

Кафедра фармакологии ИФМХ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
(Пироговский университет)

Методическая разработка

для аудиторной и внеаудиторной работы
студентов III курса лечебного, педиатрического и
фармацевтического факультетов

Тема: «Общие и местные анестетики»

Составители:

доцент кафедры фармакологии ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава
России (Пироговский университет), к.м.н. Д.Е. Юров
профессор кафедры фармакологии ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский университет), к.м.н. Г.В. Кукушкин

Москва 2025

Анестезирующие средства

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕРМИНЫ

Анальгезия (греч. an отсутствие, отрицание, algos боль) – потеря болевой чувствительности в ответ на раздражитель, который ее обычно вызывает.

Анестезия (греч. an отсутствие, отрицание, aesthesia чувство, ощущение) – отсутствие чувствительности (тактильной, температурной, болевой и др.).

Выход из общей анестезии (пробуждение) – восстановительный этап, начинающийся с момента окончания хирургической операции и продолжающийся в течение послеоперационного периода до тех пор, пока пациент полностью не начнет реагировать на окружающую среду.

Индукция анестезии – изменение состояния сознания пациента от стадии I до стадии III общей анестезии (этап перехода пациента в состояние анестезии).

Минимальная альвеолярная концентрация (МАК) – концентрация анестетика в альвеолярном пространстве, которая предотвращает рефлекторную двигательную реакцию на болевой стимул (разрез кожи).

Моноанестезия – анестезия только одним ЛС.

Наркоз (греч. parkosis – оцепенение, онемение, погружение в сон) – тоже, что и общая анестезия. Однако термин считается устаревшим, т.к. делает акцент только на одном компоненте общей анестезии – утрате сознания, что было особенно важным при применении первых общих анестетиков (эфир, хлороформ), когда главной целью было «усыпить» пациента (гипнотическое действие).

Общая анестезия (= полная потеря чувствительности) — фармакологически вызванное обратимое угнетение ЦНС с утратой сознания, позволяющее переносить хирургическое вмешательство, целью которого является подавление осознанного восприятия и физиологических реакций на болевые стимулы.

Общие анестетики — лекарственные средства, используемые для общей анестезии

Парциальное давление (лат. partialis частичный) – давление, создаваемое каждым компонентом газовой смеси. Парциальное давление соответствует давлению, которое каждый газ оказывал бы, если бы он присутствовал в соответствующем пространстве по отдельности.

Поддержание анестезии – этап начинается, когда пациент находится на глубине общей анестезии, достаточной для проведения хирургического вмешательства манипуляций, и продолжается до его завершения.

Премедикация – этап подготовки пациента к медицинскому вмешательству

Проприоцептивная чувствительность – ощущения положения тела в пространстве.

Сбалансированная анестезия – комбинирование ЛС для анестезии (например, внутривенный анестетик для индукции анестезии, ингаляционный анестетик для поддержания анестезии, опиоидный анальгетик для анальгезии и миорелаксант для миорелаксации) с различными механизмы действия, позволяющая уменьшать дозы каждого из них и минимизировать побочные эффекты.

Седация (лат. sedatio успокоение) – фармакологически индуцированное обратимое угнетение ЦНС различной степени, которое вызывается введением ЛС, после чего следует изменение сознания различной степени. От легкой седации, когда пациент засыпает, но реагирует на воздействие, до глубокой – с подавлением рефлексов и сохранением спонтанного дыхания.

Сердечный выброс – эффективный объем крови, выбрасываемый каждым желудочком сердца за единицу времени (обычно за 1 минуту).

Тотальная внутривенная анестезия (TIVA, Total Intravenous Anesthesia) – общая анестезия, достигаемая только внутривенным введением ЛС.

Широта анестетического действия – диапазон концентраций анестетика между вызывающей хирургическую анестезию и минимальной токсической концентрацией, при которой наступает угнетение жизненно важных центров продолговатого мозга.

Анестезирующие средства

Анестезирующие средства, или анестетики вызывают обратимую блокаду всех типов чувствительности — болевой, тактильной, температурной, а также проприоцептивной. В зависимости от клинического применения ЛС этой группы классифицируют на общие и местные анестетики.

1. Общеанестезирующие лекарственные средства (общие анестетики)

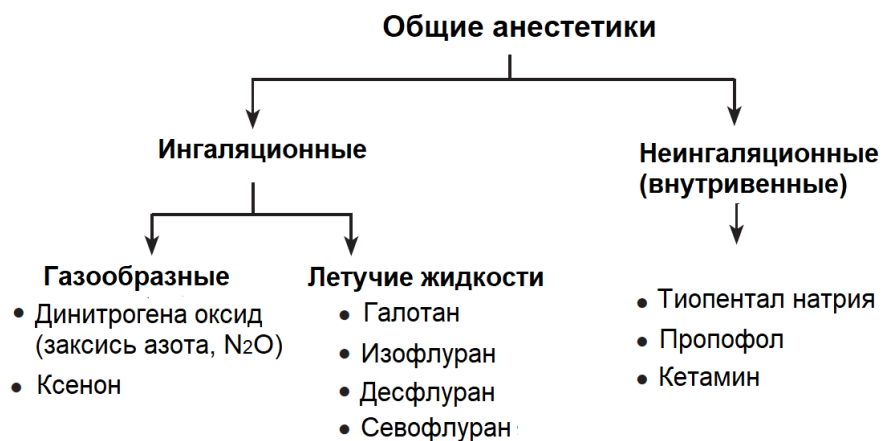
Основными показаниями к их применению являются хирургические операции и диагностические исследования, где чрезвычайно важно полное исключение реакций организма пациента на вмешательство. Иногда их используют в лечебных целях.

Эти ЛС вызывают состояние **общей анестезии** (устаревший термин «наркоз»), которое определяется как временное, контролируемое, обратимое состояние, для которого характерны:

- утрата сознания ($\neq$ естественный сон)
- амнезия;
- отсутствие всех видов чувствительности (особенно болевой);
- миорелаксация;
- отсутствие соматических и вегетативных рефлексов.

Описанные эффекты реализуются на различных уровнях ЦНС: спинной мозг, ретикулярная формация, таламус, лимбическая система, кора головного мозга.

Схема 1. Классификация общих анестетиков



В настоящее время ни один из существующих анестетиков, используемый в качестве единственного средства, не способен в полной мере обеспечить одновременную реализацию всех пяти вышеперечисленных ключевых аспектов анестезии без развития симптомов передозировки. В первую очередь это обусловлено их узкой широтой анестетического действия ($TI=2-4$). Например, для надежного подавления защитных рефлексов требуется доза, превышающая минимально достаточную для утраты сознания, что существенно увеличивает риск угнетения жизненно важных функций организма. Следовательно, **моноанестезия общеанестезирующими средствами не позволяет достичь оптимального соотношения между эффективностью и безопасностью и может использоваться только при кратковременных хирургических вмешательствах и диагностических исследованиях.**

В современной анестезиологии предпочтение отдается так называемой **сбалансированной анестезии**, основанной на взаимодополняемости и синергии, которая достигается комбинацией внутривенных и ингаляционных анестетиков, анксиолитиков, опиоидов и миорелаксантов. Целью такого сочетания ЛС является создание определенного *баланса их свойств, т.е. достижения равновесия между временным угнетением сознания, анальгезией и миорелаксацией*, что позволяет снижать используемые дозы ЛС и минимизировать нежелательные побочные эффекты. Благодаря этому сбалансированную анестезию можно адаптировать к особенностям состояния пациента и специфике проводимого хирургического вмешательства.

Механизм действия общих анестетиков

Универсальный механизм, объясняющий действие общих анестетиков, до сих пор не предложен. Согласно выдвинутой в начале XX в. липидной теории Мейера – Овертона, они встраиваются в липидный бислой нейрональной мембраны и изменяют ее «текучесть», что нарушает функцию Na^+ -каналов и, как следствие, приводит к блокаде генерации потенциала действия и нарушению передачи нервных импульсов.

Более поздняя биохимическая теория, предложенная начале в 1980-х годов, положила начало концепции «белковых мишеней» в действии общих анестетиков. В соответствии с ней, они (прежде всего внутривенные) связываются с белками ионных каналов и рецепторами клеточных мембран, модулируя активность нейротрансмиттеров, что вызывает или усиление торможения, или угнетению возбуждения в ЦНС (см. таб. 1-1). Тип, плотность и локализация рецепторов в ЦНС во многом определяют специфику эффектов, например

анксиолитическое действие и седацию бензодиазепинов, снотворное действие пропорола. Считается, что иммобилизирующее действие ингаляционных анестетиков реализуется на уровне спинного мозга, амнезия – гиппокамп, седация – неокортика и таламуса.

Таблица 1. Клеточные эффекты и молекулярные механизмы действия общих анестетиков

Эффекты	Клеточные мишени-рецепторы
↑ Торможение	↑ ГАМК _A -рецепторы ↑ Глициновые рецепторы ↑ K _{2P} -каналы*
↓ Возбуждение	↓ NMDA ^{**} /AMPA-рецепторы ↓ N-холинорецепторы ↓ 5-НТ-рецепторы

*– K_{2P}-каналы – двупоровые калиевые каналы, обеспечивающие фоновые токи калия и способствующие поддержанию мембранного потенциала покоя ⇒ ↑ активность каналов → гиперполяризация нейронов и угнетению активности нейронов.

^{**}– Наиболее важными и клинически значимыми общими анестетиками, целенаправленно блокирующими NMDA-рецепторы, являются кетамин, закись азота и ксенон

Традиционно выделяют **четыре стадии общей анестезии**, которые впервые были описаны при использовании эфира: I стадия – обезболивание и амнезия; II стадия – возбуждение; III стадия – хирургическая анестезия, позволяющая проводить оперативное вмешательство; IV стадия – агония (медуллярная депрессия) – угнетение продолговатого мозга, которое возникает при передозировке анестетика (см. рис. 1).

Рисунок 1. Стадии общей анестезии (эфирный наркоз)



В условиях современной сбалансированной анестезии границы между классическими начальными стадиями общей анестезии стерты, что делает их четкую дифференциацию невозможной. Одним из важных признаков достижения стадии хирургической анестезии является отсутствие роговичного рефлекса и установление равномерного по частоте и глубине дыхания.

При хирургическом вмешательстве проведение общей анестезии включает 4 последовательных этапа: 1) премедиацию; 2) введение в анестезию (индукцию); 3) поддержание; 4) выход из анестезии (пробуждение), каждый из которых направлен на достижение конкретных целей, реализуемых путем применения соответствующих ЛС (табл. 2).

Таблица 2. Этапы проведения общей анестезии

I. Премедикация

Цель	ЛС
Устранение страха и тревоги, амнезия	Анксиолитики-бензодиазепины (мидазолам, диазепам)
Анальгезия	НПВП, опиоидные анальгетики (фентанил)
Уменьшение объема и кислотности желудочного содержимого ⇒ ↓ риск аспирации желудочного содержимого и образования стрессовых язв во время операции	ИПП (омепразол), H ₂ -блокаторы (фамотидин)
Профилактика рефлекторной вагусной брадикардии и гипотензии, ларингоспазма, уменьшение секреции	M-холиноблокаторы (атропин)
Профилактика тошноты и рвоты	Антиэметические средства (метоклопрамид, ондансетрон)

II. Ведение в анестезию (индукция)

Быстрое достижение состояния общей анестезии	<i>Внутривенные анестетики</i> → быстрое начало и короткое действие (пропофол, кетамин, тиопентал натрия) <i>Ингаляционные анестетики</i> с минимальным раздражающим действием на дыхательные пути, быстрым началом и коротким действием (севофлуран – препарат выбора) → в большинстве случаев используются у детей (через маску).
Миорелаксация → облегчение эндотрахеальной интубации	Деполаризующие миорелаксанты (суксаметоний) Антидеполаризующие миорелаксанты

III. Поддержание анестезии

Непрерывное обеспечение адекватной глубины анестезии	Ингаляционные анестетики (чаще всего севофлуран) и внутривенные анестетики
Анальгезия	Опиоидные анальгетики (фентанил)
Миорелаксация	Антидеполаризующие миорелаксанты

IV. Выход из анестезии (пробуждение)

Восстановление сознания, спонтанного адекватного дыхания, защитных рефлексов	Прекращение введения средств для анестезии
По показаниям, если естественный выход из анестезии замедлен в случаях: - угнетения дыхания, вызванного опиоидами - избыточной седации и угнетения дыхания, вызванных бензодиазепинами	Антагонисты опиоидных рецепторов (налоксон) Антагонисты бензодиазепиновых рецепторов (флумазенил)
Прекращение действия антидеполаризующих миорелаксантов	Антихолинэстеразные средства (неостигмин), селективный антидот рокурония и векурония (сугаммадекс)

1.1. Ингаляционные анестетики

Первое использование эфира, положившее начало применению ингаляционных анестетиков, было продемонстрировано 16 октября 1846 года Томасом Г. Мортоном. Уже через год Н.И. Пирогов впервые применил эфир в военно-полевых условиях. Однако стадийная классификация «эфирного наркоза» была предложена А.Э. Гведелом только в 1937 году. Почти два десятилетия спустя началось использование галогенизированного углеводорода галотана, ставшего на многие годы золотым стандартом ингаляционных анестетиков. В дальнейшем в клиническую практику были внедрены галогенизированные эфиры, среди которых наибольшее распространение получили изофлуран (1979 г.), десфлуран и севофлуран (1990-е гг.). Инертный газ ксенон, открытый в 1898 году и экспериментально изученный в качестве анестетика в 50-е годы прошлого века, используется крайне редко из-за чрезвычайно высокой стоимости его применения.

Современные ингаляционные анестетики обладают рядом важных преимуществ: обеспечивают быстрое наступление эффекта, позволяют контролировать глубину анестезии, не образуют активных метаболитов, не вызывают привыкания и синдрома отмены, не нарушают функцию почек и печени (даже при длительном или повторном применении).

Анестезирующая сила (эффективность) ингаляционных анестетиков определяется их липофильностью: чем выше растворимость в липидах, тем легче они проникают в ЦНС, где взаимодействуют с мишенями, локализованными в клеточных мембранах нейронов. Для количественной оценки эффективности используется минимальная альвеолярная концентрация (МАК), которую обычно рассматривают как МАК₅₀ – показатель, отражающий альвеолярную концентрацию анестетика, при которой у 50 % испытуемых кожный разрез не вызывает защитной реакции.

Таким образом МАК обратно пропорциональна силе ингаляционного анестетика: чем она ниже, тем анестетик сильнее и наоборот.

МАК может уменьшаться с возрастом, при анемии, гипоксии, а также на фоне применения опиоидных анальгетиков, внутривенных анестетиков, бензодиазепинов, миорелаксантов, этилового спирта.

Фармакокинетика ингаляционных анестетиков

Большинство современных ингаляционных анестетиков, подвергаются минимальной биотрансформации в печени, а N₂O и ксенон вообще не метаболизируются, поэтому в фармакокинетике ингаляционных анестетиков выделяют три основных процесса:

1. Абсорбция

Вдыхание газовой смеси → поступление в кровь с помощью *пассивной диффузии* через альвеолярно-капиллярную мембрану.

2. Распределение

Быстрое распределение в организме → в первую очередь в *хорошо перфузируемые ткани* (головной мозг, сердце, печень и почки).

3. Элиминация

Основной путь элиминации → *выведение в неизмененном виде через легкие* ⇒ быстрое пробуждение пациента после прекращения подачи анестетика.

Рисунок 1.1-1 Фармакокинетика ингаляционных анестетиков и факторы, определяющие скорость индукции общей анестезии

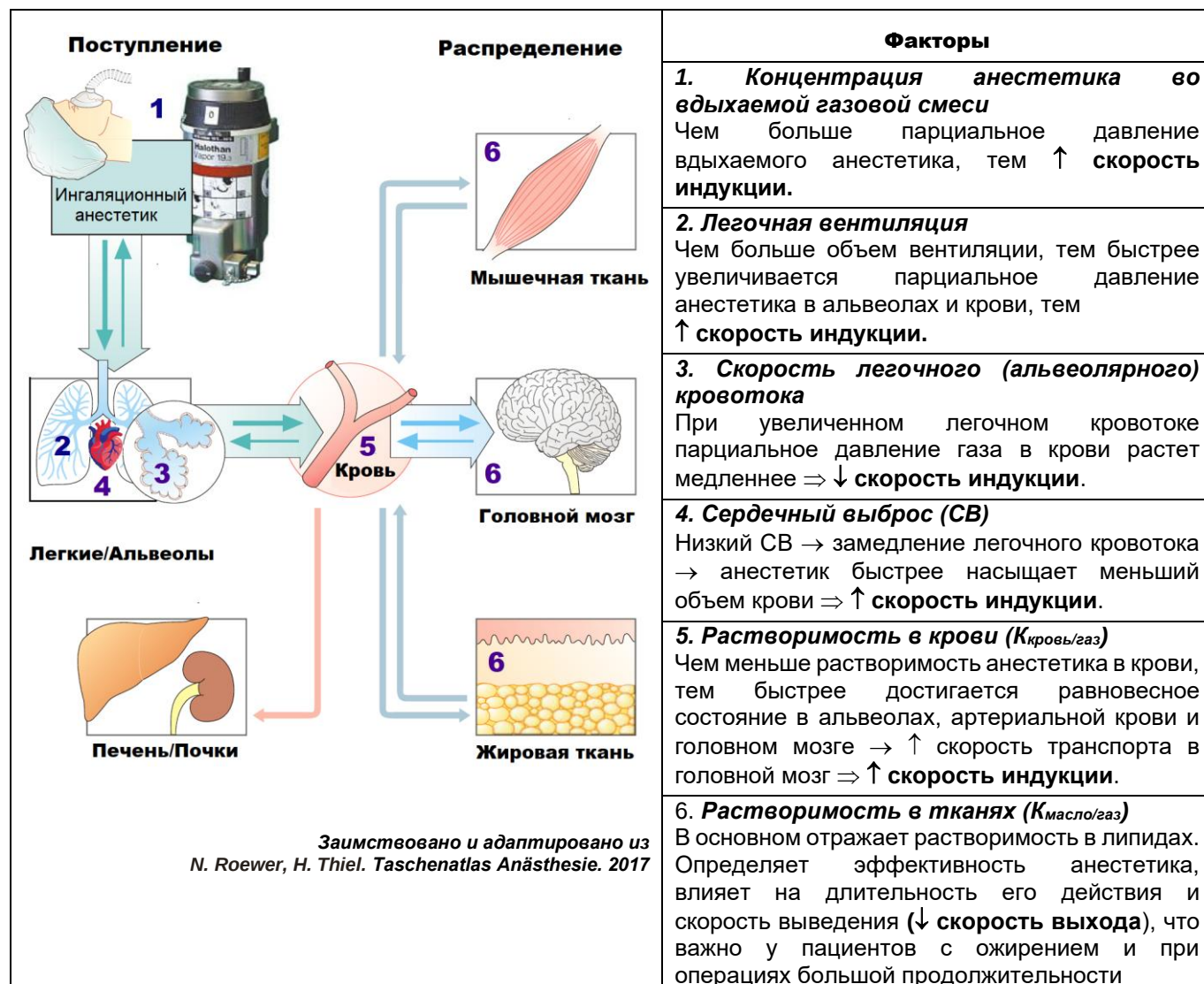


Таблица 1.1-1. Фармакокинетические характеристики и МАК ингаляционных анестетиков

Ингаляционный анестетик	Коэффициенты распределения		Скорость индукции/выхода	МАК	Метаболизм (%)
	Кровь/газ	Масло/газ			
Динитрогена оксид	0,47	1,4	Быстрая	105*	0
Галотан	2,4	220	Средняя	0,75	40
Изофлуран	1,4	91	Средняя	1,4	<2
Десфлуран	0,42	23	Быстрая	6,5	<0,1
Севофлуран	0,64	53	Быстрая	2,0	2 – 5

*Закись азота слабый анестетик. Для достижения 1МАК требуются гипербарические условия.

Таблица 1.1-2. Сравнительные характеристики фармакологических эффектов ингаляционных анестетиков

Инг. анестетик/ Эффект	Динитрогена оксид*	Галотан	Изофлуран	Десфлуран	Севофлуран
Угнетение сознания	+	+++	+++	+++	+++
Анальгезия	+++	+	++	++	+++
Миорелаксация	—	++	++	++	++
Мозговой кровоток	↑	↑	↑	0	↑
ВЧД	↑	↑	↑	↑	↑
Сердечный выброс	0	↓	—	—	—
ЧСС	0	0	↑	↑	↑
АД	0	↓	↓	↓	↓
Аритмогенность**	0	+++	0/+	0/+	0/+
Тонус бронхов	0	↓	↓	↑	↓
Гепатотоксичность***	0	+++	0/+	0/+	0
Злокачественная гипертермия****	0	+++	++	+	+

*— ↑ давление в воздухоносных полостях (плевральная полость, кишечник, среднее ухо); ↑ риск V_{12} -дефицита (необратимое окисление иона кобальта в молекуле V_{12} при длительном применении ⇒ нарушение коферментных функций);

**— связана с повышением чувствительности адренорецепторов сердца к катехоламинам;

***— в результате биотрансформации образование гепатотоксичных метаболитов, свободных радикалов и гаптеноподобных промежуточных продуктов ⇒ прямое и аутоиммунное повреждение гепатоцитов (самый высокий риск у галотана);

****— жизнеугрожающее осложнение общей анестезии (самый высокий риск у галотана).

Злокачественная гипертермия возникает у генетически предрасположенных лиц и в 1/2 случаев связана с мутациями в рианодиновом рецепторе – кальциевом канале саркоплазматического ретикулума миоцита.

Введение ингаляционных анестетиков (кроме N_2O) → массивное высвобождение запасов Ca^{++} → значительное усиление окислительного метаболизма в скелетных мышцах, ↑ потребление O_2 и ↑ накопление CO_2 , опасная для жизни гипертермия (до $45^\circ C$), метаболический ацидоз и разрушение мышечной ткани.

Триггером для злокачественной гипертермии также является миорелаксант деполяризующего действия суксаметоний.

Неотложная помощь:

- **прекращение введения ингаляционных анестетиков и суксаметония;**
- **немедленное введение блокатора рианодиновых рецепторов дантролена.**

1.2. Неингаляционные (внутривенные) анестетики

В 1848 году Н.И. Пироговым была высказана идея о возможности парентерального использования средств для общей анестезии. В 1874 году французский хирург П.-С. Орэ впервые ввел внутривенно снотворное средство хлоралгидрат, формально положив начало внутривенной анестезии. Однако из-за высокой смертности, связанной с применением этого анестетика, метод не нашел широкого применения.

Фактически современная внутривенная общей анестезия получила развитие лишь спустя несколько десятилетий, в первую очередь благодаря достижениям российских ученых. В начале XX века, после серии экспериментальных исследований, Н.П. Кравков предложил использовать для внутривенного наркоза гедонал, который стал первым внутривенным анестетиком с приемлемым профилем безопасности. Первая гедоналовая анестезия была проведена в 1909 году во время операции, выполненной С.П. Федоровым. За рубежом этот метод общей анестезии получил название «русского наркоза».

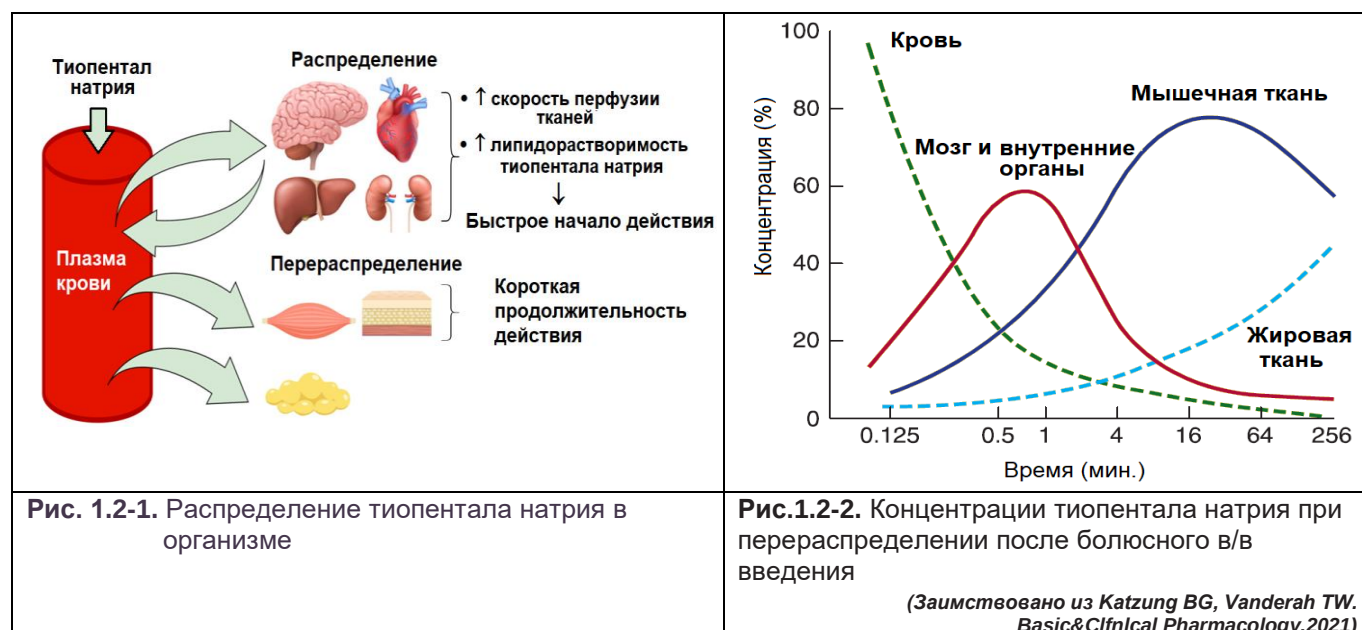
В 1934 году в качестве внутривенного анестетика начал применяться тиопентал натрия – барбитурат ультракороткого действия, который, хотя и редко, еще используется в настоящее время. Дальнейшие исследования в области разработки внутривенных анестетиков привели к созданию целого ряда ЛС этой группы, среди которых наибольшее значение имеют кетамин (1966 г.) и пропофол (1977 г.).

Современные внутривенные анестетики – это класс липофильных быстродействующих соединений, при болюсном введении которых наступает быстрая утрата сознания (в течение 30–40 сек.), а его восстановление занимает около 10–15 минут. Инъекционные анестетики различаются по фармакодинамике и фармакокинетики, представляя собой более гетерогенную группу, чем ингаляционные анестетики.

Показания

- индукция анестезии (болюсное введение);
- поддержание анестезии (инфузионное введение);
- седация у пациентов на ИВЛ и во время интенсивной терапии (например, пропофол);
- кратковременные диагностические и хирургические манипуляции (пропофол, кетамин);
- тотальная внутривенная анестезия (например, при наличии противопоказаний к применению ингаляционных анестетиков).

Фармакокинетика (общие принципы)



В/в введение (болюс, инфузия) → кровоток → свободная (несвязанная) и связанная с транспортными белками, в основном альбуминами, фракция.

Распределение

Начальная фаза: свободная (несвязанная) фракция поступает в органы с высоким кровотоком, включая головной и спинной мозг по градиенту концентрации, создавая высокие тканевые концентрации

↓
диффузия обратно в кровь (по обратному градиенту концентрации)

Конечная фаза: перераспределение в менее (мышцы) и слабо перфузируемые (жир) ткани.

Элиминация

Биотрансформация в печени с образованием неактивных и активных (норкетамин) метаболитов.

Экскреция в основном почечным путем (главным образом, в виде метаболитов).

- После однократного болюсного введения прекращение действия внутривенных анестетиков обусловлено перераспределением, а не элиминацией.
- Элиминация (биотрансформация и экскреция) определяет окончание действия внутривенных анестетиков при инфузионном и повторном болюсном введении.
- Жировая ткань образует депо для внутривенного анестетика при введении повторных доз или инфузий → замедление выведения.
- Снижение СВ → увеличение времени циркуляции внутривенного анестетика ⇒ замедление индукции.

Таблица 1.2-1. Фармакологические эффекты внутривенных анестетиков

Фармакологические эффекты	Тиопентал натрия	Кетамин	Пропофол
Угнетение сознания/амнезия	++/+	диссоциативная анестезия/+	++/+
Анальгезия*	—	++	—
Миорелаксация	—	—	—
Мозговой кровоток	↓	↑	↓
ВЧД	↓	↑	↓
Нейропротекция (↓ потр. в O ₂ головного мозга)**	+	—	+
Сердечный выброс*	↓	↑	↓
АД*	↓	↑	↓
Угнетение дыхания	↓	0/↓	↓
Тонус бронхов***	0/↑	↓	↓
Антиэметическое действие	—	0/+	+
Обострение порфирии	+	—	—
Психомиметические эффекты (возбуждение, галлюцинации) при пробуждении****	—	+	—
Кумуляция	+	—	—

*— кетамин – единственный внутривенный анестетик с выраженными анальгетическими свойствами и способностью ↑АД и ↑СВ ⇒ препарат выбора при гиповолемическом шоке; противопоказан у с пациентов с тяжелым течением АГ и ИБС, нарушением мозгового кровообращения и ЧМТ;

**— пропофол и тиопентал натрия → препараты выбора при нейрохирургических операциях

***— тиопентал натрия → бронхо- и ларингоспазм, механизмы которых до конца не понятны, возможны повышение тонуса п.vagus и высвобождение гистамина тучными клетками; у пациентов с бронхиальной астмой предпочтение отдается кетамину и пропофолу;

****— кетамин – производное галлюциногена фенциклидина.

Диссоциативная анестезия – уникальное состояние, которое не соответствует классическим критериям угнетения сознания: анальгезия совместима с проведением хирургической операции, двигательная реакция на ноцицептивный стимул отсутствует, глаза остаются открытыми, зрачки умеренно расширяются, появляется нистагм, многие рефлексы (роговичный, кашлевой, глотательный) сохраняются.

Кетамин неконкурентно блокирует NMDA-R → ↓ глутаматергическая передача в коре головного мозга и лимбической системе → нарушение связи между таламо-неокортикальной и лимбической системами ⇒ функциональное разобщение (*диссоциация*) между таламусом (центр переработки и передачи сенсорной информации в кору) и ассоциативными областями коры (интеграция ощущений, осознание себя и окружающего мира) ⇒ «отключение» головного мозга от сенсорной информации. При этом структуры лимбической системы (гиппокамп и миндалевидное тело) активны → яркие сны и галлюцинации.

Вопросы и задания по теме: «Общие анестетики»

- Приведите классификацию общих анестетиков.
 - Назовите механизмы, которые лежат в основе действия общих анестетиков.
 - Перечислите основные факторы, определяющие скорость индукции и выхода из общей анестезии при использовании ингаляционных анестетиков, обращая особое внимание на коэффициенты распределения кровь/газ и масло/газ.
 - Дайте определение МАК и обсудите важность этого параметра.
 - Перечислите ЛС для премедикации, индукции и поддержания общей анестезии. Укажите цели их применения.
 - Перечислите системные и побочные эффекты ингаляционных и внутривенных общих анестетиков.
 - Опишите состояние «диссоциативной анестезии». Какой общий анестетик ее вызывает?
1. Какое из перечисленных ЛС относится к барбитуратам ультракороткого действия?
 - 1) кетамин
 - 2) тиопентал натрия
 - 3) пропофол
 - 4) фенobarбитал
 - 5) галотан
 2. Какие из общих анестетиков представляют собой летучую жидкость?
 - 1) севофлуран
 - 2) динитрогена оксид
 - 3) ксенон
 - 4) галотан
 - 5) изофлуран
 3. Укажите возможные молекулярные механизмы действия общих анестетиков на уровне рецепторов:
 - 1) стимуляция ГАМК_A-рецепторов
 - 2) стимуляция глициновых рецепторов
 - 3) стимуляция NMDA-рецепторов
 - 4) стимуляция 5-НТ-рецепторов
 - 5) блокада N-холинорецепторов
 4. Какое свойство ингаляционного анестетика обычно рассматривается как нежелательное?
 - 1) хорошую растворимость в крови
 - 2) плохую растворимость в крови
 - 3) плохую растворимость в периферических тканях
 - 4) легочный путь элиминации
 - 5) сильное миорелаксирующее действие
 5. Какой параметр ингаляционного анестетика является показателем его анестезирующей силы?
 - 1) минимальная альвеолярная концентрация (МАК)
 - 2) коэффициент распределения кровь/газ
 - 3) удельный вес
 - 4) молекулярная масса
 - 5) летучесть
 6. Выберите ЛС, используемые для премедикации:
 - 1) атропин
 - 2) динитрогена оксид
 - 3) неостигмин
 - 4) галотан
 - 5) диазепам
 7. Скорость индукции общей анестезии увеличивается при:
 - 1) увеличении легочного кровотока
 - 2) увеличении концентрации анестетика во вдыхаемом воздухе
 - 3) увеличении объема легочной вентиляции
 - 4) высокой растворимости анестетика в крови
 - 5) низкой растворимости анестетика в крови
 8. Два ингаляционных анестетика А и В имеют минимальные альвеолярные концентрации, равные 0,75% и 105%, соответственно. Какой из анестетиков обладает большей анестезирующей силой?
 - 1) лекарственное средство А

- 2) лекарственное средство В
- 3) для ответа на вопрос необходима информация о растворимости анестетиков в крови
9. Больному с феохромоцитомой (в крови повышено содержание адреналина) предстоит операция. Какой препарат **НЕ** следует применять при операции? Обоснуйте свой ответ.
 - 1) галотан
 - 2) динитрогена оксид
 - 3) пропофол
 - 4) фентанил
 - 5) морфин
10. При использовании какого общего анестетика существует опасность некроза печени при повторных применениях?
 - 1) динитрогена оксид
 - 2) кетамин
 - 3) галотан
 - 4) тиопентал натрия
 - 5) севофлуран
11. Выберите правильные утверждения, касающиеся кетамина:
 - 1) стимулирует NMDA-рецепторы в ЦНС
 - 2) создает «диссоциативную» анестезию
 - 3) уменьшает ЧСС и артериальное давление
 - 4) часто вызывает галлюцинации
 - 5) вызывает выраженную миорелаксацию
12. Выберите правильные утверждения, касающиеся динитрогена оксида:
 - 1) по сравнению с галотаном является более слабым общим анестетиком
 - 2) МАК меньше, чем у изофлурана
 - 3) обладает выраженным анальгетическим действием
 - 4) никогда не применяется для создания общей анестезии в качестве единственно применяемого анестетика
 - 5) при длительном использовании может привести к развитию В₁₂-дефицитной анемии
13. Выберите правильные утверждения, касающиеся галотана:
 - 1) относится к барбитуратам ультракороткого действия
 - 2) его использование сопряжено с риском некроза печени
 - 3) для создания общей анестезии вводится внутривенно
 - 4) может вызвать бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой
 - 5) может вызвать артериальную гипотензию
14. Выберите правильные утверждения, касающиеся севофлурана:
 - 1) раздражающее действие на дыхательные пути минимально
 - 2) имеет высокий риск токсических эффектов, обусловленных выраженной биотрансформацией в печени
 - 3) вызывает артериальную гипертензию
 - 4) индукция общей анестезии и выход из нее быстрее, чем у галотана
 - 5) оказывает бронходилатирующее действие

Ситуационные задачи

1. Пациентке 45 лет с феохромоцитомой предстоит оперативное удаление опухоли. Накануне операции она осмотрена врачом-анестезиологом. При изучении лабораторных данных обращает на себя внимание повышенный уровень катехоламинов в крови. Принято решение отказаться от использования для анестезии одного из общих ингаляционных анестетиков.

О каком лекарственном средстве идет речь?
Почему такое решение принял врач-анестезиолог?
2. Пациенту 43 лет произведено вскрытие и дренирование флегмоны правого бедра. После очередной перевязки, проведенной на фоне внутривенного введения анестетика, у больного отмечались бесконтрольные движения и зрительные галлюцинации.

Какое лекарственное средство, обеспечивающее адекватную анестезию и анальгезию при неполной утрате сознания, могло быть использовано у пациента?
Чем можно объяснить развитие возникшей симптоматики?

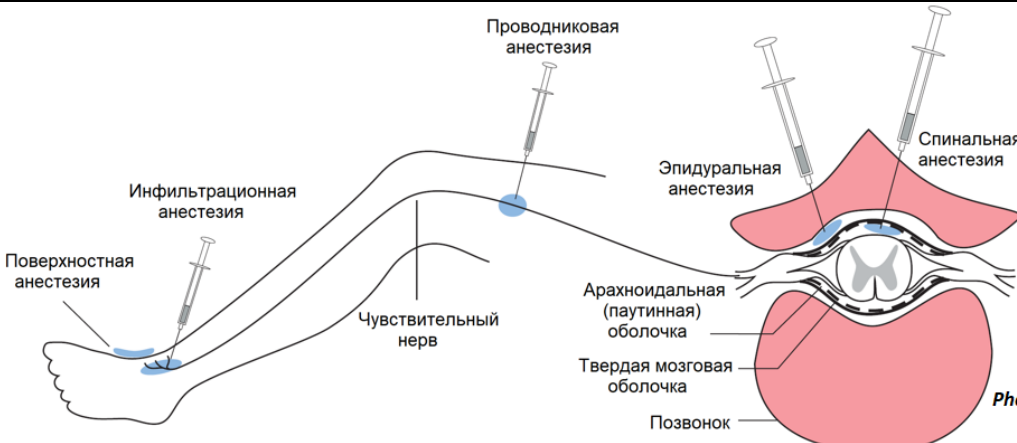
2. Местноанестезирующие лекарственные средства

Местноанестезирующие средства, или местные анестетики – лекарственные средства, результатом непосредственного действия которых является временная и обратимая потеря локальной чувствительности, в первую очередь болевой, при полном сохранении сознания. При этом функции нервной системы за пределами зоны воздействия сохраняются.

Первым местным анестетиком, вошедшим в клиническую практику, был алкалоид кокаин, полученный А. Ниманом в кристаллическом виде в 1860 г. из листьев кустарника *Erythroxylon coca*. В 1879 г. российский ученый В.К. Анреп впервые экспериментально доказал наличие у него местноанестезирующего действия, отметив, что вызванная им временная потеря чувствительности происходит без повреждения тканей. Позднее, в 1884 году, началось использование кокаина в офтальмологии (К. Коллер) и стоматологии (У. Холстед и Р. Холл).

В 1905 г. был внедрен первый синтетический местный анестетик прокаин, представляющий собой сложный эфир. Несмотря на имеющиеся недостатки (частое развитие аллергических реакций, относительно низкая эффективность и малая продолжительность действия), он оказался менее токсичен, чем кокаин и в отличие от него не вызывал зависимости. Поиск соединений с низкой аллергенностью привел к синтезу в 1943 г. первого амидного местного анестетика – лидокаина, после чего все разработанные в дальнейшем ЛС этого класса также принадлежат к амидам. В процессе клинического использования выяснилось, что одобренный к применению в 1963 г. бупивакаин обладает высоким риском развития тяжелых сердечных аритмий. Это стало отправной точкой для создания местных анестетиков с меньшей кардиотоксичностью, которые закончились получением артикаина (1972 г.) и ропивакаина (1985 г.).

Таблица 2-1. Виды анестезии



Виды анестезии	Техника	Области применения
Поверхностная – блокада чувствительных нервных окончаний	Нанесение раствора, геля, аэрозоля с анестетиком на слизистую оболочку или кожу	Стоматология, офтальмология, эндоскопия
Инфильтрационная – блокада чувствительных нервных окончаний и нервных волокон	Инъекционное подкожное или подслизистое введение путем пропитывания тканей	Стоматология, небольшие поверхностные операции.
Проводниковая – блокада нервного проводника (ствола нерва)	Введение близко к стволу нерва, проксимальнее предполагаемой области анестезии	Стоматология, операции на конечностях, фантомные боли
Спинальная – блокада чувствительных и двигательных спинномозговых нервов	Инъекция анестетика в субарахноидальное пространство, обычно промежутке L _{III} – L _{IV}	Операции на нижних конечностях, нижней части живота (грыжи), операции в акушерстве (кесарево сечение), гинекологии, урологии, проктологии
Эпидуральная анестезия – блокада грудных, поясничных или крестцовых сегментов спинного мозга	Инъекция в эпидуральное пространство	Те же, что и при спинальной анестезии (часто при родах); послеоперационное обезболивание, контроль хронической боли

Классификации местных анестетиков

I. По химической структуре

Сложные эфиры	Амиды
Прокаин, бензокаин, тетракаин	Артикаин, бупивакаин, лидокаин, ропивакаин

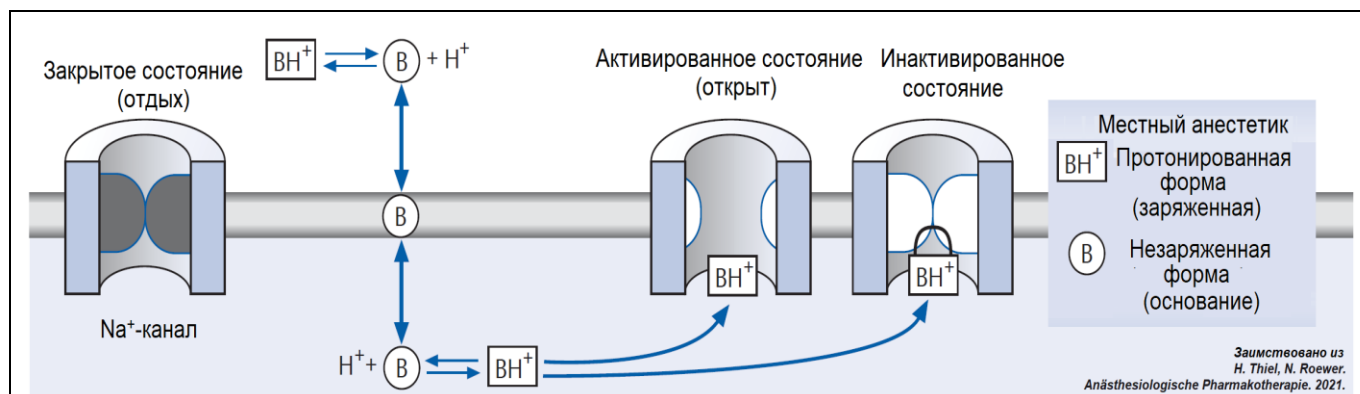
II. По длительности действия

Короткого действия (до 30–40 мин.)	Средней продолжительности действия (45–90 мин.)	Длительного действия (90 мин. и более)
Прокаин, бензокаин, тетракаин	Артикаин, лидокаин	Бупивакаин, ропивакаин

III. По способу применения

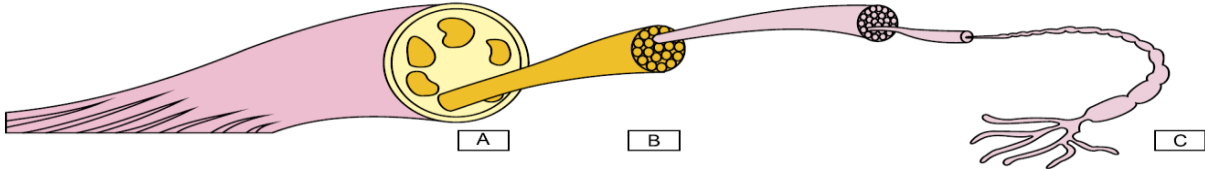
Поверхностная анестезия	Инфильтрационная анестезия	Проводниковая анестезия	Спинальная анестезия	Эпидуральная анестезия
Бензокаин, тетракаин, лидокаин	Прокаин, лидокаин, ропивакаин, бупивакаин		Лидокаин, ропивакаин, бупивакаин	

Таблица 2-2. Механизм действия местных анестетиков



1. Местные анестетики являются слабыми основаниями, молекулы которых могут находиться в ионизированной (BH^+) и неионизированной (B) форме.
2. Через мембрану аксона местный анестетик транспортируется в виде нейтральной молекулы (B).
3. Место взаимодействия местного анестетика с потенциалзависимым Na^+ -каналом находится на его внутренней (цитозольной) поверхности.
4. Местные анестетики проявляют высокую аффинность к открытым и особенно к инактивированным Na^+ -каналам (когда канал открыт заряженная форма молекулы получает доступ к участку связывания внутри поры, при этом сродство достигает максимума в момент инактивации канала).
5. Увеличение положительных фиксированных зарядов (BH^+) в поре Na^+ -канала и замедление кинетики его реактивации блокирует его функцию →
 ↓ генерация потенциала действия, деполяризация ⇒
 ↓ распространение импульса по нервному волокну

Таблица 2-3. Факторы, определяющие фармакологическое действие местного анестетика.
Свойства нервного волокна, на который действует местный анестетик

1. Тип нервного волокна						
Нервные волокна различаются диаметром, степенью их миелинизации, скоростью проведения импульса и частотой импульсации. Местные анестетики препятствуют проведению возбуждения по всем трем типам нервных волокон, но наиболее чувствительны к их действию и блокируются раньше остальных проводники болевой чувствительности тип С и Аδ. Волокна Аδ-подтипа имеют диаметр от 2 до 5 мкм (наименьший среди волокон типа А) и распределены в основном в коже и слизистых, связаны с проведением острой колющей боли («быстрая боль»). С-волокна не миелинизированы и имеют наименьшую скорость проведения импульса, их связывают с возникновением тупой, продолжительной, жгучей боли («медленная боль»).						
						
Тип	А				В	С
Диаметр, мкм	Аα – 15 Аβ – 10 Аγ – 5 Аδ – 2				< 3	< 1,5
Скорость проведения, мс	5–100				3–15	0,1–2,5
Миелинизация	+				+	–
Локализация и функция	Аα подтип → афферентные (скелетные мышцы) → соматомоторика Аβ подтип → тактильная чувствительность Аγ подтип → эфферентные (мышечные веретена) → мышечный тонус Аδ подтип → афферентные → боль, температурная чувствительность				Преганглионарные симпатические, в сосудах и гладкой мускулатуре	Постганглионарные симпатические; афферентные → медленное проведение боли, механорецепция
2. Положение волокна в нервном пучке						
Блокада нервного волокна, расположенного поверхностно, наступает раньше						
3. Частота генерирования импульса						
Чем выше частота стимуляции нерва, тем сильнее действие анестетика *						

*– подобный принцип действия лежит в основе антиаритмического эффекта местного анестетика лидокаина. Он связывается преимущественно с открытыми и инактивированными каналами проводящей системы сердца, доля которых возрастает при частом возбуждении, например на фоне желудочковой аритмии. Лидокаин является антиаритмическим препаратом IB класса.

Таблица 2-4. Свойства местных анестетиков и факторы, определяющие их фармакологическое действие

Свойство/ Факторы	Параметр	Комментарий
Липидорастворимость	Сила анестетика	Высокая растворимость в липидах: 1. (+) усиление диффузии через нервные оболочки и клеточную мембрану → возможность вводить более низкие дозы; 2. (–) усиление токсичности .
Константа диссоциации (рK _a)	Время начала действия	рK _a отражает пропорцию ионизированной и неионизированной форм местного анестетика. Меньшее значение рK _a → более быстрое начало действия , т. к. увеличивается доля неионизированных частиц, диффундируемая в нервное волокно. При снижении pH среды (воспаление) наблюдается уменьшение эффекта.
Связывание с белками	Продолжительность действия	Чем больше связывание анестетика с белками плазмы (преимущественно α_1 -кислый гликопротеин) и тканей, тем длительнее он действует (создание депо с постепенным высвобождением)
Вазодилатирующие свойства	Продолжительность действия	Чем больше вазодилатация в месте применения анестетика, тем выше его абсорбция → короче продолжительность действия и выше риск системных побочных действий

Таблица 2-5. Сравнительная характеристика некоторых местных анестетиков по силе, скорости и продолжительности действия

Препарат	Сравнительная растворимость в липидах	Сила действия	pK _a	Скорость наступления эффекта	Связь с белками (%)	Продолжительность действия
Прокаин	0,3	Низкая	8,9	медленная (5–20 мин.)	6	короткая
Артикаин	1,5	Высокая	7,8	быстрая (1–6 мин.)	54	средняя
Лидокаин	1	Средняя	7,9	быстрая (3–15 мин.)	64	средняя
Ропивакаин	2,5	Высокая	8,2	средняя (15–30 мин.)	94	длительная
Бупивакаин	8	Высокая	8,2	средняя (10–20 мин.)	96	длительная

Таблица 2-6. Биотрансформация местных анестетиков

Группы	Эфиры	Амиды
ЛС	•Бензокаин •Тетракаин •Прокаин	•Артикаин •Лидокаин •Ропивакаин •Бупивакаин
Биотрансформация	Гидролиз в плазме крови псевдохолинэстеразой и частичная инактивация в печени	Окисление изоферментами цитохрома Р450 в печени
Риск системных побочных действий	Увеличивается при генетической недостаточности псевдохолинэстеразы	Увеличивается при печеночной недостаточности
Аллергогенность	Высокая	Низкая

Таблица 2-7. Побочные действия местных анестетиков

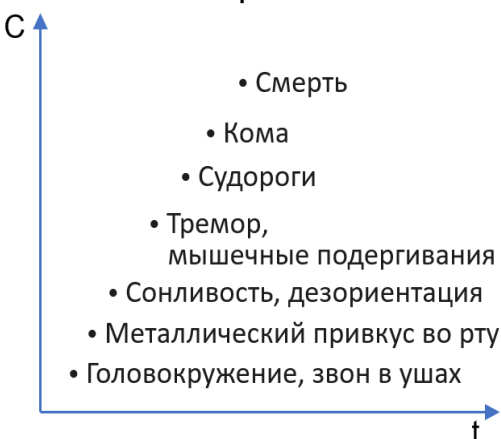
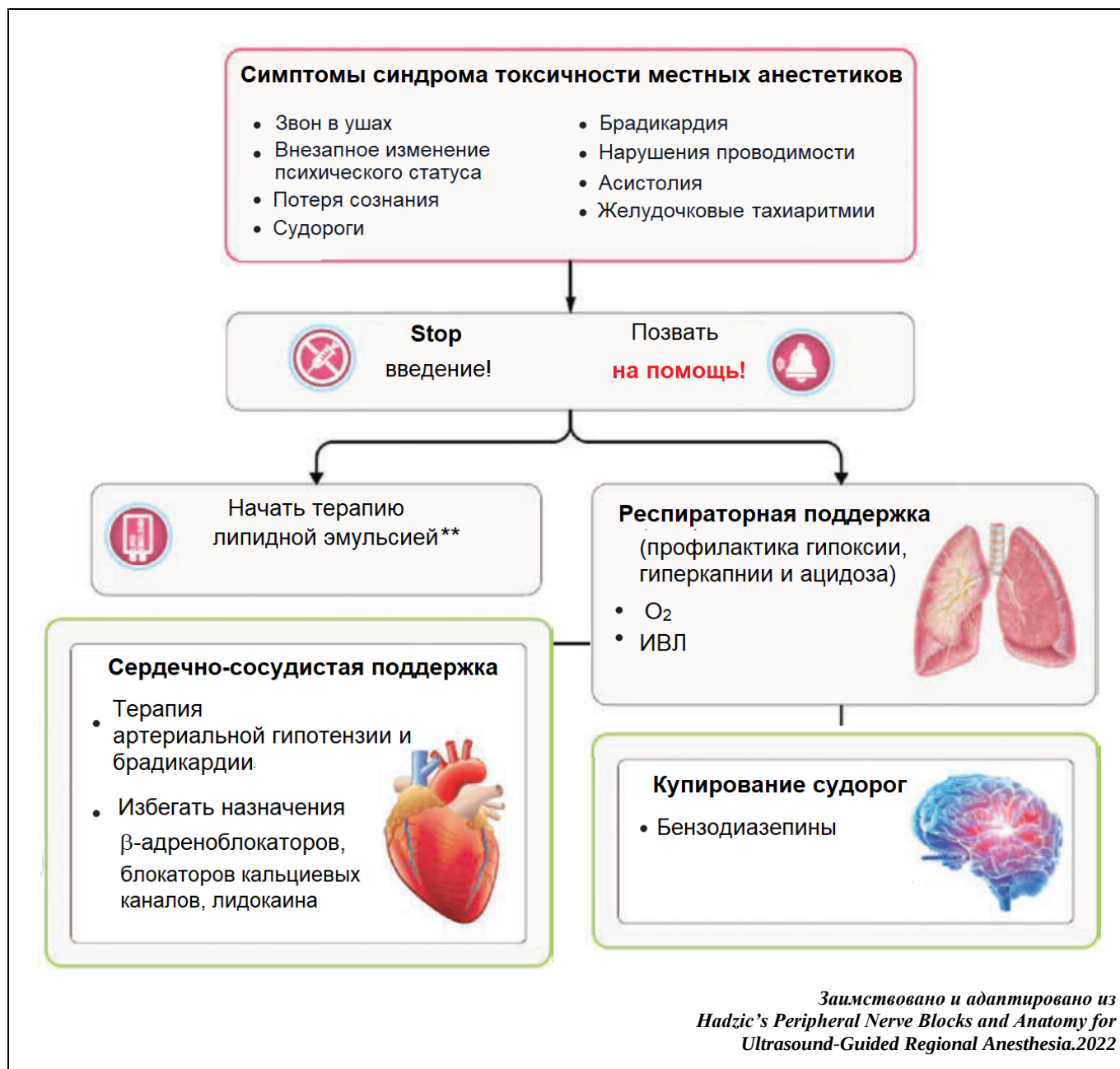
Аллергические реакции		
Чаще вызывают эфиры (истинная амидная аллергия редка). Реакция гиперчувствительности на один сложный эфир исключает использование другого сложного эфира, потому что аллергеном является их общий метаболит – парааминобензойная кислота. Напротив, перекрестная реакция гиперчувствительности в случае применения амидов встречается реже.		
Местные побочные действия		
1) отек и воспаление в месте введения; 2) прямое нейротоксическое действие → парестезии		
Системные побочные действия		
1) непреднамеренная внутрисосудистая инъекция или абсорбция из места введения → <i>риск токсических эффектов прямо пропорционален концентрации в кровотоке!</i> 2) прежде всего в органах и тканях с высокой электрической возбудимостью, т.к. основной мишенью местных анестетиков являются потенциал-зависимые натриевые каналы.		
ЦНС	ССС	Нейротоксичность
 • Смерть • Кома • Судороги • Тремор, мышечные подергивания • Сонливость, дезориентация • Металлический привкус во рту • Головокружение, звон в ушах	• Артериальная гипотензия • Брадикардия, АВ-блокада • Желудочковые тахикардии • Сердечно-сосудистая недостаточность	• Парестезии (онемение, покалывание) дольше ожидаемого срока (дни, недели, месяцы). • Гипо- или анестезия в зоне иннервации пораженного нерва. • Слабость мышц (при повреждении двигательных волокон). • Нейропатическая боль

Рисунок 2-1. Алгоритм оказания помощи при синдроме системной токсичности местных анестетиков*



*– Сравнительная токсичность местных анестетиков:

прокаин – 1, артикаин –1,5, лидокаин – 2, бупивакаин – 8, ропивакаин – 7.

**– липидная эмульсия первоначально разработана в 1960-х годах для парентерального питания, с 2006 года применяется как антидот для оказания неотложной помощи при синдроме токсичности местных анестетиков. Было предложено несколько механизмов, объясняющих ее действие в этом случае. Наибольшее распространение получила теория, предполагающая, что ЛС с высокой степенью растворимости в липидах, включая местные анестетики, распределяются из тканей (включая мозг и сердце) в циркулирующие липидные частицы и элиминируются из организма.

Вопросы и задания по теме «Местные анестетики»

- Классифицируйте местные анестетики, распределив их по химической структуре, продолжительности действия и способу применения.
- Объясните механизм действия местных анестетиков.
- Перечислите факторы, влияющие на начало и продолжительность действия местных анестетиков (с учетом значений рН, рКа, связи с белками).
- Назовите различия между местными анестетиками группы эфиров и амидов.

- Назовите проявления синдрома системной токсичности местных анестетиков, укажите ЛС выбора при его развитии.
1. Выберите правильные утверждения, касающиеся механизма действия местных анестетиков.
 - 1) блокируют потенциалзависимые натриевые каналы нервных волокон
 - 2) препятствуют формированию потенциала действия чувствительными нервными окончаниями
 - 3) блокируют потенциалзависимые кальциевые каналы
 - 4) активируют калиевые каналы, вызывая гиперполяризацию мембран нейронов
 - 5) активируют ГАМК_A-рецепторы, вызывая гиперполяризацию мембран нейронов
 2. В какой форме молекулы местных анестетиков блокируют натриевые каналы?
 - 1) в форме незаряженных молекул
 - 2) в форме положительно заряженных частиц
 - 3) в форме отрицательно заряженных частиц
 - 4) в любой форме
 3. Какие местные анестетики являются эфирами?
 - 1) бензокаин
 - 2) лидокаин
 - 3) прокаин
 - 4) тетракаин
 - 5) бупивакаин
 4. Какие местные анестетики являются амидами?
 - 1) бензокаин
 - 2) лидокаин
 - 3) прокаин
 - 4) тетракаин
 - 5) бупивакаин
 5. От функционального состояния печени зависит биотрансформация:
 - 1) бупивакаина
 - 2) лидокаина
 - 3) прокаина
 - 4) тетракаина
 - 5) бензокаина
 6. Местные анестетики являются слабыми основаниями. Как изменится их способность пенетрировать цитоплазматические мембраны и достигать места действия при ацидозе?
 - 1) увеличится, так как увеличится фракция неионизированных молекул
 - 2) увеличится, так как уменьшится фракция неионизированных молекул
 - 3) уменьшится, так как уменьшится фракция неионизированных молекул
 - 4) уменьшится, так как увеличится фракция неионизированных молекул
 7. Местные анестетики блокируют проведение нервных импульсов:
 - 1) только по нервным волокнам, проводящим болевые импульсы
 - 2) только по чувствительным (афферентным) нервным волокнам
 - 3) только по чувствительным и вегетативным нервным волокнам
 - 4) только по чувствительным и соматическим нервным волокнам
 - 5) по любым нервным волокнам
 8. От каких параметров нервных волокон зависит их чувствительность к блокаде местными анестетиками?
 - 1) от частоты импульсации по нервным волокнам
 - 2) от степени миелинизации и диаметра нервного волокна
 - 3) от положения нервного волокна в нервном пучке
 - 4) от всех перечисленных параметров
 9. Добавление эпинефрина в растворы местных анестетиков:
 - 1) увеличивает риск развития судорог
 - 2) увеличивает продолжительность местной анестезии
 - 3) уменьшает выраженность резорбтивных эффектов
 - 4) увеличивает выраженность резорбтивных эффектов
 - 5) увеличивает скорость биотрансформации местных анестетиков

10. Выберите правильные утверждения, касающиеся бензокаина:
- 1) по химическому строению является эфиром
 - 2) по химическому строению является амидом
 - 3) используется для создания только поверхностной анестезии
 - 4) используется для создания поверхностной и инфильтрационной анестезии
 - 5) метаболизируется в печени
11. Выберите правильные утверждения, касающиеся лидокаина:
- 1) по химической структуре относится к амидам
 - 2) быстро метаболизируется холинэстеразой плазмы крови
 - 3) используется для создания всех видов местной анестезии
 - 4) при передозировке вызывает судороги
 - 5) обладает антиаритмическими свойствами
12. Выберите правильные утверждения, касающиеся прокаина:
- 1) по химической структуре относится к эфирам ПАБК
 - 2) токсичность повышается у пациентов с генетически детерминированным снижением активности холинэстеразы плазмы крови
 - 3) обладает прямой вазоконстрикторной активностью
 - 4) для повышения эффективности рекомендуется комбинировать с эпинефрином
 - 5) используется для инфильтрационной анестезии
13. Выберите правильные утверждения, касающиеся ропивакаина:
- 1) по химической структуре относится к эфирам ПАБК
 - 2) биотрансформируется с участием изоферментов цитохрома P450 в печени
 - 3) является высокоактивным местным анестетиком, действует длительно
 - 4) используется только для поверхностной анестезии
 - 5) применяется для послеоперационного обезболивания
14. Какими побочными явлениями может сопровождаться применение местных анестетиков?
- 1) судорогами
 - 2) возбуждением дыхательного центра
 - 3) сонливостью, дезориентацией
 - 4) артериальной гипертензией
 - 5) сердечными аритмиями
15. Для купирования судорог, возникающих при синдроме системной токсичности местных анестетиков, применяют:
- 1) диазепам
 - 2) флумазенил
 - 3) ропивакаин
 - 4) налоксон
 - 5) липидную эмульсию

Ситуационные задачи

1. 43-летнему мужчине, пострадавшему в автомобильной аварии, проведена операция по извлечению инородного тела из мягких тканей правого плеча. Регионарная блокада плечевого сплетения была произведена стандартной дозой лидокаина. Через 15 минут в связи с недостаточным эффектом от анестезии введена дополнительная доза препарата. Возможно ли в этом случае возникновение дозозависимых нежелательных реакций? Если «да», то каких?
2. При проведении эпидуральной анестезии лидокаином у пациента появились признаки системной интоксикации: онемение языка и губ, шум в ушах, головокружение, регистрируется выраженная брадикардия. Какое лекарственное средство является средством выбора при оказании помощи больному с системной токсичностью местных анестетиков? Какое лекарственное средство необходимо ввести при возникновении судорог?

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПС	– антипаркинсонические средства
АГ	– артериальная гипертензия
ГАМК	– гамма-аминомасляная кислота
ГЭБ	– гематоэнцефалический барьер
ГФ	– гипофиз
ДГПЖ	– доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ДОФА	– диоксифенилаланин
ДОФА-ДК	– ДОФА-декарбоксилаза
ДЦ	– дыхательный центр
ИМАО	– ингибиторы моноаминоксидазы
ИОЗСН	– ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
ЛФ	– лекарственная форма
ЛС	– лекарственное средство
мРНК	– матричная РНК
МНН	– международное непатентованное наименование
МТ	– мелатонин
НА	– норадреналин
ПД	– потенциал действия
ПФК	– префронтальная кора
ПК-А	– протеинкиназа А
ПЭС	– противоэпилептические средства
СИОЗС	– селективный ингибитор обратного захвата серотонина
СДЦ	– сосудодвигательный центр
ТЦА	– трициклические антидепрессанты
ХТЗ	– хеморецепторная триггерная зона
ЦНС	– центральная нервная система
цАМФ	– циклический аденозинмонофосфат
ЭПР	– экстрапирамидные расстройства
ЯБЖ	– язвенная болезнь
Ach	– ацетилхолин
AMPA	– α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота
AR	– адренорецептор
BDNF	– нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor)
CREB	– транскрипционный фактор (cAMP-response element binding protein)
DA	– дофамин
DR	– дофаминовый рецептор
5-HT	– серотонин
MAP	– митоген-активируемый протеин (mitogen-activated protein)
NE	– норэпинефрин (норадреналин)
NMDA	– N-метил-D-аспартат

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фармакология: учебник / под. ред. Р.Н. Аляутдина. – 7-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 1152 с.
2. Фармакология: учебник / Д. А. Харкевич. – 12-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 760 с.
3. Фармакология: учебник / А.И. Венгеровский. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 848 с.
4. Атлас по анестезиологии /Н. Рёвер, Х. Тиль; пер. с нем. – 4-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2022. – 416 с.
5. B.G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A.J. Trevor. Katzung & Trevor's Pharmacology Examination & Board Review – 12th ed. – McGraw-Hill Education, 2019. – 585 p.
6. Todd W. Vanderah. Katzung's Basic and Clinical Pharmacology. – 16th ed. – McGraw-Hill Education, 2023.
7. Brenner George M., Craig W. Stevens. Brenner and Stevens' Pharmacology. – 6th ed. – Elsevier saunder, 2023. – 594 p.
8. D.E. Golan, E.J. Armstrong, A.W. Armstrong. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. – 4th ed. – Wolters Kluwer, 2017. – 1020 p.

9. K. Whalen, Sarah M. Lerchenfeldt, R. Radhakrishnan. Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology. – 8th ed. – Wolters Kluwer, 2022. – 704 p.
10. K.D. Tripathi. Essentials of Medical Pharmacology – 8th ed. – Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, 2019. – 1064 p.
11. Laurence L. Brunton, Björn C. Knollmann. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. – 14th ed. – McGraw-Hill Education / Medical, 2023. – 1645 p.
12. J.M. Ritter, R.J. Flower, G. Henderson. Rang & Dale's Pharmacology. – 10th ed. – Elsevier, 2023. – 872 p.
13. Derek G. Waller. Medical pharmacology&therapeutics. – 5th ed. – Elsevier, 2018. – 729 p.
14. H. Thiel, N. Roewer. Anästhesiologische Pharmakotherapie. Von den Grundlagen der Pharmakologie zur Medikamentenpraxis. Georg Thieme Verlag Stuttgart • New York. – 4. unveränderte Auflage – Elsevier, 2018. – 496 p.
15. Manuel C. Pardo. Miller's Basics of Anesthesia. – 8th ed. – Elsevier, 2023. – 919 p.