезії (ТВВА)

Фармакокінетична модель - це математичний опис розподілу, метаболізму та виведення лікарського засобу з організму. Фармакокінетичну

поведінку більшості анестезуючих препаратів, що застосовуються для ТВВА, можна передбачити за допомогою трикамерної моделі (Рис. S1). Препарат вводять у центральну камеру (V_1), що представляє початковий об'єм розподілу. Друга (V_2) і третя (V_3) камери є математичними конструкціями, що пояснюють швидкий і повільний перерозподіл лікарського засобу з V_1 у сильно перфузовані та менш перфузовані тканини відповідно. Константи швидкості описують частку препарату, що рухається між камерами, наприклад, k_{12} позначає рух від V_1 до V_2 , а k_{21} - рух від V_2 до V_1 . Константа швидкості метаболізму (k_{10}) описує частку препарату в камері V_1 , який метаболізується або виводиться за будь-яку одиницю часу. Нарешті, константа швидкості k_{e0} описує перехід від центральної камери до ефекторної зони (мозку). k_{e0} позначає швидкість досягнення рівноваги концентрації у плазмі та мозку; вищий k_{e0} прирівнюється до швидшого встановлення рівноваги.

Ці об'єми і константи швидкості були визначені в дослідженнях, в яких препарат вводили добровольцям або пацієнтам за допомогою болюсу, інфузії або використовуючи обидва методи, після чого проводили аналіз крові з певним часовим періодом для визначення концентрації ліків. В деяких дослідженнях концентрацію пропофолу вимірювали в цільній крові, тоді як в інших - у плазмі крові. Існує незначна різниця між концентрацією в цільній крові та плазмі, однак для спрощення ми використовували в цьому документі термін "концентрація в плазмі". Програмне забезпечення для математичного моделювання використовується для оцінки цих фармакокінетичних змінних в окремих суб'єктах, а потім для оцінки впливу потенційних коваріатів, таких як маса тіла та вік, на ці змінні. Нарешті, розробляється популяційна модель, яка включає статистично значимі коваріати. Важливо, що різні фармакокінетичні моделі використовують досить різні коваріати і фармакокінетичні змінні.

Анестезію можна індукувати і підтримувати, використовуючи дозування вручну, коли анестезіолог визначає болюсну дозу (دوزи) та швидкість інфузії, або використовуючи насос для ІЦК. Насос для ІЦК містить мікропроцесор, запрограмований згідно з фармакокінетичними моделями відповідних препаратів.

Як насос для ІЦК забезпечує та підтримує запрограмовану концентрацію в плазмі?

Користувач обирає лікарський засіб та фармакокінетичну модель, яка буде використовуватися цим насосом для ІЦК, і вводить характеристики пацієнта (коваріати) та бажану ("цільову") початкову концентрацію в крові. Після запуску система подає болюс у вигляді швидкої інфузії (600–1200

мл/год⁻¹) для досягнення цільової концентрації у V_1 (Рис. S2a). Під час використання програмне забезпечення для насосів розраховує орієнтовну кількість препарату у кожній камері кожні 10 с. Програмне забезпечення розраховує чисту кількість необхідного препарату протягом наступних 10 с, що залежить від цільової концентрації, приблизного метаболізму препарату та руху препарату між V_1 і V_2 та між V_1 і V_3 . Для стабільної концентрації в плазмі кількість препарату, що метаболізується за хвилину, є постійною, тоді як чистий рух препарату між камерами поступово зменшується у міру вирівнювання градієнтів. Якщо цільова концентрація буде незмінною, насос таким чином повільно знизить швидкість інфузії. Якщо анестезіолог збільшить цільову концентрацію, буде введено новий болус, і підвищиться швидкість інфузії. Якщо цільова концентрація знизиться, інфузія препарату буде призупинена до тих пір, поки концентрація в плазмі крові не впаде до нового планового показника концентрації з урахуванням метаболізму і потоку лікарського засобу між камерами, після чого інфузія відновиться з меншою швидкістю.

Що таке націлювання на ефекторну зону?

У даному підрозділі представлено режим ІЦК, при якому користувач вводить концентрацію, націлену на ефекторну зону (мозок) (Рис. S2b). Коли збільшується цільова концентрація в ефекторній зоні, вводять болус препарату, досягаючи вищої концентрації в плазмі крові, ніж в ефекторній зоні, щоб прискорити збільшення концентрації. Однак, коли здійснюється націлення на концентрацію в плазмі, аналогічний ефект може бути досягнутий після індукції, встановивши вищу початкову плазмову концентрацію, яка знижується після втрати свідомістю пацієнта.

При націленні на ефекторну зону, розмір болусу та «переповнення» концентрації в плазмі значною мірою залежать від параметрів V_1 , V_2 та k_{e0} у фармакокінетичній моделі. Коли цільова концентрація в ефекторній зоні зменшується, система припиняє вводити лікарський засіб до тих пір, поки розрахована концентрація в ефекторній зоні не знизиться до нового запланованого показника.

Основні відмінності між поширеними моделями введення пропофолу

Моделі Марша [1] і Шнайдера [2, 3] найбільш часто застосовуються для дорослих суб'єктів. Обидва моделі були розроблені на основі досліджень, в яких брали участь здорові дорослі особи, і які не включали пацієнтів з ожирінням та людей похилого віку [4]. Модель Марша є найпростішою. Об'єми камери масштабуються лише до маси тіла, у той час як фіксуються константи швидкості. В оригінальній моделі не було показника k_{e0} . Ця модель використовується з пристроями "Diprifusor" ("AstraZeneca Limited"),

Макклсфілд, Великобританія), які пропонують лише націлювання на плазму, хоча пізніші версії "Dirifusor" використовували модель Марша разом із k_{e0} $0,26 \text{ хв}^{-1}$ для обчислення та відображення прогнозованої концентрації в ефекторній зоні для інформаційних цілей. Більшість нових насосів для "відкритого ШЦК", які пропонують націлювання на ефекторну зону за допомогою моделі Марша, використовують швидший показник k_{e0} (наприклад, $1,2 \text{ хв}^{-1}$), щоб уникнути надмірно великих навантажувальних доз.

Модель Шнайдера бере до уваги вік, стать, загальну масу тіла та ріст пацієнта як коваріати. V_1 і V_3 є фіксованими показниками, так само, як і k_{13} та k_{31} . Вік пацієнта впливає на V_2 , а, отже, і на k_{13} та k_{31} . На постійну швидкість метаболізму, k_{10} , впливає загальна вага, зріст та знежирена маса тіла (що залежить від статі, зросту та загальної ваги). Модель Шнайдера слід регулярно використовувати в режимі націлювання на ефекторну зону. Незважаючи на використання моделі для націлювання на ефекторну зону, у більшості пацієнтів індукційні дози для даної цільової концентрації аналогічні тим, які надає модель Марша в націлюванні на плазму, оскільки в моделі Шнайдера використовується менший V_1 . Надалі, за тієї ж цільової концентрації, у більшості пацієнтів швидкість інфузії буде дещо вищою за моделі Марша, ніж при використанні моделі Шнайдера.

Інфузія пропофолу вручну

Для загальної анестезії зазвичай застосовується схема Робертса (або Бристоля) для введення пропофолу [5]. Схема включає навантажувальну болюсну інфузію 1 мг/кг^{-1} з подальшим покроковим зниженням ($10 \text{ мг/кг}^{-1}/\text{год}^{-1}$ протягом перших 10 хв, $8 \text{ мг/кг}^{-1}/\text{год}^{-1}$ наступні 10 хв, а потім $6 \text{ мг/кг}^{-1}/\text{год}^{-1}$ надалі). Для середньостатистичної здорової дорослої людини нормальних пропорцій ця схема забезпечить концентрації в плазмі приблизно 3 мкг/мл^{-1} . Однак ця концентрація не підходить для всіх пацієнтів і може бути недостатньою для одних і водночас надмірною для інших. На необхідну концентрацію впливають інші лікарські засоби, які вводяться. Так, у дослідженні Робертса та ін. [5] додатково до пропофолу була проведена премедикація темазепамом, введено внутрішньовенно фентаніл та інгаляційний окис азоту.

Якщо анестезіолог, який здійснює інфузію вручну, бажає досягти більш високої концентрації пропофолу в плазмі, вводять додатковий болюс і збільшують швидкість інфузії. Щоб знизити концентрацію пропофолу в плазмі, інфузію призупиняють протягом певного періоду, після чого її починають із меншою швидкістю. Однак складно визначити розмір додаткового болюсу або тривалість паузи під час інфузії, а також наступні швидкості інфузії.

Реміфентаніл: ШЦК та інфузія вручну

Модель Мінто є апробованою схемою для ведення реміфентанілу і може бути використана при ІЦК, націленій на концентрацію в плазмі або в ефекторній зоні у пацієнтів віком ≥ 12 років та вагою ≥ 30 кг [6, 7]. Коваріати, включені в цю модель, включають вік, вагу, зріст і стать. З останніх трьох коваріатів обчислюється знежирена маса тіла, однак це обчислення є точним лише у пацієнтів, які мають ІМТ <35 кг м⁻² у жінок та <42 кг м⁻² у чоловіків.

Типові підтримуючі дози реміфентанілу складають приблизно 0,08–0,25 мкг/кг⁻¹/хв⁻¹, що еквівалентно концентрації в плазмі приблизно 2–6 нг/мл⁻¹ (Таблиця S1). У літніх пацієнтів концентрація в плазмі крові внаслідок заданої швидкості інфузії вища, тоді як у дітей вона нижча. У здорових дорослих молодого чи середнього віку з нормальними пропорціями плазмову концентрацію, необхідну для інтубації трахеї (приблизно 6 нг/мл⁻¹), можна забезпечити досить швидко, ввівши навантажувальну дозу у вигляді початкової швидкої інфузії 0,5 мкг/кг⁻¹ хв⁻¹ з покроковим зменшенням до 0,25 мкг/кг⁻¹хв⁻¹ через 3 хв. Введення болюсної навантажувальної дози вручну зі шприца не рекомендується, оскільки ця методика може призвести до надмірно високої пікової концентрації реміфентанілу, що викликає сильну брадикардію та ригідність стінки грудної клітки.

Педіатричні аспекти

Об'єми камер у дітей приблизно вдвічі більші, ніж у дорослих, порівняно з їх масою тіла. Ця різниця поступово зменшується приблизно з 12-річного віку, досягаючи значень для дорослих у віці 16 років. Таким чином, для досягнення заданої концентрації у плазмі дітям потрібні вищі болюсні дози пропофолу та початкові швидкості інфузії щодо маси тіла, ніж дорослим.

Під час тривалої інфузії пропофолу у дітей віком <12 років накопичення ліків відбувається більшою мірою у периферичній камері, у порівнянні з дорослими. Тому, коли інфузію у дитини припиняють, зазвичай потрібно більше часу, щоб концентрація пропофолу знизилася до рівня, коли свідомість відновиться [8, 9]. Потреби в пропополі можуть бути зменшені, а швидкість виходу з наркозу покращуватися за рахунок спільного застосування реміфентанілу (або іншого опіоїду) та інших лікарських засобів, таких як оксид азоту, кетамін та α_2 -агоністи. Більшість дітей виходять з наркозу при приблизній концентрації пропофолу в плазмі приблизно 2 мкг/мл⁻¹, однак цей показник може варіювати від 1 до 3 мкг/мл⁻¹ залежно від індивідуальних відмінностей та застосування допоміжних препаратів [10].

Моделі Катарії [11] (для дітей віком 3–16 років) та Педфузора [12] (для дітей віком 1–16 років) – це дві широко використовувані і затверджені педіатричні моделі, націлені на концентрацію пропофолу в плазмі крові.

Модель Катарії можна застосовувати у дітей вагою 15–61 кг, а модель Педфузора – 5–61 кг. В педіатричних системах ІЦК не було впроваджено націлювання на ефекторну зону. Під час процедури середньої тривалості у дитини молодшого віку обидві педіатричні моделі передбачають введення приблизно на 50% більше пропофолу, ніж дорослій людині згідно з моделлю Марша, саме тому дорослі моделі не повинні використовуватися в цій віковій групі. При застосуванні у дітей інфузії пропофолу вручну, початковий болюс та подальша швидкість інфузії повинні бути вищими, ніж у дорослих [13].

Список джерел, використаних у Додатку

1. Marsh B, White M, Morton N, Kenny GN. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *British Journal of Anaesthesia* 1991; 67: 41–8.

2. Schnider TW, Minto CF, Gambus PL, et al. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 1998; 88: 1170–82.

3. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999; 90: 1502–16.

4. Absalom AR, Mani V, De Smet T, Struys MM. Pharmacokinetic models for propofol—defining and illuminating the devil in the detail. *British Journal of Anaesthesia* 2009; 103: 26–37.

5. Roberts FL, Dixon J, Lewis GT, Tackley RM, Prys and maintenance of propofol anaesthesia. A manual infusion scheme. *Anaesthesia* 1988; 43: S14–S17.

-Roberts C.

6. Minto CF, Schnider TW, Egan TD, et al. Influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. I. Model development. *Anesthesiology* 1997; 86: 10–23.

7. Minto CF, Schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl. II. Model application. *Anesthesiology* 1997; 86: 24–33.

8. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76: 334–41.

-sensitive h

9. Steur RJ, Perez RS, De Lange JJ Dosage scheme for propofol in children under 3 years of age. *Pediatric Anesthesia* 2004; 14: 462–7.

10. McCormack J, Mehta D, Peiris K, et al. The effect of a target controlled infusion of propofol on predictability of recovery from anesthesia in children. *Pediatric Anesthesia* 2010; 20: 56–62.

11. Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF, et al. The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. *Anesthesiology* 1994; 80: 104–22.

12. Absalom A, Kenny G 'Paedfusor' pharmacokinetic data set. *British Journal of Anaesthesia* 2005; 95: 110.

13. McFarlan CS, Anderson BJ, Short TG. The use of propofol infusions in paediatric anaesthesia: a practical guide. *Paediatric Anaesthesia* 1999; 9: 209–16.

Допоміжна інформація

Додаткову інформацію можна знайти онлайн в розділі "Допоміжна інформація" наприкінці цієї статті

Таблиця S1. Концентрації реміфентанілу в плазмі (нг/мл^{-1}), досягнуті у стабільному стані, оцінені за моделлю Мінто за участі пацієнта чоловічої статі, 70 кг, 170 см, 40-річного віку при різних фіксованих швидкостях інфузії. У літніх пацієнтів концентрація в плазмі крові внаслідок заданої швидкості інфузії вища, тоді як у дітей вона нижча.

Рисунок S1. Схематична ілюстрація трикамерної моделі з додатковою камерою ефекторної зони. Константи k_{xx} показують частку препарату, що дифундує з однієї камери в іншу, за одиницю часу.

Рисунок S2. Ілюстрація ІЦК у плазмі (а) та ефекторній зоні (б), коли використовується модель Марша з 1% пропофолом та k_{e0} $1,2 \text{ хв}^{-1}$. На обох рисунках цільова концентрація встановлюється на рівні 3 мкг/мл^{-1} за час 0, збільшується до 6 мкг/мл^{-1} за 5 хв., а потім знижується до 3 мкг/мл^{-1} за 10 хв. Концентрації у плазмі представлені суцільними лініями, концентрації в ефекторній зоні (мозок) – точковими лініями, швидкість інфузії – пунктирними лініями. Орієнтуючись на ефекторну зону, над- і недо-концентрації в плазмі, що знаходяться вище і нижче цільової концентрації, використовуються для досягнення більш швидких змін концентрації в ефекторній зоні. k_{e0} , постійна, що стосується швидкості рівноваги між концентрацією препарату в плазмі та в ефекторній зоні; ІЦК, інфузія за цільовою концентрацією.