Реферат

Тема: ФАРМАКОКИНЕТИКА СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ

ПРИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОМ ПОСОБИИ

План

Вступление

Фармакокинетика средств, применяемых в анестезиологии

Внутривенные анестетики, снотворные, анальгетики

Мышечные релаксанты

Список литературы

## Вступление

В настоящей работе рассматриваются вопросы частной фармакокинетики в самом общем виде, кинетика отдельных препаратов в качестве примеров.

Ингаляционные анестетики.

Важное место в практической работе анестезиолога занимают ингаляционные анестетики.

## Фармакокинетика средств, применяемых в анестезиологии

Описание фармакокинетики ингаляционных анестетиков, как и построение математических моделей, облегчает тот факт, что их потребление, распределение и элиминация с определенными оговорками подчиняются тем же закономерностям, что и движение жидкости в системе цилиндрических контейнеров, соединенных трубками. Объем содержащейся в контейнерах воды представляет количество паров анестетика. Контейнеры соответствуют различным органам и тканям и представляют собой аккумулирующие емкости для анестетиков (их можно рассматривать и как секторы). По трубкам происходит доставка анестетика в легкие (вентиляция) и от легких в ткани (кровообращение). Внутренние органы (сердце, мозг, печень, почки, кишечник) имеют небольшой объем и, следовательно, небольшую аккумулирующую емкость, чему соответствует небольшой контейнер. Но они получают богатое кровоснабжение, что отражено в виде толстой трубки. Мышцы имеют большой объем и умеренное кровоснабжение, чему соответствует узкая трубка. Наконец, жировая ткань имеет умеренный объем, но большую аккумулирующую емкость, так как ингаляционные анестетики лучше растворяются в жирах, чем в воде. Этому соответствует большой контейнер, а плохое кровоснабжение выражено очень узкой трубкой.

Используя описанную схему, можно представить себе такую последовательность событий. Когда открывают кран, вода через трубку начинает перетекать в контейнер, соответствующий легким, в котором ее уровень повышается. Аналогично этому при включении испарителя анестетик благодаря вентиляции поступает в легкие, где его напряжение (парциальное давление) начинает повышаться. Из легких анестетик с кровью поступает во все ткани. Благодаря большой трубке в маленьком контейнере ("внутренние органы") напряжение анестетика растет быстро параллельно увеличению его напряжения в легких. В отличие от этого большой контейнер ("мышцы") снабжается маленькой трубкой, в связи с чем в мышцах напряжение растет медленно и значительно отстает от такового в легких. Эта закономерность еще более выражена при распределении анестетика в жировой ткани.

Если бы анестетик не подвергался метаболическим превращениям, то, в конце концов, во всех тканях было бы достигнуто напряжение, соответствующее постоянной вдыхаемой концентрации. Для большинства анестетиков такое уравнивание (или близкое к равновесию состояние) действительно наступает, поскольку метаболическая трансформация ингаляционных анестетиков (за исключением трихлорэтилена) незначительна. На скорость достижения равновесия может влиять величина вдыхаемой концентрации: чем выше концентрация, тем скорее наступает уравнивание. Однако этот эффект становится ощутимым только при очень высокой концентрации, поэтому сказанное практически касается только закиси азота.

Определенное влияние на описанный процесс оказывают физико-химические свойства анестетиков, в частности их растворимость в крови и тканях. В соответствии с коэффициентом растворимости Оствальда (он ниже 1 для всех газообразных анестетиков и выше - для всех парообразных) растворимость закиси азота и циклопропана низкая, изофлурана, энфлурана и фторотана - высокая, а хлороформа, трихлорэтилена, метоксифлурана и диэтилового эфира - очень высокая. Растворимость перечисленных анестетиков в воде тканей соответствует или даже выше их растворимости в крови. Растворимость анестетиков в жировой ткани существенно превышает этот показатель для крови.

Как же влияет растворимость анестетиков на процессы их потребления и распределения? Анестезиолога интересует не столько факт достижения полного равновесия, сколько напряжение анестетика в мозге и других органах.

При применении таких высокорастворимых анестетиков, как метоксифлуран и диэтиловый эфир, равновесие достигается крайне медленно и требует нескольких дней и даже недель до полного завершения. В связи с этим возникает вопрос, как вообще возможно введение в анестезию с помощью препаратов, обладающих такой высокой растворимостью. Ответ достаточно прост: для введения в анестезию используют вдыхаемую концентрацию, которая во много раз выше требующейся мозгу для возникновения состояния анестезии. После достижения необходимой глубины анестезии анестезиолог снижает вдыхаемую концентрацию. Более того, для поддержания постоянной концентрации в крови напряжение анестетика во вдыхаемом газе следует и далее постепенно снижать. Это рассуждение применимо (хотя и в меньшей степени) к таким удовлетворительно растворимым агентам, как фторотан и энфлуран.

Влияние растворимости анестетиков и различия в достижении равенства концентраций в отдельных регионах обусловливают и другие явления. При применении высокорастворимых препаратов система обладает выраженной инерцией и изменения вдыхаемой концентрации вызывают лишь небольшие сдвиги напряжения анестетика в легких и мозге. Иная ситуация возникает при использовании анестетика низкой растворимости: изменения вдыхаемой концентрации быстро сопровождаются почти равным сдвигом напряжения в легких и мозге, что позволяет анестезиологу легко контролировать концентрацию в мозге и, следовательно, глубину анестезии.

Наконец, при выходе больного из состояния анестезии этот процесс идет быстрее в случае применения анестетиков малой растворимости и, наоборот, весьма продолжителен при использовании препаратов хорошей, особенно высокой, растворимости.

Необходимо также указать ряд других факторов, существенно влияющих на фармакокинетику ингаляционных препаратов: питание больного (величина жировых депо), его возраст (при прочих равных условиях введение в анестезию и выход из нее у детей осуществляются быстрее, чем у взрослых), контур наркозного аппарата, изменения вентиляции и кровообращения. Если опустить детали, то можно сказать, что между объемом вентиляции и скоростью изменения концентрации анестетика во внутренних органах (прежде всего в мозге) существует прямая зависимость: при увеличении объема вентиляции ускоряется введение в анестезию, быстрее наступают изменения концентрации в периоде поддержания; при уменьшении объема вентиляции происходит обратное. С другой стороны, любое уменьшение кровотока к внутренним органам и тканям, за исключением мозга, снижает доставку к ним анестетика. Концентрация препарата в легких повышается, что сопровождается увеличением напряжения анестетика в мозге. В связи с этим при синдроме малого сердечного выброса с сохранением мозгового кровотока анестезия наступает быстрее, а в периоде поддержания при той же вдыхаемой концентрации происходит углубление анестезии. Напротив, высокий сердечный выброс, как ни парадоксально, может удлинить период введения.

## Внутривенные анестетики, снотворные, анальгетики

Барбитураты.

Первая версия о коротком действии тиопентал-натрия была основана на его быстрой элиминации из организма. Однако совершенствование метода определения барбитуратов в крови заставило изменить эту точку зрения. Прежде всего было установлено, что период полувыведения тиопентал-натрия после внутривенной инъекции однократной дозы составляет 4,6 ч, что слишком много для объяснения короткого действия препарата. Как было показано в дальнейшем, хорошая растворимость тиопентал-натрия в липидах в сочетании с высокой интенсивностью мозгового кровотока приводит к быстрому проникновению препарата в ЦНС. Быстрое прекращение его действия было объяснено перераспределением препарата из мозга в жировую ткань, обладающую большим объемом для тиопентал-натрия, но со значительно меньшим, чем в ЦНС, кровоснабжением. Описанная интерпретация течения анестезии тиопентал-натрием была одной из первых и удачных попыток фармакокинетического анализа клинического действия лекарственного препарата.

Успехи аналитической техники позволили уточнить кинетику тиопентал-натрия. Пик концентрации его в плазме после болюсной инъекции наступает уже в течение одного кругооборота крови. Одновременно вступают в действие две фазы распределения. Полупериод быстрого распределения (*Т1/2а)* колеблется от 2 до 4 мин, а полупериод медленного распределения (Т12бета) составляет 45-60 мин. С большей долей вероятности можно предположить, что фаза быстрого распределения характеризует уравновешивание центрального сектора, обладающего богатой васкуляризацией, с более медленно уравновешиваемым небольшим сектором (возможно, скелетные мышцы). Именно в этой фазе наступает пробуждение после введения однократной небольшой дозы тиопентал-натрия. Через 12-17 мин начинает преобладать фаза медленного распределения, которая отражает уравновешивание двух упомянутых секторов с третьим, еще более медленно уравновешиваемым (очевидно, жировые депо). Эта фаза длится 2-4 ч до наступления терминальной фазы элиминации.

Как показали исследования, период полувыведения тиопентал-натрия составляет 10-12 ч (для доз, не превышающих 2 г), причем элиминация происходит по типу реакции первого порядка. При дозе выше 2 г элиминация препарата идет по типу процесса нулевого порядка, т.е. скорость ее не зависит от дозы. Эти особенности кинетики тиопентал-натрия могут оказаться важными для понимания продолжительности его действия при использовании его в качестве антигипоксанта в больших дозах.

Из сказанного очевидна важность для характеристики фармакокинетики тиопентал-натрия учета особенностей его элиминации, которая, как и для других лекарственных средств, определяется двумя факторами - клиренсом и объемом устойчивого распределения. Клиренс препарата почти полностью зависит от метаболизма в печени. Данное обстоятельство объясняется тем, что высокая жирорастворимость тиопентал-натрия ведет к энергичной реабсорбции его в почках. С мочой при этом выделяется лишь незначительное количество неизмененного препарата. Установлено, что общий клиренс тиопентал-натрия колеблется от 1,6 до 4,3 мл/ (кг х мин). Происходящие в печени обменные превращения препарата обусловлены главным образом окислением, результатом которого служит образование углекислого тиопентала - фармакологически неактивного соединения. Лишь небольшое количество препарата подвергается десульфуризации с образованием фармакологически активного этаминала, который впоследствии подвергается метаболической инактивации. Через 15 мин после введения 0,5-1,25 г тиопентал-натрия в крови можно обнаружить только небольшое количество этаминала. Однако следует иметь в виду, что использование в течение 2-3 дней больших доз тиопентала (300 - 500 мг/кг) может сопровождаться образованием этаминала в довольно высокой концентрации.

При однократном болюсном введении тиопентал-натрия прекращение его наркотического эффекта связано главным образом с его перераспределением из мозга в мышцы и жир, а не с метаболической трансформацией, которая через 1 мин после инъекции составляет 14%, а через 15 мин - только 18%. Интенсивное распределение тиопентал-натрия объясняется его высокой жирорастворимостью (устойчивый объем распределения составляет от 1,3 до 3,3 л/кг).

Некоторые другие препараты, используемые для внутривенной анестезии, также имеют большой объем распределения (кетамин - 3 л/кг, фентанил и морфин - 3-5 л/кг).

Тиопентал-натрий обладает умеренной способностью к связыванию с белками, особенно альбуминами (свободная фракция составляет 15-25%). С одной стороны, увеличение свободной фракции (в частности, при уменьшении количества альбуминов или захвате их связей другими лекарственными средствами) соответственно акцентирует его фармакологический эффект (на мозг) и побочные действия (на сердечно-сосудистую систему). С другой стороны, при увеличении свободной фракции препарата усиливается его перераспределение из мозга в другие ткани и укорачивается анестезия. Понимание описанных особенностей фармакокинетики тиопентал-натрия позволяет усилить или изменить его действие на фоне сопутствующих заболеваний (например, потребность в меньшей дозе для достижения того же эффекта на фоне гипопротеинемии, при нарушениях функции печени, у больных пожилого возраста и т.д.).

Фармакокинетика гексенала определяется практически теми же факторами, что и тиопентал-натрия, и отличается лишь в небольшой степени. Так, период полувыведения гексенала составляет 4,5-5,5 ч, клиренс - 3,3 - 3,6 мл/ (кг х мин), объем устойчивого распределения - 1 - 1,25 л/кг. Сопутствующие заболевания оказывают на фармакодинамику гексенала то же влияние, что и на фармакодинамику тиопентал-натрия.

*Пропанидид.*

Этот препарат - известный пример анестетика с коротким действием, широко используемого для проведения небольших операций (например, малых гинекологических вмешательств). Выход из состояния анестезии после однократного применения или инфузии препарата обусловлен превращением его под действием псевдохолинэстеразы плазмы в метаболиты, не обладающие наркотической активностью. Однако некоторые данные позволяют считать, что часть препарата все же может подвергаться метаболическим превращениям другим путем или выделяться в неизмененном виде. Распределение препарата играет незначительную роль в прекращении его действия. Скорость метаболизма пропанидида прямо пропорциональна его концентрации, т.е. подчиняется реакции первого порядка.

*Кетамин*.

Популярность этого анестетика выдвинула его на одно из первых мест по частоте использования как при кратковременной, так и при длительной общей анестезии. Препарат отличается высокой растворимостью в жирах, превышающей этот показатель тиопентал-натрия в 5 - 10 раз, что обеспечивает его быстрое проникновение в ЦНС. Этому способствует и вызываемая кетамином стимуляция кровообращения. Удаление препарата из ЦНС также происходит быстро. Основной причиной прекращения центрального действия кетамина является быстрое перераспределение препарата из мозга в другие ткани.

Биотрансформация кетамина осуществляется путем диметилирования печеночными микросомальными ферментами с образованием норкетамина. Затем наступают гидроксилирование ароматического циклогексиламинового кольца в двух различных позициях и "сопряжение", экскреция или дегидратирование до дегидроноркетамина. Известны и другие пути метаболических превращений. Диазепам блокирует некоторые этапы метаболизма кетамина, что может несколько удлинить его действие.

После внутривенной инъекции анестетик быстро распределяется по тканям и концентрация его в плазме резко падает (*Т1/2* составляет 10-15 мин). Альфа-фаза завершается примерно через 30 мин. В дальнейшем концентрация падает медленно, о чем свидетельствует длительная бета-фаза (*Т1/2 =* 150-170 мин), которая зависит главным образом от метаболизма кетамина. Препарат только в небольшом количестве (около 2% введенной дозы) выделяется в неизмененном виде с мочой; остальную часть выводимых веществ составляют метаболиты кетамина. После длительной капельной внутривенной инфузии действие препарата прекращается также достаточно быстро.

*Бензодиазепины* находят широкое применение в анестезиологии. Разнообразие препаратов (их число приближается к двадцати) дает возможность анестезиологу выбрать препарат в зависимости от специфических требований и условий. Бензодиазепины имеют незначительные различия в химической структуре, которые, однако, обусловливают существенную разницу физико-химических свойств, фармакологического действия и фармакокинетического поведения.

В фармакокинетике бензодиазепинов большую роль играют метаболические превращения препаратов. Биотрансформация этих соединений происходит в печени, и от ее скорости зависит общий клиренс большинства бензодиазепинов. В ряде случаев обменные превращения препаратов, не обладающих фармакологической активностью, приводят к образованию фармакологически действующих метаболитов. Результатом биотрансформации активных бензодиазепинов может быть возникновение активных метаболитов, эффект которых важен для суммарного фармакологического действия. В биотрансформации бензодиазепинов принимают участие два основных пути метаболизма - окислительно-восстановительные реакции и реакции сопряжения (конъюгации).

В соответствии с принятой в настоящее время классификацией производные бензодиазепина подразделяются на три группы в зависимости от периода полувыведения. К соединениям, характеризующимся длительной элиминацией (*Т1/2бета* более 24 ч), относятся хлозепид (хлордиазепоксид, элениум), диазепам (седуксен, реланиум, сибазон), мезапам (рудотель), нитразепам (эуноктин, родедорм). В группу препаратов со средней длительностью элиминации (*Т1/2бета=5 -* 24 ч) входят нозепам (оксазепам, тазепам) и проходивший в клиническую апробацию флунитразепам. Наконец, представителем препаратов с коротким периодом полувыведения (Г1/2бета менее 5 ч) является завоевавший популярность в западных странах мидазолам.

Наркотические анальгетики занимают важное место в арсенале средств, используемых в анестезиологии, что, естественно, повышает интерес к фармакокинетике этих препаратов. Изучение их действия осложняется рядом обстоятельств (многообразие путей введения, несовершенство методов определения концентрации анальгетиков и др.), что позволяет представить картину лишь ориентировочно. Мы сосредоточим основное внимание на внутривенном пути введения как наиболее целесообразном при использовании этих средств с целью анестезии.

Для иллюстрации кинетики анальгетиков выбраys наиболее популярные препараты - морфин и фентанил.

Определенные различия в фармакокинетике препаратов объясняются их жирорастворимостью. Обладающий высокой растворимостью в липидах фентанил быстро проникает через мембраны в ЦНС и столь же быстро ее покидает, что проявляется присущим этому анальгетику кратковременным эффектом. Морфин, будучи менее липофильным, проникает в ЦНС медленнее, хотя некоторые центральные проявления действия препарата (например, угнетение дыхания) становятся заметны почти сразу же после внутривенной болюсной инъекции. Вместе с тем хорошая растворимость фентанила в жирах (соотношение жир/плазма для фентанила составляет 35: 1, а для морфина только 0,8:

1) обусловливает его длительное депонирование в жировых депо, из которых он выделяется довольно медленно. В связи с этим он имеет относительно длительный период полуэлиминации (T1/2бета 2 - 5 ч).

Необходимо учитывать влияние на фармакокинетику наркотических анальгетиков еще одного фактора - ионизации. Будучи слабыми основаниями, они подвергаются заметной ионизации (морфин при рН 7,4 ионизирован на 23%, а фентанил - на 9%). Более высокая степень ионизации снижает жирорастворимость, уменьшает связывание с белками (свободная фракция морфина в плазме составляет 70%, а фентанила только 9%), влияет на распределение между плазмой и другими жидкостными секторами организма, уменьшает реабсорбцию в почках и этим способствует выделению части препарата в неизмененном виде. Однако влияние на фармакокинетику всех перечисленных физико-химических свойств анальгетиков в определенной степени ослабляется высоким объемом распределения (*VD).*

Биотрансформация наркотических анальгетиков в печени служит наиболее важным механизмом их элиминации, причем метаболиты выводятся главным образом почками. Так, конъюгация морфина с глюкуроновой кислотой обусловливает основной путь его метаболических превращений. Это соединение фармакологически мало активно и довольно легко выделяется почками. Однако при почечной недостаточности морфина глюкуронат накапливается в организме, может проникать и депонироваться в ЦНС и давать некоторый фармакологический эффект. В отличие от морфина метаболиты фентанила не обладают фармакологической активностью. Фентанил может быть использован без каких-либо последствий у больных с почечной недостаточностью.

## Мышечные релаксанты

В целом их фармакокинетика подчиняется тем же механизмам, что и этот процесс у других лекарственных средств. Количество миорелаксанта, достигающее нервно-мышечного соединения, зависит от содержания свободной формы препарата в крови. Поскольку мышечные релаксанты вводят внутривенно, их концентрация в крови обусловлена дозой и скоростью введения, связыванием с белками, особенностями распределения и элиминации.

Элиминация мышечных релаксантов из организма происходит тремя основными путями. Дитилин - единственный мышечный релаксант, который почти полностью подвергается метаболической трансформации в плазме. Панкуроний метаболизируется частично. Тубокурарин полностью выделяется из организма неизмененным. Как неизмененные формы препаратов, так и их метаболиты элиминируются из организма через почки и с желчью. Существуют и другие малоизученные пути выделения мышечных релаксантов экзокринными железами (главным образом слюнными), депонирования в тканях.

На скорость накопления мышечных релаксантов в нервно-мышечном соединении влияет несколько факторов Кровоснабжение нервно-мышечного синапса существенно выше, чем мышц в целом. Переход миорелаксанта из кровотока в нервно-мышечное соединение почти не встречает сопротивления Наконец, достижение мышечным релаксантом постсинаптической мембраны и, возможно, двигательной пластинки требует только распределения во внеклеточном пространстве и не нуждается в прохождении через клеточную мембрану.

Быстрая а-фаза падения концентрации миорелаксанта в крови зависит главным образом от распределения его в тканях. Бета-фаза определяется в основном экскрецией препарата с мочой и желчью (для тубарина Т1/2 *бета* составляет 1,3-2,9 ч, для панкурония - 1,6-2,4 ч). Поскольку мышечные релаксанты высокоионизированы, они с трудом проникают через клеточные мембраны и поэтому имеют небольшой объем распределения (начальный *VD* равен 0,08 - 0,14 л/кг, а при достижении устойчивого состояния *Vd* составляет 0,2 - 0,45 л/кг). Клиренс панкурония достигает 1 - 1,9 мл/ (кг-мин), а тубокура-рина - 1,8-3,8 мл/ (кг - мин).

На клинический эффект мышечных релаксантов влияют такие фармакокинетические факторы, как экскреция с мочой (замедление экскреции при почечной недостаточности), элиминация и биотрансформация печенью (при печеночной недостаточности этот процесс может быть продолжительным), возраст (уменьшение клиренса панкурония из плазмы у пожилых людей и повышенная чувствительность новорожденных к тубокурарину), гипотермия (удлиняет действие антидеполяризующих релаксантов).

Фармакокинетика деполяризующих мышечных релаксантов, в частности дитилина, мало изучена. Хорошо известен лишь механизм биотрансформации препарата, псевдохолинэстераза вызывает его распад до сукцинилмонохолина, а затем до сукциновой кислоты и холина. Довольно широко распространено мнение, что нервно-мышечный блок, вызываемый дитилином, прекращается благодаря этому процессу метаболических превращений. Подобная точка зрения ошибочна. В действительности метаболическая трансформация препарата в плазме определяет лишь его количество, которое достигает нервно-мышечного соединения. Прекращение нервно-мышечной блокады происходит главным образом благодаря вымыванию дитилина из нервно-мышечного соединения. Короткое парализующее действие этого миорелаксанта обусловлено быстрым исчезновением его из плазмы в результате как биотрансформации, так и перехода во внесосудистое пространство. Выделение дитилина с мочой составляет менее 10% введенной дозы и мало влияет на кинетику элиминации.

## Список литературы

1. *Закусов В.В., Комиссаров И.В., Синюхин В.Н.* Общая фармакология // Клиническая фармакология / Под ред.В. В. Закусова. - М., 1978. - С.22-63.
2. *Соловьев В.Н., Фарсов А.А., Фишман В.М.* Фармакокинетика. - М.: Медицина, 1980.
3. *Холодов Л.Е., Яковлев В.П.* Клиническая фармакокинетика: Руководство. - М.: Медицина, 1985.
4. *Gibaldi М., Levy G.* Pharmacokinetics in clinical practice, a. Applications // J. A. M. A. - 1976. - Vol.235, N 18. - P. 1987-1992.
5. *Hug С.С.* Pharmacokinetics and dynamics of narcotic analgesics // Pharmacokinetics of anaesthesia / Ed. C. Prys-Roberts, С.С. Hug. - Oxford, 1983. - P.187-234.
6. *Hull C. J.* General principles of pharmacokinetics // Pharmacokinetics of anaesthesia / Ed. C. Prys-Roberts, C. C. Hug. - Oxford, 1983. - P.1-24.
7. *Mapleson W. W.* Pharmacokinetics of inhalation anaesthetics. // Pharmacokinetics of anaesthesia / Ed. C. Prys-Roberts, C. C. Hug. - Oxford, 1983. - P.89-111.
8. *Miller R. D.* Pharmacokinetics of muscle relaxants and their antagonists // Pharmacokinetics of anaesthesia / Ed. C. Prys-Roberts, C. C. Hug. - Oxford, 1983. - P.246-269.
9. *Moffat J. A, Milne B.* Pharmacokinetics in anaesthesia // Canad. Anaesth. Soc. J. - 1983. - Vol.3, N 3. - Pt.I. - P.300-307.
10. *Nimmo W. S., Clements J. A.* Ketamine // Pharmacokinetics of anaesthesia / Ed. C. Prys-Roberts, C. C. Hug. - Oxford, 1983. - P.235-245
11. *Norman J.* The I. V. administration of drugs // Brit. J Anaesth - 1983 Vol 55, N 1 1 P.1049 - 1052.
12. *Prys-Roberts С., Hug С.С.* Pharmacokinetics of anaesthesia Oxford' Blackwell Sci Publ, 1983.
13. *Prys-Roberts C., Sear J. W.* Non barbiturate intravenous anaesthetics and continuous infusion anaesthesia // Pharmacokinetics of anaesthesia / Ed. Prys-Roberts J., Hug С.С. - Oxford, 1983. - P.128-156.
14. *Reues J. G.* Benzodiazepines // Pharmacokinetics of anaesthesia / Ed. Prys-Roberts C., Hug C. C. - Oxford, 1983. - P.157-186.
15. *Sear J. W.* Effect of renal and hepatic disease on pharmacokinetics of anaesthetic agents // Pharmacokinetics of anaesthesia / Ed. C. Prys-Roberts, C. C. Hug. - Oxford, 1983. - P.64-88
16. *Stanski D. R.* Pharmacokinetics of barbiturates // Pharmacokinetics of anaesthesia / Ed Prys-Roberts C., Hug C. C. - Oxford, 1983. - P.112-127.
17. *Symposium* on pharmacokinetic aspects in therapy // Triangle. - 1975. - Vol.14, N 3/4. - P.99-160.
18. *Vickers M. D., Schnieden H., Wood-Smith F. G.* Drugs in anaesthetic practice. - 6-th ed. - London: Butterworth, 1984.