

## АНЕСТЕТИК, АНАЛЬГЕТИК, ГИПНОТИК – ВАЖНЫ ЛИ ТЕРМИНЫ?

А. Е. Карелов, К. М. Лебединский, В. И. Буравцов

## ANESTHETIC, ANALGETIC, HYPNOTIC – ARE THE TERMS IMPORTANT?

A. E. Karelov, K. M. Lebedinskiy, V. I. Buravtsov

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, RF

Обзор посвящён фармакологии общей анестезии в свете современных представлений об этом явлении и медицинском методе. Обсуждаются классификация препаратов, применяемых для общей анестезии, на основе механизмов действия этих веществ, из которых вытекают их специфические и неспецифические влияния на функции центральной нервной системы, а также эволюция представлений о них.

*Ключевые слова:* общая анестезия, ингаляционные анестетики, внутривенные анестетики, анальгетики, гипнотики, седативные средства.

The review is devoted to pharmacology of the general anesthesia in the light of current understanding of this event and as a medical technique. The discussion covers the classification of medications used for general anesthesia basing on action mechanisms of these substances including specific and nonspecific actions on the central nervous system functions and evolution of their presentation.

*Key words:* general anesthesia, inhalation anesthetics, intravenous anesthetics, analgesics, hypnotics, sedative agents.

В октябре 2016 г. исполнится 170 лет с того дня, когда в амфитеатре Главного госпиталя штата Массачусетс дантист и студент-медик William Thomas Green Morton (1819–1868) впервые публично продемонстрировал общую анестезию диэтиловым эфиром: декан Гарвардской медицинской школы и основатель Медицинского журнала Новой Англии J. C. Warren (1778–1856) безболезненно удалил сосудистую опухоль на шее молодого художника Gilbert Abbott. Удивительно, но и сегодня феномен, эмпирически известный, по-видимому, задолго до 16 октября 1846 г., всё ещё далёк от исчерпывающего теоретического объяснения.

Много десятилетий казалось, что догадка Н. Н. Meyer (1899) и С. Е. Overton (1901), основанная на прямой пропорции между мощностью анестетика и его растворимостью в жирах, логично объяснила механизм общей анестезии изменением вязкотекучих свойств мембран возбудимых клеток. Однако открытие того факта, что энантиомеры при одинаковой растворимости в жирах обладают совсем разной анестетической мощностью, наглядно показало: молекулярной мишенью действия общих анестетиков являются совсем не фосфолипиды мембран [22]. И если для относительно «сложных» молекул барбитуратов или кетамина действие через рецепторы давно стало общеизвестным фактом, то к способности молекул N<sub>2</sub>O или Xe стереоспецифично изменять конформацию огромных белковых цепей массовому сознанию анестезиологов

привыкнуть значительно труднее. Хотя в повседневной работе пробелы теории, казалось бы, легко возмещаются избытком практики, именно в данном случае хорошее знание активности общих анестетиков в отношении различных рецепторов может оказаться особенно важным для осмысленной работы анестезиолога [7].

Наверно, любой принципиальный разговор об общих анестетиках невозможен без исходного соглашения о том, как охарактеризовать состояние, которое они вызывают. Давать очередное определение понятия «общая анестезия» авторы не рискнут во избежание споров, выходящих далеко за рамки утилитарных задач этого обзора, но относительно структуры анестезии как сложного целого расхождений намного меньше. Сегодня большинство специалистов [6, 30, 35, 46] сходятся во мнении, что составляющими общей анестезии как медицинского метода являются антиноцицептивная защита, подавление уровня сознания (т. н. гипноз – седация различной глубины или сон в сочетании с антероградной амнезией), релаксация скелетных мышц и управление жизнеобеспечивающими функциями организма. При этом первый компонент – собственно обезболивание! – обладает двумя уникальными особенностями: оно недоступно избирательному мониторингу в отсутствие сознания и никогда не подвергается целенаправленной реверсии (ведь реверсия действия опиоидов, используемая в анестезиологии всё реже, особенно

с внедрением ремифентанила, имеет целью восстановление самостоятельного дыхания). Между тем все другие компоненты анестезии сегодня очерчены как устойчивые комплексы атрибутов, включающие (а) целевую (управляемую) функцию, (б) метод её количественного контроля, в том числе в реальном времени (мониторинг) и, наконец, (в) средства управления – высокоселективные фармакологические агонисты и антагонисты соответствующих эффектов или физические (аппаратные) средства протезирования целевой функции или управления ею. Иначе говоря, для каждого из физиологических параметров, подлежащих управлению в рамках анестезии, существует (или в идеале должен существовать!) отдельный избирательный индикатор и отдельный же рычаг избирательного управления, причём эта избирательность цели и средств прослеживается как важнейший вектор развития. Наличие, глубина и направленность этих компонентов анестезии – управления уровнем сознания, мышечного тонуса, самостоятельного дыхания, кровообращения, температурного гомеостаза, коагуляции крови и т. д. – варьируют в крайне широких пределах, от полного отсутствия (периферический регионарный блок без седации) до реального управления этими процессами, поглощающего всё внимание и время анестезиолога.

В фармакологическую группу общих анестетиков мы привыкли объединять такие разные по строению и свойствам вещества, как эфир и кетамин, севофлуран и тиопентал-натрий, ксенон и пропофол. Однако известно, что разные составляющие общей анестезии обеспечиваются этими препаратами в различной степени и с разным успехом.

Так, уровень минимальной альвеолярной концентрации (МАК) закиси азота достигим лишь в условиях гипербарии и составляет 105% нормального атмосферного давления [31, 48]. В то же время анальгетическое действие этого газа становится очевидным при ещё сохранившем сознании, что делает возможным эффективное «самообезболивание» с помощью масочной ингаляции: ещё в 1960-х годах этот метод применялся в СССР службой скорой помощи с использованием портативного аппарата АН-8. Аналогичное явление демонстрировал метод одного из пионеров анестезиологии J. F. Artusio (1917–2011), описанный в историческом руководстве И. С. Жорова (1959): на выходе из эфирного наркоза пациента «подвешивали» на таком уровне глубины, когда был уже возможен словесный контакт, но ещё сохранялась анальгезия, достаточная для выполнения весьма травматичных операций [4]! Подобным же образом плазменные концентрации кетамина, достаточные для хорошо выраженного системного анальгетического эффекта ( $0,1\text{--}0,5\text{ мг} \times \text{л}^{-1}$ ), фактически на порядок ниже необходимых для утраты сознания ( $1\text{--}2\text{ мг} \times \text{л}^{-1}$ ) [19, 35, 48]. В то же время совершенно очевидно, что

для другой группы общих анестетиков – например, галогенсодержащих ингаляционных препаратов, барбитуратов или пропофола – подобные способы использования неприменимы. Подавление вегетативного ответа на боль достигается здесь, напротив, очень высокими дозировками, намного превосходящими гипнотические [16].

Эта очевидная разница давно побудила анестезиологов (но, к сожалению, не фармакологов!) эмпирически разделить общие анестетики на препараты, обладающие хорошим анальгетическим эффектом (назовём их условно «анестетики-анальгетики», или истинные анестетики), и средства преимущественно гипнотического действия («анестетики-гипнотики») [35]. Нельзя сказать, что деление это полностью исключило терминологическую путаницу и всегда трактуется единообразно: даже традиционно стремящаяся к чёткости определений и классификаций литература на немецком языке не отличается здесь единством подходов. Так, в одном из новейших немецких учебников «Общая и частная фармакология и токсикология» (11-е издание, 2013) под редакцией K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann и K. Starke в список «внутривенных анестетиков» входят тиопентал, метогекситал, этомидат, пропофол, кетамин и дексмететомидин [21]. К внутривенным анестетикам относит дексмететомидин также и последнее издание «Фармакологических основ терапии Goodman и Gilman» (2011) [41]. В ещё более современном руководстве «Анестезиологическая фармакотерапия» (3-е издание, 2014) H. Thiel и N. Roewer относят барбитураты, пропофол, этомидат, бензодиазепины, клонидин и даже кетамин (!) к «внутривенным гипнотикам и седатикам» [48]. Конечно, и у нас в профессиональной среде иногда произносятся выражения вроде «общая анестезия мидазоламом», и всё-таки понимание анестезии как сложного и многокомпонентного явления, смысловым ядром которого является обезболивание, заставляет протестовать против таких словосочетаний. Хотя, надо признаться, авторам не раз приходилось сталкиваться с мнением коллег, подчас весьма и весьма эрудированных, принципиально отрицающих смысл разделения общих анестетиков на препараты с доминированием гипнотического и анальгетического эффектов. Такой позиции придерживается, например, автор великолепных книг по мониторингу дыхания И. А. Шурыгин (2010, личное сообщение).

Безусловно, большинство сложностей в оценке и понимании анальгетического эффекта проистекают из того факта, что боль – это «субъективное неприятное ощущение, связанное с истинным или потенциальным повреждением тканей, сопровождающееся изменением двигательной, вегетативной и эмоциональной сфер организма» [35] или «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах

такого повреждения» [25]. Так или иначе по любому определению боль субъективна, а потому возможности любой её оценки (тоже всегда субъективной!) исчерпываются с утратой сознания. Говорить об анальгетическом эффекте во время общей анестезии (т. е. при отсутствии сознания) логически бессмысленно: нельзя противодействовать тому, что в данных условиях не может существовать как целостность по определению! Поэтому анальгетический эффект, обезболивание как таковое, в строгом смысле можно оценить только у пациентов в сознании – а значит, таким эффектом обладают только те препараты, которые способны снижать интенсивность боли на фоне ясного или, во всяком случае, сохранного сознания. Неслучайно зарубежные коллеги, фундаментально анализируя эффекты современных ингаляционных анестетиков, говорят об амнезии, утрате сознания и иммобилизации (обездвижении, которое лежит в основе концепции МАК [3]), но не об анальгезии (обезболивании) [8]! При этом, впрочем, авторы капитального труда «Фармакология ингаляционных анестетиков» (2002) E. I. Eger II, J. B. Eisenkraft и R. B. Weiskopf полагают, что только амнезия и иммобилизация, но не утрата сознания, действительно являются неотъемлемыми атрибутами общей анестезии как таковой [20].

Создаётся неприятная для анестезиолога методическая ловушка: понимая, что многие препараты для анестезии способны напрямую подавлять вегетативный ответ на боль – то единственное внешнее проявление ноцицепции, которое возможно в условиях медикаментозного сна и миорелаксации! – мы рискуем эмпирически констатировать подавление болевой чувствительности там, где его на самом деле нет. А потому вынуждены вновь и вновь возвращаться к критерию анальгезии в сознании, называя всё, что происходит под наркозом, уже не анальгетическим, а антиноцицептивным эффектом, и предполагая (не вполне, кстати, доказательно!), что в условиях фармакологического выключения сознания подавление анальгетиками «нижележащих» звеньев ноцицепции реализуется идентичным образом.

Многие реалии сегодняшнего дня невозможно понять без исторической ретроспективы. Например, понятие «глубина анестезии» (англ. *anesthesia depth*), объективная сторона которого построена на технологиях компьютерной обработки сигнала электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в спонтанном (M-энтропия, BIS, CFI, Narcotrend) или вызванном (AEP) вариантах, является прямым заимствованием из той эпохи, когда все компоненты анестезии достигались использованием одного препарата («моноанестезия»). Мы не можем говорить о «глубине» анальгезии или миорелаксации; уровень и паттерн ЭЭГ-активности отражает только степень подавления сознания – той единственной функции нервной системы, которая организована преимущественно по «горизонтально-

му» принципу [5, 11] в отличие от «вертикально» выстроенной ноцицепции, контроля мышечного тонуса и вегетативных функций. Между тем подавление ноцицепции, релаксация скелетных мышц, депрессия дыхания и кровообращения, занимавшие свои ячейки в классической схеме стадий эфирного наркоза А. Е. Guedel (1937), сегодня достигаются намного более безопасным путём в рамках многокомпонентной анестезии с помощью специальных средств избирательного действия. Таким же атавизмом эпохи моноанестезии представляется, например, управляемая гипотензия с помощью летучего ингаляционного анестетика [12, 16].

Да, вся гамма эффектов достижима с помощью любого из ингаляционных препаратов – только диэтиловый эфир даёт сон после мучительной фазы возбуждения, а галогенсодержащие летучие препараты обеспечивают подавление ноцицепции, достаточное для выполнения сколько-нибудь значимого вмешательства, уже на фоне заметной депрессии кровообращения. Понятно, что в обоих случаях речь идёт о неспецифических эффектах этих веществ. Гипнотическое действие эфира реализуется в диапазоне плазменных концентраций, намного более высоких, чем те, что необходимы для эффективной анальгезии; при этом оно представляет собой вторую фазу действия анестетика на центральную нервную систему, напоминая динамику «бытового» отравления этанолом – тоже, кстати, использовавшимся в качестве общего анестетика. Интересно, что в немецком учебнике «Экспериментальная фармакология, как основа лекарственного лечения» (русские изд. – 1913, 1940), написанном R. Gottlieb в соавторстве с автором «липидной теории» Н. Н. Meyer, уже в 1910 г. вместо стадий эфирного наркоза фигурируют соответствующие им конкретные концентрации эфира в крови собак [2]. Как известно из многолетней практики использования так называемой «центральной анальгезии» фентанилом и особенно морфином (от имени греч. бога сновидений *Μορφεύς* или *Μορφέας*), опиоиды тоже обладают гипнотическим эффектом, особенно если говорить о дозах фентанила порядка  $100 \text{ мкг} \times \text{кг}^{-1}$  [19, 35, 48]. Аналогично, угнетение ноцицепции галогенсодержащими летучими анестетиками происходит на высоком уровне плазменных концентраций, по-видимому, в основном за счёт свойственного всем гипнотикам неспецифического дозозависимого эффекта подавления нейрональной возбудимости [41]. Глубокие уровни барбитуровой или бензодиазепиновой (как и любой другой) комы тоже приводят к подавлению ноцицептивных реакций [21, 34]; в этом смысле оценка моторного ответа по шкале Glasgow в один балл вполне созвучна отсутствию двигательного ответа на кожный разрез в определении МАК. Однако использование этих непреложных фактов в операционной вызывает сегодня резонный вопрос «зачем?».

К счастью, современная молекулярная фармакология уже даёт вполне очевидные и логичные объяснения всем этим важнейшим отличиям между разными препаратами одной группы общих анестетиков. Как было показано в начале 1990-х годов, все общие анестетики, обладая небольшими по размерам молекулами, взаимодействуют с множеством молекулярных мишеней – рецепторов клеточной мембраны, каналов и других белков. Специфичность различных общих анестетиков в отношении разных точек связывания уже освещена в учебниках и справочниках по фармакологии последнего десятилетия [19, 21, 41, 48].

Так, установлено, что основными молекулярными мишенями летучих галогенсодержащих анестетиков (в том числе выведенные и выводимые из употребления хлороформ, хлорэтил, трихлорэтилен, метоксифлуран, галотан и др.), барбитуратов, бензодиазепинов, пропофола, этomidата и нейростероидов (виадрил, альтезин, эльганолон) являются прежде всего хлоридные каналы [17]. Поскольку внутренняя поверхность мембраны клетки в покое заряжена отрицательно по отношению к наружной (потенциал покоя), открытие хлоридного канала ведёт к входящему току ионов  $\text{Cl}^-$  по градиенту концентрации и, таким образом, гиперполяризации мембраны нейронов (и не только!). «Штатным» регулятором работы хлоридного канала является ГАМК-ергический рецептор типа А ( $\text{GABA}_A$ , описано 14 его подтипов – [14]), аффинитет которого к  $\gamma$ -аминомасляной кислоте регулируется точками связывания различных лигандов на  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -субъединицах рецепторного комплекса [18]. Вышеперечисленные «анестетики-гипнотики» действуют, потенцируя сродство основной точки связывания к ГАМК, что доказано выключением фармакологического действия перечисленных препаратов «точечными» мутациями генов соответствующих субъединиц рецептора [45]. Практически важно то, что и сама ГАМК, и  $\gamma$ -оксимасляная кислота (ГОМК), и бензодиазепины с барбитуратами и пропофолом давно и хорошо известны нам именно как хорошие гипнотики, обладающие в высоких дозах (!) совсем незначительным и неспецифическим антиноцицептивным эффектом. Объединение этой группы препаратов с летучими галогенсодержащими анестетиками очень важно с точки зрения правильного «раскладывания по полочкам» современного фармакологического арсенала анестезиолога. Другой тип хлоридного канала управляется посредством глицинового рецептора, и здесь тоже все «анестетики-гипнотики» потенцируют открывающее канал действие глицина [21, 41].

Универсальность действия хлоридного канала на мембраны клеток любой возбудимой ткани (будь то нейроны или проводящие кардиомиоциты – вспомним асистолию при быстром внутривенном введении диазепама!) логично объясняет

неспецифический характер тормозного действия тех веществ, которые являются его активаторами. Подавляя любую пейсмейкерную и проводящую активность за счёт гиперполяризации мембраны и, тем самым, угнетения генерации потенциала действия, эти средства в первую очередь нарушают такую своеобразную по своему механизму функцию, как сознание. Как известно, оно не имеет чёткой топической привязки, но зависит от способности нейронов образовывать динамические (т. е. функциональные, а не морфологические!) упорядоченные во времени и пространстве структуры [5]. Такой механизм – частный случай спонтанного образования «порядка из хаоса» [10, 11], с морфофункциональной точки зрения он проявляется структурной избыточностью системы, которую наглядно демонстрирует нейрохирургия больших полушарий.

Главной мишенью действия закиси азота, циклопропана, ксенона и кетамина являются, в свою очередь, рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA), по отношению к которым эти «анестетики-анальгетики» проявляют неконкурентный антагонизм, имея отличную от собственно NMDA субмолекулярную точку связывания [23, 27]. NMDA-рецепторы представляют собой управляемые глутаматом катионные каналы, относительно избирательные по отношению к ионам  $\text{Ca}^{2+}$  (но пропускающие также  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ ) и вовлеченные в долговременную модуляцию синаптических ответов (долговременную потенциацию), а также в опосредованную глутаматом нейротоксичность [38]. Взаимодействие с NMDA-рецептором  $\text{N}_2\text{O}$ ,  $\text{C}_3\text{H}_6$ , Хе или кетамина приводит к блокаде канала, аналогичным действием обладают ионы  $\text{Mg}^{2+}$  [50]. Поскольку основной функцией канала является регуляция входящего тока ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , в целом такое действие на возбудимую мембрану является тормозным [41], а клинически (не вдаваясь из-за недостатка места в подробности топического распределения каналов!) анальгетический эффект реализуется при более низких концентрациях NMDA-антагонистов, чем гипнотический, иммобилизующий и др. [19, 21].

Особняком в списке стоит дексмететомидин (дексдор, преседекс), совершенно справедливо тоже относимый сегодня к внутривенным анестетикам. Действительно, препарат обладает и хорошим анальгетическим (проявляющимся в сознании! [15]), и выраженным гипнотическим эффектами [49]. Он давно и широко используется как инструмент анестезиолога в операционной [1], хотя такое применение и является off-label даже там, где оно успешно и систематически продолжается много лет (например, в США или Финляндии [13, 15]). Единственное рациональное объяснение, которое видится авторам, – экономическое: седация дексмететомидином в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, действительно отличающаяся высоким качеством, стоит значительно до-

роже, чем применение этого препарата для общей анестезии. Как и его предшественник клонидин, дексметомидин является центральным агонистом  $\alpha_2$ -адренорецепторов, по механизму отрицательной обратной связи тормозя освобождение норадреналина в адренергических синапсах центральной нервной системы [36]. Заметим, что в ветеринарной практике дексметомидин не только является одним из наиболее популярных внутривенных общих анестетиков, но и давно используется в паре с селективным антагонистом – центральным  $\alpha_2$ -адреноблокатором атипамезолом [42] (антиседан, антиседин, между прочим, зарегистрирован в России и Беларуси тоже для ветеринарной практики). Чрезвычайно соблазнительно, конечно, получить в руки не только замечательный новый анестетик, но и его антагонист. Однако подчеркнём, что попытки использовать атипамезол в медицинской практике для лечения паркинсонизма оказались неудачными [24], и сегодня препарат нигде в мире у людей не применяется. Однако не приходится сомневаться, что в недалеком будущем центральные  $\alpha_2$ -адреноблокаторы войдут в профессиональный обиход.

Таковы «магистральные направления» действия различных препаратов для общей анестезии. Однако большой интерес для анестезиологов представляют и многие «второстепенные» взаимодействия, в совокупности формирующие фармакологический профиль каждого конкретного препарата. Как известно, эфир и галогенсодержащие препараты (но не ксенон и не закись азота!) взаимодействуют с инозитол-3-фосфатным ( $IP_3R$ ) и рианодиновым ( $RyR$ ) рецепторами эндо- и саркоплазматического ретикулума, что при нормальной структуре  $RyR$  и кальциевых каналов приводит к истощению внутриклеточных запасов  $Ca^{2+}$  с развитием вазо- и бронходилатации [39], а при генетической предрасположенности к злокачественной гипертермии – к потенциально летальному гиперметаболическому кризу рабдомиолиза [44]. Галогенсодержащие летучие анестетики способны также активировать рецепторы серотонина класса  $5-HT_3$ , участвующие в ноцицептивной трансмиссии, а также локализованные на поверхности нейронов центра рвоты в дне IV желудочка [47]. Блокаторами этих рецепторов являются сетроны – наиболее мощные из современных антиэметиков, использование даже очень высоких доз этих препаратов неспособно, однако, влиять на МАК анестетиков [43]. Отсюда понятны и роль ингаляционных препаратов в развитии послеоперационной тошноты и рвоты, и примерная строчка для серотонин-опосредованной анальгезии в «схеме Гведела» севофлуранового или десфлуранового наркоза. Свойства кетамина вызывать «диссоциативную анестезию» и галлюцинации связаны, очевидно, с его способностью возбуждать рецепторы дофамина типа  $D_2$ , которым придаётся существенная роль в патогенезе эндогенных психозов [28].

Общей для «анестетиков-гипнотиков» и «анестетиков-анальгетиков» молекулярной мишенью являются так называемые калиевые каналы с двойной порой [18, 40]. Однако и здесь эти две группы взаимодействуют с различными каналами из данного семейства [22, 40], вновь подчеркивая глубокую стереохимическую общность молекул внутри каждой из них.

Таким образом, представление о различии между общими анестетиками с точки зрения превалирования гипнотического или анестетического действия находит объективную основу в различии их молекулярных мишеней. В этой связи достаточно нелепыми представляются попытки из тех или иных соображений смешивать разные понятия и наделять активно продвигаемые на рынок препараты с не свойственными им (а главное, совсем не обязательными для них!) эффектами. Да, антиноцицептивный эффект (как, впрочем, и документированная с помощью TOF миорелаксация! [29]) могут быть достигнуты галогенсодержащими летучими препаратами при усердии, достойном лучшего применения, но не называть же их от этого анальгетиками или миорелаксантами? Севофлуран и десфлуран – великолепные, эффективные и безопасные «анестетики-гипнотики», и именно в этом качестве находят самое широкое применение в современной клинике – не только в операционной, но и для ингаляционной седации в ОРИТ [26]. Да и «Мерседес» – просто очень хороший автомобиль, и для такой оценки ему совсем не обязательно быть ещё и немного самолётом...

На конгрессе «Евроанестезия-2015» один из авторов был приглашён прочитать лекцию «Почему препарат становится устаревшим для анестезии?», которую построил на двух типовых сценариях. Первый из них, «острый» и более редкий, предполагает публикацию научных данных о том, что вещество способно наносить пациенту реальный или потенциальный вред. Так произошло, например, с метоксифлураном, эльтанолоном или рапакуронием. Второй сценарий, «хронический» и намного более обыденный, начинается с появления более эффективных и/или более безопасных альтернатив. Так постепенно ушли из практики эфир и хлороформ, d-тубокурарин и декаметоний, на наших глазах уходят закись азота и сукцинилхолин... Однако главной и самой показательной жертвой второго сценария надо признать, вероятно, концепцию моноанестезии. Она изживает себя, в то время как многокомпонентный подход эволюционирует из ранних фиксированных схем (большая часть которых рождались вообще-то как альтернативы традиционной общей анестезии – «морфин-скополаминовый наркоз» J. Schneiderlin (1899), «сбалансированная анестезия» S. M. Shane и H. Ashman (1955), атаралгезия J. T. Hayward-Butt (1957), затем – НЛА J. De Castro и P. Mundeeler (1959), транкваналгезия и пр.) в современный набор высокоизбирательных инструментов анестезиолога, сочетаемых по мере необходимости.

Возникает закономерный вопрос: если сегодня общая анестезия даже в условиях крайне ограниченных ресурсов всё реже и реже обеспечивается каким-либо одним препаратом, не становится ли понятие «общий анестетик» в большей мере историческим, нежели актуальным, как об этом писал ещё в 1993 г. Igor Kissin [30]? С точки зрения авторов, отказ от этого термина пока явно преждевременен, хотя, вероятно, ситуация и в теоретическом, и в практическом измерении движется именно к этому.

Конечно, разнообразие принятых в мире стилей и методов медицинской, и в том числе анестезиологической, практики быстро убеждает заинтересованного наблюдателя в том, что вполне удовлетворительное достижение клинических целей анестезии возможно при самых разнообразных сочетаниях мощности компонентов общей анестезии. Классический пример – показатель расхода миорелаксантов, обратная зависимость которого от мощности гипноза и анальгезии продемонстрирована ещё на заре эпохи избирательной релаксации скелетной мускулатуры [35], но она совсем не означает, что идеальная анестезия – та, при которой релаксанты не нужны совсем. Пробуждающее действие мощных ноцицептивных стимулов, очевидное с точки зрения методов объективного контроля глубины сна [9, 33], являет собой ещё один пример «перекрёстного влияния» компонентов анестезии. Оптимальная пропорция между анальгезией и прямой (на уровне периферических эффекторов) вегетативной коррекцией зачастую тоже неочевидна с точки зрения анестезиологической теории и практики. Это особенно заметно тогда, когда мы и наши пациенты сталкиваемся с ноцицептивными стимулами, в принципе не подавляемыми с помощью опиоидов (стернотомия или девульсия ануса [32]), или когда регионарный блок создаёт за счёт тотального симпатолитического эффекта тотальной антиноцицептивной защиты (высокий эпидуральный блок, оставляющий интактными афференты блуждающего и диафрагмального нервов!). Учитывая, что мощность ноцицептивного стимула может быть выражена таким же непрерывным числовым рядом, как и доза анальгетика, располагаем ли мы сегодня доказательным ответом на вопрос о том, когда именно от усиления анальгезии можно и нужно переходить к прямой коррекции ноцицептивного автономного ответа.

Строго говоря, «уравнение адекватности анестезии» может быть в самом общем виде выражено как равенство двух пределов:

$$\lim_{m \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^m k_i A_i = \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{j=1}^n k_j P_j,$$

где значения каждого из  $m$  факторов агрессии  $A_i$  (тревога, различные виды боли, рефлексогенные повреждения, потери тепла и др.) и каждого из  $n$  факторов защиты  $P_j$  (гипноз, анальгезия, вегетокор-

рекция, подогрев инфузионных сред и т. п.) входят в соответствующие суммы со своими весовыми коэффициентами  $k_i$  и  $k_j$  соответственно. Таким образом, адекватная защита предполагает, что в идеале по мере расширения границ анализа по спектру факторов обеих групп предел суммы факторов первой группы должен быть уравновешен пределом суммы факторов второй. Более того, очевидно, что целый ряд факторов может входить в обе части уравнения – и как защитный, и как повреждающий механизм – только с различными весовыми коэффициентами и, вероятно, нелинейными оценочными функциями. По существу, приведённое уравнение – математическая запись того общеизвестного факта, что в сравнимых группах больных при однотипных вмешательствах вполне адекватная анестезия может быть в равной степени достигнута самыми различными схемами, характеризующимися самой разной пропорцией мощности компонентов – подчас экстремальной, архаичной или экзотической [6].

И всё-таки сказанное не отменяет необходимости чётко разделять каналы управления анестезией там, где мы можем это сделать, опираясь на теоретические знания и практический опыт [7]. Во всяком случае, если это и не всегда достижимо в условиях операционной, надо стараться поддерживать порядок хотя бы в своей голове.

## Выводы

1. С точки зрения молекулярных механизмов действия и последовательности развития эффектов по мере роста плазменной концентрации общие анестетики можно подразделить на препараты с преобладанием гипнотического и с преобладанием анальгетического действия; критерием последнего является наличие эффекта подавления боли у пациентов и добровольцев в сознании.

2. Основной мишенью «анестетиков-гипнотиков» являются хлоридные каналы, в частности управляемые GABA<sub>A</sub> и глициновыми рецепторами, в то время как «анестетики-анальгетики» действуют преимущественно на NMDA-рецепторы, регулирующие проницаемость мембраны для катионов кальция, калия и натрия, либо на центральные пресинаптические  $\alpha_2$ -адренорецепторы, подавляющие аднергическую нейротрансмиссию.

3. Группа «анестетиков-гипнотиков» сегодня включает галогенсодержащие летучие анестетики, барбитураты, бензодиазепины, пропофол и этоmidат, а группа «анестетиков-анальгетиков» – закись азота, ксенон, кетамин и дексмететомидин.

4. Разделение общих анестетиков по специфическому эффекту следует иметь в виду не только при проведении анестезии и обучении анестезиологов, но и при планировании и анализе результатов исследований в области клинической анестезиологии.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова  
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.

**Карелов Алексей Евгеньевич**

доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии им. В. Л. Ваневского, руководитель Центра анестезиологии и реаниматологии.  
Тел./факс: 8 (812) 275–19–42.  
E-mail: a.karelov@mail.ru

**Лебединский Константин Михайлович**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии им. В. Л. Ваневского.  
Тел./факс: 8 (812) 275–18–51, 8 (812) 275–19–42.  
E-mail: mail@lebedinski.com

**Буравцов Вячеслав Иванович**

доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии им. В. Л. Ваневского.  
Тел./факс: 8 (812) 275–19–42.

Литература

1. Баландин В. В., Горобец Е. С. Первый опыт безопиоидной анестезии/анальгезии на основе дексмететомидина при онкологических операциях на голове и шее у больных с «трудными дыхательными путями» // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2013. – Т. 10, № 5. – С. 9–13.
2. Готтлиб Р., Мейер Х. Х. Экспериментальная фармакология, как основа лекарственного лечения. Руководство для врачей и студентов. Пер. с нем. П. В. Вакса и А.Ф. Држевецкого. – СПб.: Практическая медицина, 1913. – 557 с.
3. Гребенчиков О. А., Козлова Е. М., Мироненко А. В. и др. Минимальная альвеолярная концентрация ингаляционных анестетиков // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2012. – Т. 9, № 1. – С. 48–52.
4. Жоров И. С. Общее обезболивание в хирургии. Руководство для анестезиологов и хирургов. – М.: Медгиз, 1959. – 486 с.
5. Крик Ф. Мысли о мозге // В кн.: Мозг: пер. с англ. Под ред. и с предисловием П. В. Симонова. – М.: Мир, 1982. – С. 252–278.
6. Лебединский К. М. Тенденции развития современной анестезиологии: наука, практика и преподавание // III съезд анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада России. Сб. тезисов и докладов. – СПб., 2005. – С. 19–31.
7. Лихванцев В. В. Снижение интраоперационного расхода наркотических анальгетиков: абсолютна ли цель, и всегда ли «цель оправдывает средства»? // Вестн. анестезиол. и реаниматол. – 2012. – Т. 9, № 5. – С. 3–5.
8. Перуанский М., Пирс Р. А., Хеммингс Х. С. мл. Ингаляционные анестетики: механизмы действия. В кн.: «Анестезия» Рональда Миллера. В 4-х тт. Пер. с англ. / Под ред. К. М. Лебединского. – СПб.: Человек, 2014. – Т. 1. – С. 555–581.
9. Практическое руководство по анестезиологии. 2-е изд. / Под ред. В. В. Лихванцева. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. – 552 с.
10. Пригожин И., Стенгерс И. Порядок из хаоса. Новый диалог человека с природой. Пер. с англ. Общ. ред. В. И. Аршинова, Ю. Л. Климонтовича и Ю. В. Сачкова. – М.: Прогресс, 1986. – 432 с.
11. Хакен Г. Синергетика: Иерархии неустойчивостей в самоорганизующихся системах и устройствах. Пер. с англ. М.: Мир, 1985. – 423 с.
12. Abe K. Vasodilators during cerebral aneurysm surgery // Can. J. Anesth. – 1993. – Vol. 40. – P. 775–790.
13. Aho M., Erkola O., Kallio A. et al. Dexmedetomidine infusion for maintenance of anesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy // Anesth. Analg. – 1992. – Vol. 75, № 6. – P. 940–946.
14. Barnard E. A., Skolnick P., Olsen R. W. et al. International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acid A receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function // Pharmacol. Rev. – 1998. – Vol. 50. – P. 291–313.
15. Bekker A. Y., Kaufman B., Samir H. et al. The use of dexmedetomidine infusion for awake craniotomy // Anesth. Analg. – 2001. – Vol. 92. – P. 1251–1253.
16. Bennett J. A., Mahadeviah A., Stewart J. et al. Desflurane controls the hemodynamic response to surgical stimulation more rapidly than isoflurane // J. Clin. Anesth. – 1995. – Vol. 7. – P. 288–291.
17. Bonin R. P., Orser B. A. GABA-A receptor subtypes underlying general anesthesia // Pharmacol. Biochem. Behav. – 2008. – Vol. 90. – P. 105–112.
18. Camerino D. C., Tricarico D., Desaphy J.-F. Ion channel pharmacology // Neurotherapeutics. – 2007. – Vol. 4. – P. 184–198.
19. Dalens B. Médicaments en anesthésie. 3<sup>ème</sup> édition. Wolters Kluwer France, 2013. – 881 p.
20. Eger E. I. II, Eisenkraft J. B., Weiskopf R. B. The Pharmacology of Inhaled Anesthetics. Distinguished Professor Program, 2002. – P. 34.
21. Engelhard K., Werner C. Narkose – Inhalations- und Injektionsanästhetika. In: Aktories K., Förstermann U., Hofmann F., Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München: Urban & Fischer, 2013. – P. 241–260.
22. Franks N. P. Molecular targets underlying general anesthesia // Br. J. Pharmacol. – 2006. – Vol. 147 (Suppl. 1). – P. S72–S81.
23. Franks N. P., Dickinson R., de Sousa S. L. et al. How does xenon produce anaesthesia? // Nature. – 1998. – Vol. 396. – P. 324.
24. Huotari M., Kukkonen K., Liikka N. et al. Effects of histamine H(3)-ligands on the levodopa-induced turning behavior of hemiparkinsonian rats // Parkinsonism Relat Disord. – 2000. – Vol. 6, № 3. – P. 159–164.
25. International Association for the Study of Pain. Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms // Task force on taxonomy. – Suppl. 3, p. S217. Seattle: IASP Press, 1994.
26. Jerath A., Beattie S. W., Chandy T. et al. Volatile-based short-term sedation in cardiac surgical patients: a prospective randomized controlled trial // Crit. Care Med. – 2015. – Vol. 43, № 5. – P. 1062–1069.
27. Jevtovic-Todorovic V., Todorovic S. M., Mennerick S. et al. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin // Nat. Med. – 1998. – Vol. 4. – P. 460–463.
28. Kapur S., Seeman P. Ketamine has equal affinity for NMDA receptors and the high-affinity state of the dopamine D2 receptor // Biol. Psychiatry. – 2001. – Vol. 49. – P. 954–957.
29. Kelly R. E., Lien C. A., Savarese J. J. et al. Depression of neuromuscular function in a patient during desflurane anesthesia // Anesth. Analg. – 1993. – Vol. 76. – P. 868–871.
30. Kissin I. General anesthetic action: an obsolete notion? // Anesth. Analg. – 1993. – Vol. 76. – P. 215–218.
31. Lerou J. G. Nomogram to estimate age-related MAC // Br. J. Anaesth. – 2004. – Vol. 93, № 2. – P. 288–291.
32. Leslie J. B. Incidence and aetiology of perioperative hypertension // Acta Anaesth. Scand. – 1993. – Vol. 99, Suppl. – P. 5–9.
33. Liang Z., Wang Y., Sun X. et al. EEG entropy measures in anesthesia // Front Comput Neurosci. – 2015. – Vol. 9. – P. 1–17.
34. Ludewig R., Regenthal R. Akute Vergiftungen und Arzneimittelüberdosierungen. 11<sup>te</sup> aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2014. – 897 s.
35. Lutz H. Anästhesiologische Praxis. Berlin: Springer, 1986. – 690 s.
36. Mantz J. Dexmedetomidine // Drugs Today (Barc). – 1999. – Vol. 35, № 3. – P. 151–157.
37. Melzack R., Casey K. L. Sensory, motivational, and central control determinants of pain. In: The skin senses. – Ed. D. R. Kenshalo. Springfield, IL: C. C. Thomas, 1968. – P. 423–439.

38. Michaels R. L., Rothman S. M. Glutamate neurotoxicity *in vitro*: antagonist pharmacology and intracellular calcium concentrations // *J. Neurosci.* – 1990. – Vol. 10, № 1. – P. 283–292.
39. Pabelick C. M., Prakash Y. S., Kannan M. S. et al. Effects of halothane on sarcoplasmic reticulum calcium release channels in porcine airway smooth muscle cells // *Anesthesiology.* – 2001. – Vol. 95. – P. 207–215.
40. Patel A. J., Honore E., Lesage F. et al. Inhalational anesthetics activate two-pore-domain background K<sup>+</sup> channels // *Nat. Neurosci.* – 1999. – Vol. 2. – P. 422–426.
41. Patel P. M., Patel H. H., Roth D. M. General Anesthetics and Therapeutic Gases. In: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12<sup>th</sup> ed. Ed. by L. L. Brunton, B. A. Chabner, B. C. Knollmann. New York: McGraw Hill Medical, 2011. – P. 527–564.
42. Pertovaara A., Haapalinna A., Sirviö J. et al. Pharmacological properties, central nervous system effects, and potential therapeutic applications of atipamezole, a selective alpha2-adrenoceptor antagonist // *CNS Drug Rev.* – 2005. – Vol. 11, № 3. – P. 273–288.
43. Rampil I. J., Laster M. J., Eger E. I. II. Ondansetron does not alter isoflurane MAC in rats // *Anesthesiology.* – 2001. – Vol. 95. – P. 562–564.
44. Roberts M. C., Mickelson J. R., Patterson E. E. et al. Autosomal dominant canine malignant hyperthermia is caused by a mutation in the gene encoding the skeletal muscle calcium release channel (RYR1) // *Anesthesiology.* – 2001. – Vol. 95. – P. 716–725.
45. Rudolph U., Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates of general anesthesia // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2004. – Vol. 5. – P. 709–720.
46. Sokhal N., Rath G. P., Chaturvedi A. et al. Anaesthesia for awake craniotomy: A retrospective study of 54 cases // *Indian J. Anaesth.* – 2015. – Vol. 59, № 5. – P. 300–305.
47. Solt K., Stevens R. J., Davies P. A. et al. General anesthetic-induced channel gating enhancement of 5-hydroxytryptamine type 3 receptors depends on receptor subunit composition // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2005. – Vol. 315. – P. 771–776.
48. Thiel H., Roewer N. Anästhesiologische pharmakotherapie. Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 2014. – S. 122–159.
49. Xu J., Jin C., Cui X. et al. Comparison of dexmedetomidine versus propofol for sedation after uvulopalatopharyngoplasty // *Med. Sci. Monit.* – 2015. – Vol. 21. – P. 2125–2133.
50. Yang Y. C., Lee C. H., Kuo C. C. Ionic flow enhances low-affinity binding: a revised mechanistic view into Mg<sup>2+</sup> block of NMDA receptors // *J. Physiol.* – 2010. – Vol. 588. – P. 633–650.

## References

1. Balandin V.V., Gorobets E.S. The first experience of opioid-free anesthesia/analgesia based on dexmedetomidine for oncologic surgeries on head and neck in patients with «difficult respiratory tract». *Vestnik Anesteziol. i Reanimatol.*, 2013, vol. 10, no. 5, pp. 9-13. (In Russ.)
2. Gottlieb R., Meyer H. H. *Eksperimental'naya farmakologiya, kak osnova lekarstvennogo lecheniya. Rukovodstvo dlya vrachej i studentov.* (Russ. Ed.: Gottlieb R., Meyer H. H. Pharmacology: Clinical And Experimental). Translated from German by P.V. Vaks and A.F. Drzhetsky. St. Petersburg, Prakticheskaya Meditsina Publ., 1913, 557 p.
3. Grebenchikov O.A., Kozlova E.M., Mironenko A.V. et al. Minimum alveolar concentration of inhalation anesthetics. *Vestnik Anesteziol. i Reanimatol.*, 2012, vol. 9, no. 1, pp. 48-52. (In Russ.)
4. Zhorov I.S. *Obschee obezbolivanie v khirurgii. Rukovodstvo dlya anesteziologov i khirurgov.* [General anesthesia in surgery. Guidelines for anesthesiologists and surgeons]. Moscow, Medgiz Publ., 1959. 486 p.
5. Crick B. *Mysli o mozge.* (Russ. Ed.: F. Crick. Thinking about the brain). Ed. by P.V. Simonov. Moscow, Mir Publ., 1982. pp. 252-278.
6. Lebedinskiy K.M. Trends in current anesthesiology development: research, practice and teaching. III s'ezd anesteziologov i reanimatologov Severo-Zapada Rossii. *Sb. tezisev i dokladov.* [IIIrd Conference of Anesthesiologists and Emergency Physicians of the North-West of Russia. Coll. of abstracts and reports]. St. Petersburg, 2005, pp. 19-31. (In Russ.)
7. Likhvantsev V.V. Reduction of intra-surgery consumption of narcotic analgesics: Is the goal absolute and does always the end justify the means? *Vestnik Anesteziol. i Reanimatol.*, 2012, vol. 9, no. 5, pp. 3-5. (In Russ.)
8. Peruansky M., Piers R.A., Hemmings H.S.J. *Ingal'yatsionnye anestetiki: mekhanizmy deystviya V kn.: Anesteziya Ronald'a Millera.* (Russ. Ed.: Peruansky M., Piers R.A., Hemmings H.S.J. Inhalation anesthetics: action mechanisms. In Miller's Anesthesia). Transl. and ed. by K.M. Lebedinsky. St. Petersburg, Chelovek Publ., 2014, vol. 1, pp. 555-581.
9. *Prakticheskoe rukovodstvo po anesteziologii.* [Practical guidelines on anesthesiology]. 2nd ed., Edited by V.V. Likhvantsev, Moscow, OOO Meditsinskoye Informatsionnoye Agentstvo Publ., 2011, 552 p.
10. Prigogine I., Stengers I. *Poryadok iz khaosa. Novy dialog cheloveka s prirodoy.* (Russ. Ed.: Prigogine Ilya; Stengers Isabelle. Order out of Chaos: Man's new dialogue with nature). Ed. by V.I. Arshinov, Yu.L. Klimontovich and Yu.V. Sachkov. Moscow, Progress Publ., 1986, 432 p.
11. Haken G. *Sinergetika: Ierarkhii neustoychivostey v samoorganizuyushchikhsya sistemakh i ustroystvakh.* (Russ. ed.: Haken G. The science of structure: synergetics). Moscow, Mir Publ., 1985, 423 p.
12. Abe K. Vasodilators during cerebral aneurysm surgery. *Can. J. Anesth.*, 1993, vol. 40, pp. 775-790.
13. Aho M., Erkola O., Kallio A. et al. Dexmedetomidine infusion for maintenance of anesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth. Analg.*, 1992, vol. 75, no. 6, pp. 940-946.
14. Barnard E.A., Skolnick P., Olsen R.W. et al. International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of gamma-aminobutyric acid A receptors: classification on the basis of subunit structure and receptor function. *Pharmacol. Rev.*, 1998, vol. 50, pp. 291-313.
15. Bekker A.Y., Kaufman B., Samir H. et al. The use of dexmedetomidine infusion for awake craniotomy. *Anesth. Analg.*, 2001, vol. 92, pp. 1251-1253.
16. Bennett J.A., Mahadeviah A., Stewart J. et al. Desflurane controls the hemodynamic response to surgical stimulation more rapidly than isoflurane. *J. Clin. Anesth.*, 1995, vol. 7, pp. 288-291.
17. Bonin R.P., Orser B.A. GABA-A receptor subtypes underlying general anesthesia. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2008, vol. 90, pp. 105-112.
18. Camerino D.C., Tricarico D., Desaphy J.-F. Ion channel pharmacology. *Neurotherapeutics*, 2007, vol. 4, pp. 184-198.
19. Dalens B. *Médicaments en anesthésie.* 3<sup>ème</sup> édition. Wolters Kluwer France, 2013. 881 p.
20. Eger E.I.II, Eisenkraft J.B., Weiskopf R.B. The Pharmacology of Inhaled Anesthetics. Distinguished Professor Program, 2002. pp. 34.
21. Engelhard K., Werner C. Narkose – Inhalations- und Injektionsanästhetika. In: Aktories K., Förstermann U., Hofmann F., Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München: Urban & Fisher, 2013, pp. 241-260.
22. Franks N.P. Molecular targets underlying general anesthesia. *Br. J. Pharmacol.*, 2006, vol. 147, (Suppl. 1), pp. S72-S81.
23. Franks N.P., Dickinson R., de Sousa S.L. et al. How does xenon produce anaesthesia? *Nature*, 1998, vol. 396, pp. 324.
24. Huotari M., Kukkonen K., Liikka N. et al. Effects of histamine H(3)-ligands on the levodopa-induced turning behavior of hemiparkinsonian rats. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2000, vol. 6, no. 3, pp. 159-164.
25. International Association for the Study of Pain. Classification of chronic pain: description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Task force on taxonomy. suppl. 3, p. S217. Seattle: IASP Press, 1994.
26. Jerath A., Beattie S.W., Chandy T. et al. Volatile-based short-term sedation in cardiac surgical patients: a prospective randomized controlled trial. *Crit. Care Med.*, 2015, vol. 43, no. 5, pp. 1062-1069.
27. Jevtovic-Todorovic V., Todorovic S.M., Mennerick S. et al. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat. Med.*, 1998, vol. 4, pp. 460-463.
28. Kapur S., Seeman P. Ketamine has equal affinity for NMDA receptors and the high-affinity state of the dopamine D2 receptor. *Biol. Psychiatry*, 2001, vol. 49, pp. 954-957.
29. Kelly R.E., Lien C.A., Savarese J.J. et al. Depression of neuromuscular function in a patient during desflurane anesthesia. *Anesth. Analg.*, 1993, vol. 76, pp. 868-871.



30. Kissin I. General anesthetic action: an obsolete notion? *Anesth. Analg.*, 1993, vol. 76, pp. 215-218.
31. Lerou J.G. Nomogram to estimate age-related MAC. *Br. J. Anaesth.*, 2004, vol. 93, no. 2, pp. 288-291.
32. Leslie J.B. Incidence and aetiology of perioperative hypertension. *Acta Anaesth. Scand.*, 1993, vol. 99, suppl. pp. 5-9.
33. Liang Z., Wang Y., Sun X. et al. EEG entropy measures in anesthesia. *Front Comput Neurosci.* 2015, vol. 9, pp. 1-17.
34. Ludewig R., Regenthal R. *Akute Vergiftungen und Arzneimittelüberdosierungen.* 11<sup>te</sup> aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2014. 897 p.
35. Lutz H. *Anästhesiologische Praxis.* Berlin: Springer, 1986. 690 p.
36. Mantz J. Dexmedetomidine. *Drugs Today (Barc.)*, 1999, vol. 35, no. 3, pp. 151-157.
37. Melzack R., Casey K.L. Sensory, motivational, and central control determinants of pain. In: *The skin senses.* Ed. D. R. Kenshalo. Springfield, IL: C. C.Thomas, 1968, pp. 423-439.
38. Michaels R.L., Rothman S.M. Glutamate neurotoxicity *in vitro*: antagonist pharmacology and intracellular calcium concentrations. *J. Neurosci.*, 1990, vol. 10, no. 1, pp. 283-292.
39. Pabelick C.M., Prakash Y.S., Kannan M.S. et al. Effects of halothane on sarcoplasmic reticulum calcium release channels in porcine airway smooth muscle cells. *Anesthesiology*, 2001, vol. 95, pp. 207-215.
40. Patel A.J., Honore E., Lesage F. et al. Inhalational anesthetics activate two-pore-domain background K<sup>+</sup> channels. *Nat. Neurosci.*, 1999, vol. 2, pp. 422-426.
41. Patel P.M., Patel H.H., Roth D.M. *General Anesthetics and Therapeutic Gases.* In: *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 12<sup>th</sup> ed. Ed. by L. L. Brunton, B. A. Chabner, B. C. Knollmann. New York, McGraw Hill Medical, 2011, pp. 527-564.
42. Pertovaara A., Haapalinna A., Sirviö J. et al. Pharmacological properties, central nervous system effects, and potential therapeutic applications of atipamezole, a selective alpha2-adrenoceptor antagonist. *CNS Drug Rev.*, 2005, vol. 11, no. 3, pp. 273-288.
43. Rampil I.J., Laster M.J., Eger E.I.II. Ondansetron does not alter isoflurane MAC in rats. *Anesthesiology*, 2001, vol. 95, pp. 562-564.
44. Roberts M.C., Mickelson J.R., Patterson E.E. et al. Autosomal dominant canine malignant hyperthermia is caused by a mutation in the gene encoding the skeletal muscle calcium release channel (RYR1). *Anesthesiology*, 2001, vol. 95, pp. 716-725.
45. Rudolph U., Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates of general anesthesia. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2004, vol. 5, pp. 709-720.
46. Sokhal N., Rath G.P., Chaturvedi A. et al. Anaesthesia for awake craniotomy: A retrospective study of 54 cases. *Indian J. Anaesth.*, 2015, vol. 59, no. 5, pp. 300-305.
47. Solt K., Stevens R.J., Davies P.A. et al. General anesthetic-induced channel gating enhancement of 5-hydroxytryptamine type 3 receptors depends on receptor subunit composition. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2005, vol. 315, pp. 771-776.
48. Thiel H., Roewer N. *Anästhesiologische pharmakotherapie.* Stuttgart – New York: Georg Thieme Verlag, 2014, pp. 122-159.
49. Xu J., Jin C., Cui X. et al. Comparison of dexmedetomidine versus propofol for sedation after uvulopalatopharyngoplasty. *Med. Sci. Monit.*, 2015, vol. 21, pp. 2125-2133.
50. Yang Y.C., Lee C.H., Kuo C.C. Ionic flow enhances low-affinity binding: a revised mechanistic view into Mg<sup>2+</sup> block of NMDA receptors. *J. Physiol.*, 2010, vol. 588, pp. 633-650.

## АНЕСТЕЗИЯ, АНАЛЬГЕЗИЯ, НОЦИЦЕПЦИЯ – КАК СОВМЕСТИТЬ ТЕОРИЮ И ПРАКТИКУ?

(КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ А. Е. КАРЕЛОВА, К. М. ЛЕБЕДИНСКОГО, В. И. БУРАВЦОВА «АНЕСТЕТИК, АНАЛЬГЕТИК, ГИПНОТИК – ВАЖНЫ ЛИ ТЕРМИНЫ?»)  
**В. В. Лихванцев**

## ANAESTHESIA, ANALGESIA, NOCICEPTION – HOW CAN ONE COMBINE THEORY AND PRACTICE?

(COMMENTS ON THE ARTICLE BY A. E. KARELOV, K. M. LEBEDINSKIY, V. I. BURAVTSOV «ANESTHETIC, ANALGESIC, HYPNOTIC – ARE THE TERMS IMPORTANT?»)  
**V. V. Likhvantsev**

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского», г. Москва

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky, Moscow, RF

Прочитал совершенно великолепную статью А. Е. Карелова, К. М. Лебединского, В. И. Буравцова «Анестетик, анальгетик, гипнотик – важны ли термины?» и не смог удержаться от комментария. На самом деле содержание статьи выходит далеко за рамки, обозначенные в названии, а авторы обсуждают фундаментальные вопросы анестезиологии, такие как боль, обезболивание, содержание поня-

тия анестезия и т. д. Не далее как пару лет назад мы опубликовали сходную по замыслу работу [3]. Ожидали взрыва интереса, дискуссий, критических замечаний. И... ничего. Все промолчали. Боюсь, так случится и со статьей вышеупомянутых авторов. Возникает закономерный вопрос «почему?». Отбросив конспирологические теории и явно преувеличенное представление о том, «что сейчас ни-