

# Οπιοειδή

ΚΥΡΙΑΚΗ ΜΑΤΣΗ, ΕΛΕΝΗ-ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΜΑΝΩΛΟΠΟΥΛΟΥ

## ΙΣΤΟΡΙΑ

Το όπιο προέρχεται από την ελληνική λέξη οπός που σημαίνει γαλακτώδης χυμός των φυτών. Το φυτό “μήκων η υπνοφόρος”, από όπου παράγεται το όπιο, ήταν γνωστό για τις αναλγητικές του ιδιότητες στους μεσοποτάμιους λαούς από το 3400 πΧ. Οι πρώτες αδιαμφισβήτητες αναφορές στο όπιο βρίσκονται στα γραπτά του Θεόφραστου τον 3<sup>ο</sup> πΧ αιώνα. Κατά το μεσαίωνα ήταν ευρέως διαδεδομένη η χρήση του και ανακαλύφθηκαν περισσότερα από 20 φυσικά αλκαλοειδή που βρίσκονται στη ρητίνη της παπαρούνας οπίου που χρησιμοποιούνταν ως ισχυρά αναλγητικά και αντιβηχικά. Το 1806 ο Serturmer ανέφερε την απομόνωση ενός αλκαλοειδούς που το ονόμασε μορφίνη από το Μορφέα, τον αρχαίο Έλληνα θεό των ονείρων. Έκτοτε έχουν παρασκευασθεί και άλλα οπιοειδή με ευρεία εφαρμογή στην ιατρική πράξη. Ταξινομούνται ανάλογα με την προέλευσή τους σε φυσικά, ημισυνθετικά και συνθετικά (πίνακας 1).

## ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ

Τα οπιοειδή συνδέονται με ειδικούς υποδοχείς που βρίσκονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα καθώς και σε άλλους ιστούς. Η ονοματολογία των υποδοχέων εξαρτάται από το πρώτο γράμμα της αρχικής ουσίας που βρέθηκε ότι συνδέονται (πχ. στην περίπτωση των υποδοχέων της μορφίνης, οι οποίοι και από ότι φαίνεται είναι και οι πιο σημαντικοί, το πρώτο γράμμα είναι το μ (ελληνικά) και γι' αυτό ονομάζονται διεθνώς μ-υποδοχείς). Οι κυριότεροι τύποι των υποδοχέων των οπιοειδών είναι τρεις, οι μ, οι δ και οι κ, και αποτελούνται από 7 διαμεμβρανιακά τμήματα αμινοξέων, και διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τη λειτουργία. Πιο συγκεκριμένα, οι μ-υποδοχείς υποδιαίρονται περαιτέρω σε μ1 (υπεύθυνοι για την αναλγησία), μ2 [υπεύθυνοι για την δράση στους πνεύμονες, το έντερο (δυσκοιλιότητα), την

καρδιά (βραδυκαρδία), και την φυσική εξάρτηση] και μ3 που έχουν σχέση με το ανοσολογικό σύστημα. Τελευταίες έρευνες έδειξαν και την ύπαρξη ενός νέου υποδοχέα ORL1 (orphan receptor oprioid-like) με ασαφή δράση ή κλινική σημασία.

Ανάλογα με τη δράση των οπιοειδών στους υποδοχείς τους, αυτοί διακρίνονται σε:

- αγωνιστές: όταν συνδέονται με τους υποδοχείς προκαλούν την ενεργοποίησή τους
- μικτοί αγωνιστές – ανταγωνιστές: έχουν δράση αγωνιστή σε ένα υποδοχέα και δράση ανταγωνιστή σε άλλο τύπο υποδοχέα
- ανταγωνιστές: όταν συνδέονται με τον υποδοχέα προκαλούν την απενεργοποίησή του.

## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Μέχρι το τέλος της δεκαετίας του 1980 τα οπιοειδή θεωρούνταν μόνο ως κεντρικώς δρώντα αναλγητικά φάρμακα. Είναι πλέον σαφές ότι οι υποδοχείς των οπιοειδών και τα ενδογενή πεπτίδια εντοπίζονται όχι μόνο στο ΚΝΣ αλλά και σε περιφερικότερους ιστούς. Έτσι, λοιπόν, η δράση τους κατανέμεται (Εικόνα 1):

- **Υπερνωτιαία:** σε υποδοχείς οπιοειδών στον εγκέφαλο που έχουν σχέση με τον πόνο, αλλά και σε περιοχές που έχουν σχέση με την αναπνοή, το καρδιαγγειακό, το κέντρο της ναυτίας και του εμέτου, εξηγώντας έτσι πολλές από τις κλινικές τους δράσεις εκτός της αναλγητικής.
- **στο Νωτιαίο μυελό:** και οι τρεις τύποι υποδοχέων οπιοειδών (μ-, δ- και κ-υποδοχείς) βρίσκονται στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού. Οι αγωνιστές των υποδοχέων αυτών δρουν άμεσα προκαλώντας ικανοποιητικού βαθμού αναλγησία, μειώνοντας την έκλυση των νευροδιαβιβαστών είτε μέσω του αποκλεισμού των μετασυναπτικών υποδοχέων είτε ενεργοποιώντας ανασταλτικούς μηχανισμούς.

Φυσικά
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μορφίνη</li> <li>• Κωδεΐνη</li> <li>• Θηβαΐνη</li> <li>• Παπαβερίνη</li> </ul>
Ημισυνθετικά
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ηρωΐνη</li> <li>• Διυδρομορφόνη/μορφινόνη</li> <li>• Παράγωγα θηβαΐνης</li> </ul>
Συνθετικά
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Παράγωγα μορφινάνης</li> <li>• Παράγωγα διφενυλπροπυλαμίνης ή μεθανόνης</li> <li>• Παράγωγα βενζομορφάνης</li> <li>• Παράγωγα φενυλπιπεριδίνης (πχ πεθιδίνη, φενταλύνη, αλφεντανύλη, σουλφενταλύνη, ρεμιφεντανύλη</li> </ul>

Πίνακας 1. Ταξινόμηση οπιοειδών.

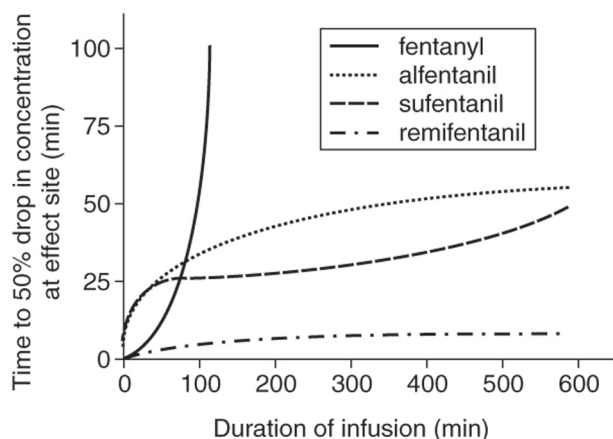
- **στην Περιφέρεια:** φαίνεται ότι η περιφερική δράση των οπιοειδών και των ενδογενών πεπτιδίων στους υποδοχείς σχετίζεται με την εμφάνιση της φλεγμονής, κατά τη διάρκεια της οποίας το προστατευτικό περίβλημα των νευρών διακόπτεται, επιτρέποντας έτσι την πρόσβαση σε αυτούς. Επίσης, τα φλεγμονώδη Β-και Τ-λεμφοκύτταρα,

μονοκύτταρα και μακροφάγα έχουν τη δυνατότητα να παράγουν και να απελευθερώνουν ενδογενή οπιοειδή.

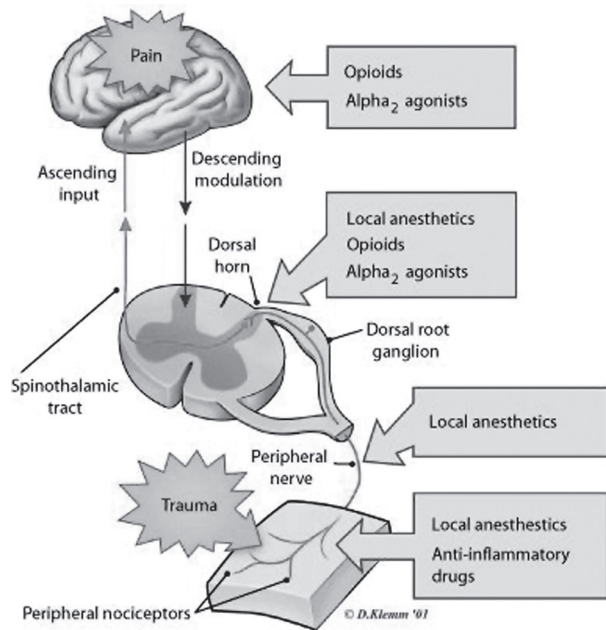
### ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Η φαρμακοκινητική μελετά τη σχέση ανάμεσα στη δόση του φαρμάκου και στη συγκέντρωσή του στο αίμα και στα υπόλοιπα διαμερίσματα του σώματος (εξηγείται και ως το “τι κάνει το σώμα στο φάρμακο”). Καθορίζεται από την απορρόφηση, την κατανομή, τη βιομετατροπή και την απέκκριση.

Τα οπιοειδή είναι ασθενείς βάσεις οι οποίες απορροφώνται αρκετά καλά από το γαστρεντερικό σωλήνα. Σε αντίθεση με το όξινο περιβάλλον του στομάχου, όπου τα περισσότερα οπιοειδή είναι ιονισμένα και γι αυτό δεν απορροφώνται, στο σχετικά αλκαλικό λεπτό έντερο επικρατούν οι μη ιονισμένες μορφές των φαρμάκων αυτών και άρα η απορρόφησή τους είναι σημαντική. Στη συνέχεια, όμως, τα περισσότερα οπιοειδή υφίστανται σημαντικό μεταβολισμό κατά την πρώτη δίοδο από το ήπαρ, οδηγώντας σε χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα. Για το λόγο αυτό άλλες οδοί χορήγη-



Εικόνα 1. Φαρμακοκινητική οπιοειδών.



Εικόνα 2. Σημεία δράσης οπιοειδών.

σης θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν για να βελτιώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα. Η ενδομυϊκή χορήγηση μορφίνης και πεθιδίνης προκαλεί ταχεία και πλήρη απορρόφηση σε 20-60 λεπτά. Η φεντανύλη απορροφάται ικανοποιητικά διαδερμικά και υποβλεννογόνια.

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση η κατανομή τους εξαρτάται από:

- τη λιποδιαλυτότητα
- το βαθμό ιονισμού
- τη σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Η λιποδιαλυτότητα είναι ο κύριος παράγοντας που καθορίζει την έναρξη δράσης, γιατί ελέγχει το ρυθμό με τον οποίο εισέρχεται το οπιοειδές στο ΚΝΣ μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Η φεντανύλη είναι περισσότερο λιπόφιλη και έχει ταχύτερη έναρξη και μικρότερη διάρκεια δράσης, σε σχέση με τη λιγότερο λιπόφιλη μορφίνη η οποία έχει βραδύτερη έναρξη και μεγαλύτερη διάρκεια δράσης. Όλα τα οπιοειδή συνδέονται σε κάποιο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, ωστόσο το μη ιονισμένο και μη συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι το ενεργό κλάσμα του οπιοειδούς.

Ο τερματισμός δράσης των μικρών δόσεων των οπιοειδών εξαρτάται από την ανακατανομή, ενώ στις μεγαλύτερες δόσεις η δράση τους τερματίζεται με τη βιομετατροπή τους κυρίως από το ήπαρ. Οι μεταβολίτες τους απεκκρίνονται μέσω της χολής και των ούρων. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι το 5-10% της μορφίνης απεκκρίνεται αμε-

τάβλητη από τα ούρα και γι' αυτό σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια η διάρκεια δράσης της παρατείνεται, καθώς επίσης και οι ενεργοί μεταβολίτες της (3-γλυκουρονίδιο και 6-γλυκουρονίδιο της μορφίνης) έχουν ενοχοποιηθεί για πρόκληση αναπνευστικής καταστολής ακόμη και αρκετές μέρες μετά. Επίσης, η άθροιση της νορπεθιδίνης, ενός μεταβολίτη της πεθιδίνης με χρόνο ημισείας ζωής πέντε φορές μεγαλύτερο από το αρχικό φάρμακο, προκαλεί διέγερση και σπασμούς. Η ρεμιφεντανύλη υδρολύεται ταχύτατα από μια μη ειδική εστεράση στο πλάσμα και στους ιστούς και αποτελεί το φάρμακο εκλογής σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία που ακόμη και μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις ή συνεχή στάγδην χορήγηση έχει απόλυτα προβλέψιμη συμπεριφορά (Εικόνα 2).

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ

### Κεντρικό νευρικό σύστημα

Τα οπιοειδή προκαλούν:

- αναλγησία
- ευφορία/ δυσφορία
- ζάλη
- λήθαργο
- ναυτία και έμετο
- μύση

Τα οπιοειδή δρουν ενάντια στο συνεχιζόμενο, βύθιο, μη καλά εντοπισμένο πόνο που προκύπτει από την ενεργοποίηση υπερνωτιαίων και νωτιαίων οδών του πόνου. Η μορφίνη και τα άλλα ισχυρά οπιοειδή προκαλούν μια αίσθηση ικανοποίησης και ήπιας αγχώλυσης λόγω δράσης στους μ-υποδοχείς, ενώ περιστασιακά μπορεί να προκληθεί δυσφορία λόγω ενεργοποίησης των κ-υποδοχέων. Όταν δεν υπάρχει αίσθημα του πόνου, η μορφίνη μπορεί να προκαλέσει δυσφορία, που εκδηλώνεται ως ανησυχία και αγωνία. Για το λόγο αυτό αλλά και λόγω της ναυτίας, δε θα πρέπει να χορηγείται μόνη της ως προνάρκωση. Τα οπιοειδή διεγείρουν την εκλυτική ζώνη των χημειο-υποδοχέων του προμήκη με αποτέλεσμα μετεγχειρητική ναυτία και έμετο. Η πεθιδίνη είναι η μόνη μεταξύ των οπιοειδών που έχει την ικανότητα να σταματά ή να μειώνει το ρίγος μέσω της δράσης της στον κ-υποδοχέα. Επίσης η διέγερση των μ- και κ-υποδοχέων στον πυρήνα Edinger-Westphal προκαλεί μύση.

### Αναπνευστικό σύστημα

Τα οπιοειδή προκαλούν:

- δοσοεξαρτώμενη αναπνευστική καταστολή (ελάττωση της αναπνευστικής συχνότητας με αποτέλεσμα ακανό-

νιστη αναπνοή ή ακόμη και άπνοια σε πολύ μεγάλες δόσεις)

- μείωση της απάντησης του αναπνευστικού συστήματος στην υπερκαπνία.

Το γεγονός αυτό καθιστά πολύ σημαντική την τιτλοποίησή τους, αφού ο βαθμός της αναπνευστικής καταστολής επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως ιδιοσυγκρασιακοί, η ηλικία, προϋπάρχουσες παθήσεις κλπ. Κάποια οπιοειδή, όπως η μορφίνη και η κωδεΐνη προκαλούν έκλυση ισταμίνης με αποτέλεσμα βρογχόσπασμο σε ασθενείς με προδιάθεση. Τα οπιοειδή έχουν γνωστή κεντρική αντιβηχική δράση και η κωδεΐνη χρησιμοποιείται σε πολλά αντιβηχικά σκευάσματα. Συχνά, όμως, μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση μπορεί να προκληθεί σύντομος βήχας, ιδιαίτερα στα παιδιά. Άλλη σημαντική δράση είναι η καταστολή των αντανακλαστικών του ανώτερου αεραγωγού κατά τη φάση της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης που αποτελεί ένα εξαιρετικά έντονο ερέθισμα για τον οργανισμό.

### Καρδιαγγειακό σύστημα

Τα οπιοειδή μπορεί να προκαλέσουν:

- βραδυκαρδία
- υπόταση
- αγγειοδιαστολή

Στις συνήθεις δόσεις έχουν ελάχιστη επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα. Οι περισσότερες δράσεις τους σχετίζονται με την ελάττωση των συμπαθητικών αντανακλαστικών, τη φλεβοδιαστολή, τη βαγοτονική βραδυκαρδία και την έκλυση ισταμίνης. Η έκλυση ισταμίνης μπορεί να προκαλέσει αγγειοδιαστολή και υπόταση, ιδιαίτερα κατά την υποογκαιμία. Η πεθιδίνη σε μεγάλες δόσεις μπορεί να δράσει σαν αντιχολινεργικό λόγω της δομικής της συνέργειας με την ατροπίνη (atropine like effects).

### Γαστρεντερικό σύστημα

Τα οπιοειδή προκαλούν:

- ελαττωμένη γαστρική κένωση
- δυσκοιλιότητα
- αυξημένη πίεση των χοληφόρων πόρων και στον τόνο του σφιγκτήρα του Oddi

Για τους λόγους αυτούς θα πρέπει να έχουμε πάντα υπ' όψιν ότι οι ασθενείς που έχουν λάβει οπιοειδή προεγχειρητικά θεωρούνται ασθενείς με "γεμάτο στομάχι", αλλά και ότι η ελαττωμένη γαστρική κένωση μειώνει την απορρόφηση των χορηγούμενων από το στόμα σκευασμάτων.

### Άλλες δράσεις

Τα οπιοειδή προκαλούν:

- σπασμό των ουρητήρων και της ουροδόχου κύστης (κατακράτηση ούρων)
- έκλυση ισταμίνης από τα μαστοκύτταρα (κνίδωση, κνησμός, βρογχόσπασμο και υπόταση)
- ανοσοκαταστολή
- μείωση της απάντησης του οργανισμού στο stress (άρα και στο χειρουργικό ερέθισμα), μέσω αναστολής της έκκρισης ορμονών όπως οι κατεχολαμίνες και η κορτιζόλη
- πρόκληση ακαμψίας στους μύς του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος (σιδηρούν θώρακα) που καθιστούν αδύνατο τον αερισμό και αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση μυοχαλαρωτικών

Η αντιχολινεργική δράση της πεθιδίνης πλεονεκτεί στην ανακούφιση του πόνου του κοιλικού του νεφρού.

### ΧΡΗΣΗ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Η χορήγηση οπιοειδών είναι απαραίτητη στην καθημερινή αναισθησιολογική πρακτική είτε περιεγχειρητικά, είτε στο ιατρείο πόνου και στις μονάδες εντατικής θεραπείας. Οι δόσεις τους επηρεάζονται από την ηλικία, το βάρος σώματος, την οξεοβασική ισορροπία, την παρουσία νεφρικής και ηπατικής ανεπάρκειας καθώς και αιμορραγικής καταπληξίας.

**Προεγχειρητικά:** σε συνδυασμό με κάποιο άλλο κατασταλτικό παράγοντα χορηγούνταν αρκετά χρόνια ως προνάρκωση με πολύ καλά αποτελέσματα, όπως επίσης και σε κάθε περίπτωση άμεσης αντιμετώπισης του πόνου στην αίθουσα του χειρουργείου ακόμη και πριν τη διενέργεια επώδυνων τοποπεριοχικών τεχνικών.

**Διεγχειρητικά:** η κύρια αναλγητική δράση τους τα καθιστά απαραίτητα για την ανακούφιση από τον πόνο κατά τη γενική και περιοχική αναισθησία. Όσον αφορά στη γενική αναισθησία, κατά τα τελευταία χρόνια έχει διαπιστωθεί ότι είναι πολύ σημαντική η προληπτική αναλγησία (preemptive analgesia) δηλαδή η αποφυγή της αντίληψης του πόνου από τη στιγμή που γεννιέται το ερέθισμα στο χειρουργικό τραύμα μέχρι την αποκατάσταση των ιστών. Πιο πρακτικά, συνηθίζεται να χορηγείται η φεντανύλη και η σουφεντανύλη 4-6 λεπτά πριν το ερέθισμα ενώ η ρεμιφεντανύλη και η αλφεντανύλη 1-2 λεπτά πριν. Η μορφίνη έχει βραδεία έναρξη που καθιστά δύσκολη την τιτλοποίησή της στην έναρξη του χειρουργείου, ενώ θεωρείται το φάρμακο εκλογής για τη μετεγχειρητική αναλγησία. Η πεθιδίνη δεν είναι πάντοτε αποτελεσματική στους ασθενείς με σοβαρό άλγος. Στα πλαίσια της εξισορροπημένης

αναισθησίας (balanced anesthesia) η προσθήκη οπιοειδούς προκαλεί:

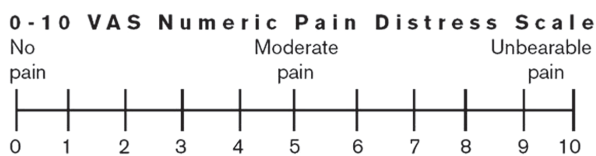
- μείωση του προεγχειρητικού άλγους και άγχους
- μείωση των σωματικών και αυτόνομων αντιδράσεων στους χειρισμούς του αεραγωγού
- βελτίωση της αιμοδυναμικής σταθερότητας
- μικρότερες ανάγκες σε εισπνεόμενα αναισθητικά
- άμεση μετεγχειρητική αναλγησία

Όσον αφορά στην περιοχική αναισθησία, η χορήγηση οπιοειδών επισκληριδώς ή υπαραχνοειδώς απαιτεί μικρότερες δόσεις από ότι η συστηματική χορήγησή τους, με αποτέλεσμα τη μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών τους, ενώ είναι και μεγαλύτερη η διάρκεια δράσης τους. Κάποια οπιοειδή παραμένουν στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και διαχέονται κεφαλικά, αλλά κάποια άλλα απορροφώνται στη συστηματική κυκλοφορία. Τα επισκληριδώς χορηγούμενα οπιοειδή μπορεί να προκαλέσουν ναυτία, έμετο, αναπνευστική καταστολή, ύπνωση, κνησμό και επίσχεση ούρων.

*Η επίδραση της αναλγησίας στην κλινική πράξη κρίνεται από:*

- την απάντηση του ασθενή αν έχει συνείδηση, είτε λεκτικά περιγράφοντας το επίπεδο του πόνου υποκειμενικά, είτε χρησιμοποιώντας διάφορες κλίμακες εκτίμησης πόνου (Εικόνα 3)
- τις φυσιολογικές επιδράσεις, όπως ταχυκαρδία, υπέρταση, εφίδρωση (ιδιαίτερα στους ασθενείς υπό γενική αναισθησία)

**Μετεγχειρητικά:** η χορήγηση μορφίνης με PCA (patient control analgesia) αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο στη με-



**Εικόνα 3.** Οπτική αναλογική κλίμακα πόνου (Visual Analog Scale – VAS)

τεγχειρητική αναλγησία, όπως επίσης και η επισκληρίδια συνεχής χορήγησή τους, είτε από μόνα τους είτε σε συνδυασμό με τοπικά αναισθητικά.

## ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ

### Ναλοξόνη

Η ναλοξόνη αποτελεί αμιγή ανταγωνιστή των υποδοχέων των οπιοειδών. Χορηγείται συνήθως ενδοφλέβια, ενώ σε απουσία φλεβικής οδού μπορεί να δοθεί και ενδοτραχειακά. Έχει ταχεία έναρξη δράσης και η διάρκεια δράσης της είναι περίπου 30 λεπτά, γι' αυτό και θα πρέπει να χορηγούνται επαναληπτικές δόσεις ή να χορηγείται σε συνεχή στάγδην έγχυση, ακόμη και ενδομυϊκά όταν πρέπει να αναστραφεί το αποτέλεσμα οπιοειδών μακράς διάρκειας δράσης όπως η μορφίνη. Στο χειρουργείο, είναι πολύ σημαντική η προσεκτική τιτλοποίησή της, ώστε να αναστραφεί η αναπνευστική καταστολή που έχει προκληθεί από τα οπιοειδή, χωρίς να αναστραφεί η αναλγησία (1-2 µg/kg). Μπορεί, επίσης να ανακουφίσει τα συμπτώματα κνησμού και επίσχεσης ούρων που μπορεί να προκληθούν από την ενδοραχιαία ή την επισκληρίδια χορήγηση οπιοειδών. Αύξηση της αρτηριακής πίεσης, της καρδιακής συχνότητας και άλλες αιμοδυναμικές μεταβολές είναι συνήθεις κατά την αναστροφή με ναλοξόνη, που μπορεί να οφείλονται σε άλγος, ταχεία αφύπνιση και διέγερση του συμπαθητικού.

### Άλλοι ανταγωνιστές

**Ναλτρεξόνη:** έχει μεγαλύτερη διάρκεια δράσης από τη ναλοξόνη και μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα. Χρησιμοποιείται συνήθως σε πρώην χρήστες οπιοειδών κατά τη διάρκεια θεραπείας συντήρησης.

---

### ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

---

1. Lewis K.E: Analgesic drugs. In Fundamentals of Anaesthesia, 2nd Edition, Greenwich medical Media Ltd, 2003, pp621-628
2. Fucuda K.: Intravenous Opioid Anesthetics. In Miller's Anesthesia, 6th Edition, Churchill Livingstone 2005, pp379-437
3. Morgan G.E. JR, Mikhail M.S.: Ενδοφλέβια Αναισθητικά In Κλινική Αναισθησιολογία (μετάφραση Σαμπαλιώτη Λ.), 2η Έκδοση, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου, 2000, pp196-202
4. Πουλοπούλου Σ.: Τα κατασταλτικά του ΚΝΣ ως υποβοηθητικοί αναισθητικοί παράγοντες In Στοιχεία Περιεγχειρητικής Ιατρικής, 1η Έκδοση, University Studio Press, 2002, pp205-213
5. Minto CF, Schnider TW: Contributions of PK/PD modeling to intravenous anesthesia. Clin Pharmacol Ther. 2008 Jul; 84(1):27-38