

doi: 10.25005/2074-0581-2021-23-3-432-442

ИСТОРИЯ ПРИМЕНЕНИЯ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ ДЛЯ НЕЙРОАКСИАЛЬНЫХ БЛОКАД

О.Н. ЯМЩИКОВ, А.П. МАРЧЕНКО, С.А. ЕМЕЛЬЯНОВ, А.В. ЧЕРКАЕВА, М.А. ИГНАТОВА

Кафедра госпитальной хирургии с курсом травматологии, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, Тамбов, Российская Федерация

Современное анестезиологическое пособие – это очень сложный процесс, при котором важную роль играет не только высококвалифицированный специалист, принимающий быстрые и обдуманные решения в экстренных и плановых ситуациях, но и комплекс способов решения задач, которые встают перед ним. В данном обзоре будет представлена информация о фармакологических препаратах – анестетиках, применяемых для выполнения спинальной и эпидуральной анестезии, которые представлены в хронологическом порядке. Рассматриваются вопросы их происхождения; о том, кто изобрёл и приложил усилия для их дальнейшего применения; положительного и отрицательного влияния во время анестезии; показаний и противопоказаний; выбора местного анестетика при различных оперативных вмешательствах; способа их введения; дозы и объёма местного анестетика; физиологических эффектов нейроаксиальных блокад. В последние годы произошли глобальные изменения в фармакологическом арсенале анестезиолога. Появились новые препараты для борьбы с болью со значительным положительным эффектом. Современные анестетики обеспечивают более длительное обезболивающее действие, чем их предшественники, не оказывают значительного токсического эффекта, не вызывают грубых гемодинамических изменений во время оперативного вмешательства, обладают небольшим латентным периодом, что позволяет рекомендовать их для спинальной, эпидуральной и спинально-эпидуральной анестезии.

Ключевые слова: местные анестетики, спинальная анестезия, эпидуральная анестезия, спинально-эпидуральная анестезия.

Для цитирования: Ямщиков ОН, Марченко АП, Емельянов СА, Черкаева АВ, Игнатова МА. История применения местных анестетиков для нейроаксиальных блокад. *Вестник Авиценны*. 2021;23(3):432-42. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2021-23-3-432-442>

HISTORY OF APPLICATION OF LOCAL ANESTHETICS FOR NEUROAXIAL BLOCKS

O.N. YAMSHCHIKOV, A.P. MARCHENKO, S.A. EMELIANOV, A.V. CHERKAEVA, M.A. IGNATOVA

Department of Hospital Surgery with a Course of Traumatology, Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russian Federation

Modern anesthesia is a very complex process, in which an important role is played not only by a highly qualified specialist, making quick and deliberate decisions in emergency and planned situations, but also a set of ways to solve the problems faced by him. This review provides information on pharmacological drugs – anesthetics, used to perform spinal and epidural anesthesia, which are described in chronological order. The origin of anesthetics is considered; as well as their inventors and promoters, positive and negative effects; indications and contraindications; choices of local anesthetics for various surgical interventions; methods of their application; dose and volume; and physiological effects of neuraxial blocks. In recent years, there have been global changes in the pharmacological arsenal of anesthesiologists. New pain management drugs with significant benefits have emerged. Modern anesthetics provide a longer analgesic effect than their precursors, lack significant toxic effect, do not cause significant hemodynamic changes during surgery, and have a short latency period, which allows them to be recommended for spinal, epidural and spinal-epidural anesthesia.

Keywords: Local anesthetics, spinal anesthesia, epidural anesthesia, spinal-epidural anesthesia.

For citation: Yamshchikov ON, Marchenko AP, Emelyanov SA, Cherkava AV, Ignatova MA. Istoriya primeneniya mestnykh anestetikov dlya neyroaksial'nykh blokad [History of application of local anesthetics for neuroaxial blocks]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2021;23(3):432-42. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2021-23-3-432-442>

С древних времён человека интересовало необъяснимое явление – боль. Исторически достоверно известно, что поиски эффективных способов обезболивания начались уже в 4-5 тысячелетия до нашей эры.

Современное анестезиологическое пособие – это очень сложный процесс, при котором важную роль играет не только высококвалифицированный специалист, принимающий быстрые и обдуманные решения в экстренных и плановых ситуациях, но и комплекс способов решения задач, которые встают перед ним. В данном обзоре будет представлена информация о фармакологических препаратах – анестетиках, применяемых для выполнения спинальной и эпидуральной анестезии. К великому

Since ancient times, a person has been concerned with an inexplicable phenomenon of pain. There is a historical evidence that searches for effective methods of pain relief began as early as in the 4th-5th millennia BC.

Modern anesthesia is a very complex process, in which an important role is played not only by a highly qualified specialist, making quick and deliberate decisions in emergency and planned situations, but also by a range of ways to solve the problems faced by him. This review will provide information on pharmacological drugs – anesthetics used in spinal and epidural anesthesia. To our great regret, until now, the “ideal anesthet-

сожалению, до настоящего времени так и не изобрели «идеальный анестетик», который мог бы отвечать всем современным требованиям, предъявляемым к препаратам для местной анестезии, который обладал бы высокой избирательностью действия, коротким латентным периодом, определённой продолжительностью действия при разных видах местной анестезии, сильным анальгетическим эффектом, сосудосуживающим действием или не оказывающий действия на сосуды, мог вызывать выраженный моторный и сенсорный блок, применяться в различных областях хирургии, как в комбинации, так и в качестве моноанестезии, а также не имел никаких побочных эффектов [1, 2].

Самым первым местным анестетиком является кокаин. Начало местной анестезии было положено в Южной Америке, где произрастает кустарниковое растение *Erythroxylon coca*. С давних времён это растение было очень почитаемо. Инки (XI-XIII века) культивировали и выращивали в высокогорных районах Анд кокаевый кустарник, листья которого содержали кокаин. Они проводили операции, сперва смачивали место операции слюной, смешанной с соком листьев коки (Lipp M, 1992; Lindqvist K, Sundling S, 1993; Homeroff S, 2000 и др.).

Впервые в 1855 г. изучением листьев коки начал заниматься Friedrich Gaedicke. В результате исследований он получил ранее неизвестное вещество – алкалоид кокаин. Продолжил изучение нового вещества немецкий учёный-химик из Геттингенского университета Albert Neimann, после того как в Германию из Перу австрийским судном было доставлено 500 кг листьев коки. Он получил в чистом виде 0,25% алкалоид и дал название, опираясь на вещество внутри растения коки, его анестезирующие свойства, проявляющиеся онемением языка. В диссертации Albert Neimann «О новом органическом основании, содержащемся в листьях коки», написанной в 1860 г., был описан кокаин, а также его многогранные свойства. В этом же году ему удаётся установить структурную формулу кокаина ($C_{16}H_{20}NO_4$), которая оказалась не совсем верна. Ошибку исправил его коллега из этой же лаборатории Wilhelm Lossen в 1862 г. Ему удалось получить кокаин в чистом виде и определить правильную формулу вещества ($C_{17}H_{21}NO_4$).

После долгих клинических испытаний и исследований кокаина, доказавших его ценность как лечебного средства, он стал производиться компанией E. Merck в промышленных масштабах.

Работая в лаборатории Вюрцбургского университета (Германия), русский физиолог и фармаколог В.К. Анреп в 1879 г. подробно изучал характерные особенности кокаина и стал первым в мире, кем было поведено о его местном анестезирующем действии. Своё открытие он подробно представил в статье «О физиологическом действии кокаина», изданной в 1880 г. в немецком научном журнале «Архив физиологии человека и животных». В данной статье были указаны все стадии и последовательность наступления анестезии после инъекции местного анестетика: «У лягушек кокаин парализует нервные окончания и нервные центры, причём окончания чувствительных нервов в первую очередь. Малые дозы повышают рефлексы, большие понижают (у теплокровных), но парализующее действие совершенно такое же, как это наблюдалось у лягушек» («Pflugers Archiv», 1880 г.). В.К. Анреп обосновал возможность применения кокаина у людей, как местноанестезирующего средства, но только после дальнейших экспериментов и исследований: «Автор хотел поставить опыты и на людях, но другие занятия помешали ему, а перенести имеющиеся данные на человека без дальнейшего эксперимента не может, но рекомендует испытать кокаин в качестве местноанестезирующего средства на людях и терапевтического на меланхоликах» («Pflugers Archiv», 1880 г.). Своим исследованием В.К. Анреп

ic», which could meet all modern requirements for drugs for local anesthesia, would have a high selectivity, a short latency period, a certain duration in different types of local anesthesia, a strong analgesic effect, a vasoconstrictor effect or no effect on blood vessels, could cause a pronounced motor and sensory block, be used in various fields of surgery, both in combination and as monoanesthesia, and also without side effects, has not been invented [1, 2].

Cocaine proved to be the very first known local anesthetic. Local anesthesia began in South America, where a tropical shrub *Erythroxylon coca* grows. Since ancient times, this plant has been deeply revered. The Incas (XI-XIII centuries) cultivated the Andes cocci bush in the highlands, the leaves of which contained cocaine. Before surgery they first moistened the operation site with saliva mixed with juice of coca leaves (Lipp M, 1992; Lindqvist K, Sundling S, 1993; Homeroff S, 2000, etc.).

For the first time in 1855, Friedrich Gaedicke began to study coca leaves. As a result of research, he received a previously unknown substance – the alkaloid cocaine. The German chemist from the University of Göttingen, Albert Neimann, continued to study the new substance, after 500 kg of coca leaves were delivered to Germany from Peru by an Austrian ship. He received 0.25% pure form of alkaloid and named it taking into consideration the substance inside the coca plant with anesthetic properties, manifested by numbness of the tongue. In 1860, Albert Neimann's dissertation "On the New Organic Base Contained in Coca Leaves" described cocaine and its numerous properties. In the same year, he managed to establish the structural formula of cocaine ($C_{16}H_{20}NO_4$), which turned out to be not entirely correct. The mistake was corrected by his colleague Wilhelm Lossen from the same laboratory in 1862. He managed to obtain cocaine in its pure form and to determine the correct formula of the substance ($C_{17}H_{21}NO_4$).

After lasting clinical trials and studies of cocaine, which proved its value as a therapeutic agent, it started to be manufactured by E. Merck on an industrial scale.

Working in the laboratory of the University of Würzburg (Germany), the Russian physiologist and pharmacologist V.K. Anrep in 1879 studied the characteristics of cocaine in detail and turned out to be the first in the world to describe its local anesthetic effect. He presented his discovery in detail in the paper "On the physiological action of cocaine" published in 1880 in the German scientific journal "Archives of Human and Animal Physiology". In this article, all the stages and sequence of the onset of anesthesia after an injection of local anesthetic were listed: "In frogs, cocaine paralyzes the nerve endings and nerve centers, and the endings of the sensory nerves in the first place. Small doses increase reflexes, large doses inhibit them (in warm-blooded animals), but the paralyzing effect is exactly the same as the one observed in frogs" ("Pflugers Archiv", 1880). V.K. Anrep justified the use of cocaine in humans as a local anesthetic, but only after further experiments and research: "The author wanted to carry out experiments on humans, but other activities prevented him from doing so, and he could not transfer the available data to a person without further experiment, but recommended to try cocaine as a local anesthetic in humans and therapeutic agent in melancholic people" ("Pflugers Archiv", 1880). With his research V.K. Anrep pushed the development and application of local anesthesia in other areas of medicine, such as surgery, dentistry, traumatology,

подтолкнул к разработке и применению местного обезболивания в других областях медицины, таких как хирургия, стоматология, травматология, офтальмология (Кацауров ИН, Koller C, Jellinek E, 1884; Halsted W, 1884; Лукашевич АИ, 1885; Reclus P, Schleich C, 1889-1892; Bier A, 1898; Braun H, 1903-1905; Fischer G, 1911; Войно-Ясенецкий ВФ, 1915; Вишневецкий АВ, 1922; Юдин СС, 1925; Вайсблат СН, 1925 и др.).

Было проведено множество исследований о свойствах кокаина, способах и путях введения. Многие учёные того времени проводили эксперименты на себе.

В 1885 г. была проведена первая непреднамеренная эпидуральная анестезия. Американский невролог J.L. Corning, делая инъекцию кокаина между остистыми отростками, отметил появление у пациента онемения («одеревенения») нижних конечностей. До сих пор идёт полемика, была ли это спинальная или эпидуральная анестезия. Дело в том, что Корнинг вводил дозу в восемь раз большую, чем ту, которую в последующем вводил Август Бир при спинальной анестезии, латентный период был длительным и уровень блока был низким. Так что больше данных, что Корнинг провёл случайно эпидуральную анестезию. Итоги этой анестезии им описаны и опубликованы в научном журнале «New York Medical Journal».

Применение кокаина для местной анестезии было не таким безоблачным. Использовались большие дозы анестетика, растворённого в воде в концентрации 4-20%. Это неминуемо приводило к трагедиям – гибели пациентов, так как применение кокаина в больших дозах приводило к развитию выраженного токсического эффекта. Пример этого – смерть пациентки хирурга С.П. Коломнина после операции по поводу язвы прямой кишки, проведённой под местной анестезией раствором кокаина в дозе 1,44 г, и последующее самоубийство самого врача от угрызений совести. А.В. Орлов в 1887 г. опубликовал статью «Несколько слов о местной анестезии солянокислым кокаином», где было обосновано применение для анестезии раствора кокаина в малых концентрациях, которые будут достаточны для проведения операций и не будут обладать токсическим действием.

9 декабря 1890 г. терапевт, декан медицинского университета г. Киля Н.И. Quincke провёл больному гидроцефалией ребёнку Гансу П. пункцию субарахноидального пространства ниже третьего поясничного позвонка полый металлической иглой. В результате этой пункции было выведено 3 см³ спинномозговой жидкости. Через три дня было выведено 10 см³ и ещё через три дня 5 см³ спинномозговой жидкости. Ганс П. выздоровел и был выписан из клиники. Н.И. Quincke также при люмбальной пункции измерял ликворное давление и проводил анализ спинномозговой жидкости на содержание белка, которое оказалось повышенным, что дало право предположить наличие у больного серозного менингита. Данное открытие дало толчок для развития спинномозговой анестезии. Существует информация, что Routier из Франции и Wynter из Англии выполнили данную процедуру до него, но их работы не были известны общественности.

В 1890 г. K.L. Schleich провёл эксперимент и доказал, что при добавлении 0,05% раствора поваренной соли анестезирующее действие кокаина значительно возрастает. В дальнейшем им было проведено множество операций с применением кокаина, в том числе ампутации конечностей и удаление глаза.

В 1892 г. синтетическим путём был получен тропокаин, до этого в 1891 г. это вещество открыл Giesel. Тропокаин применялся для местной анестезии. Он обладал токсическим эффектом в 8 раз меньше, чем кокаин, что являлось преимуществом при использовании для спинномозговой анестезии. Своё применение он на-

офтальмология (Katsaurov IN, Koller C, Jellinek E, 1884; Halsted W, 1884; Lukashevich AI, 1885; Reclus P, Schleich C, 1889-1892; Bier A, 1898; Braun H, 1903-1905; Fischer G, 1911; Voino-Yasnetsky VF, 1915; Vishnevsky AV, 1922; Yudin SS, 1925; Vaysblat SN, 1925, etc.).

There have been many studies conducted on the properties of cocaine, methods and routes of administration. Many scientists of that time conducted experiments on themselves.

In 1885, the first unintentional epidural anesthesia was administered. American neurologist J.L. Corning, while injecting cocaine between the spinous processes, noted the patient's appearance of numbness ("stiffness") of the lower limbs. There is still controversy whether it was spinal or epidural anesthesia. Actually, Corning administered a dose eight times higher than that subsequently administered by August Bier in spinal anesthesia; the latency period was long and the block level was low. Therefore, there is more evidence that Corning accidentally performed an epidural anesthesia. The results of this anesthesia were described by him and published in the scientific journal "New York Medical Journal".

The use of cocaine for local anesthesia was not so easy. Large doses of anesthetic dissolved in water at a concentration of 4-20% were used. This inevitably led to tragedies – the death of patients, since the use of cocaine in large doses led to the development of a pronounced toxic effect. Death of the surgeon S.P. Kolomnin's patient after surgery for a rectal ulcer, carried out under local anesthesia with a solution of cocaine at a dose of 1.44 g, was an example. Later on the doctor committed a suicide out of remorse. In 1887 A.V. Orlov published an article "A few words about local anesthesia with cocaine chloride", which justified the use of a solution of cocaine for anesthesia in small concentrations, which would be sufficient for operations and not have a toxic effect.

On December 9, 1890 a physician, dean of the Medical University of Kiel H.I. Quincke punctured the hydrocephalous child, Hans P., in the subarachnoid space below the third lumbar vertebra with a hollow metal needle. As a result of this puncture, 3 cm³ of cerebrospinal fluid were removed. Three days later, 10 cm³ of cerebrospinal fluid were removed and after another three days, 5 cm³ of cerebrospinal fluid were also removed. Hans P. recovered and was discharged from the hospital. H.I. Quincke also measured cerebrospinal fluid pressure during lumbar puncture and analyzed the cerebrospinal fluid for protein content, which turned out to be increased. These findings allowed to assume that the patient had a serous meningitis. This discovery gave impetus to the development of spinal anesthesia. There is information that Routier from France and Wynter from England performed this procedure even earlier, but their work was not known to the public.

In 1890 K.L. Schleich conducted an experiment and proved that when a 0.05% sodium chloride solution is added, the anesthetic effect of cocaine is significantly increased. Later, he performed numerous operations using cocaine as an anesthetic, including amputation of limbs and removal of an eye.

In 1892, tropocaine was synthetically obtained; before that, in 1891, this substance was discovered by Giesel. Tropocaine was used for local anesthesia. It had a 8 times less toxic effect than cocaine, which was an advantage when used for spinal anesthesia. It was in use until the 30-ies of the 20th century, then its use

ходил до 30-х годов XX века, далее его использование было прекращено ввиду выраженного раздражающего действия на ткани.

В 1894 г. Von Ziemssen предложил использовать пункцию субарахноидального пространства для введения лекарственных препаратов. В 1897 г. выходит книга Н. Braun «Областная анестезия кокаином».

16 августа 1898 г. хирург А. Bier, воспитанник Фридриха Августа фон Эсмарха, через поясничный прокол ввёл интратекально 1,0 мл 0,5% раствора кокаина, что, непременно, содействовало безболезненному по критериям спинальной анестезии резецированию поражённого туберкулёзом голеностопного сустава [3]. Пункция была выполнена полый металлической иглой Квинке с мандреном. С Н.И. Quincke он накануне обсуждал возможность введения кокаина в спинномозговой канал и получения при этом анестезирующего эффекта. В последующем им было выполнено ещё пять операций с введением в спинномозговой канал 0,5%-1,0% водного раствора кокаина в количестве 3,0 мл. Все оперативные вмешательства прошли безболезненно.

24 августа 1898 г. Август Бир и его ассистент Август Хильдебрандт сами на себе испытали действие спинномозговой анестезии [3]. А. Хильдебрандт провёл пункцию субарахноидального пространства своему коллеге А. Бирю. Была попытка ввести 0,5 мл 1,0% раствора кокаина, но процедура не увенчалась успехом: отмечалась боль, иррадиирующая в нижнюю конечность. Также были технические трудности – не было герметичного соединения шприца с павильоном пункционной иглы, что привело к избыточному истечению ликвора. Это был первый в истории случая неудавшейся спинномозговой анестезии. Потом Август Бир провёл спинномозговую анестезию Августу Хильдебранту [3]. Спинномозговая анестезия была выполнена успешно. Они подробно описали течение анестезии и её особенности: время наступления сенсорного, моторного блока, уровень аналгезии, как проходит регресс анестезии, а также все осложнения спинномозговой анестезии, которые они на себе испытали. В течение нескольких дней у обоих исследователей был синдром постпункционной головной боли, а у А. Хильдебранта были симптомы асептического менингита (Шифман Е.М. Сто лет головной боли. Петрозаводск, 1999 г. 72 с.). В то время для приготовления раствора кокаина использовали водопроводную воду (Юдин С.С. Спинномозговая анестезия. История основания, техника и клиническая оценка метода и его применения. Серпухов, 1925 г. 345 с.). Несмотря на своё болезненное состояние А. Хильдебрант на следующий день продолжил работу в операционной. Как он сам потом писал: «Чувство долга заставило продолжить работу в операционной». Свои наблюдения при проведении спинномозговой анестезии на себе, но также и у 6 пациентов, А. Бир огласил в «Немецком хирургическом журнале». В данном журнале было обозначено, что описанный способ обезболивания даёт возможность безболезненно проводить крупные хирургические операции в необходимой части тела больного. А. Биром отмечены два серьёзных и важных вывода, которые не потеряли свою актуальность до сих пор: спинномозговая анестезия может быть выполнена только после того, как была получена спинномозговая жидкость и то, что причиной постпункционной головной боли является потеря спинномозговой жидкости. Август Бир считается отцом спинномозговой анестезии [3]. Сам учёный был противником применения этого вида обезболивания у людей, так как считал, что данный вид анестезии ещё недостаточно изучен, и что большое количество осложнений, которые сопровождают данный метод, не позволяет использовать его в широкой практике: «Я не считаю оправданным подобные опыты на человеке, необходимы дальнейшие эксперименты на

was discontinued due to the pronounced irritating effect on the tissues.

In 1894, Von Ziemssen proposed using puncture of the subarachnoid space for the administration of drugs. In 1897 H. Braun's book "Regional anesthesia with cocaine" was published.

On August 16, 1898, surgeon A. Bier, a student of Friedrich August von Esmarch, through a lumbar puncture intrathecally injected 1.0 ml of 0.5% cocaine solution, which certainly contributed to the painless (according to the criteria of spinal anesthesia) resection of the ankle joint affected by tuberculosis [3]. The puncture was performed with a hollow metal Quincke needle with a mandrel. Shortly before this he discussed with H.I. Quincke the possibility of injecting cocaine into the vertebral canal and at the same time obtaining an anesthetic effect. Subsequently, he performed five more operations with the injection of 0.5%-1.0% aqueous solution of cocaine in an amount of 3.0 ml into the vertebral canal. All surgical interventions were painless.

On August 24, 1898 August Bier and his assistant August Hildebrandt experienced the effect of spinal anesthesia on themselves [3]. A. Hildebrandt performed a puncture of the subarachnoid space in his colleague A. Bier. An attempt was made to inject 0.5 ml of a 1.0% solution of cocaine, but the procedure was unsuccessful as there was pain radiating to the lower limb. They were also facing technical difficulties, as there was no tight connection of the syringe to the pavilion of the puncture needle, which led to excessive leakage of cerebrospinal fluid. This was the first ever case of failed spinal anesthesia. Then August Bier performed spinal anesthesia on August Hildebrandt [3]. Spinal anesthesia was performed successfully. They described in detail the course of anesthesia and its features: the time of the onset of sensory and motor block, the level of analgesia, the regression of anesthesia, as well as all complications of spinal anesthesia that they experienced themselves. For several days, both researchers had post-puncture headache syndrome, and A. Hildebrandt had symptoms of aseptic meningitis (Shifman E.M. One hundred years of headache. Petrozavodsk, 1999, 72 pp.). At that time, tap water was used to prepare a solution of cocaine (Yudin S.S. Spinal anesthesia. History of the foundation, technique and clinical assessment of the method and its application. Serpukhov, 1925, 345 pp.). Despite his sickness, A. Hildenbrandt continued to work in the operating room the next day. As he later wrote: "A sense of duty made me continue to work in the operating room". A. Bier described his observations during spinal anesthesia on himself and six of his patients in the German Surgical Journal. In this journal it was indicated that the described method of anesthesia makes it possible to painlessly carry out large surgical operations in the required part of the patient's body. A. Bier made two serious and important conclusions, which have not lost their relevance until now: spinal anesthesia can be performed only after cerebrospinal fluid has been obtained, and the cause of post-puncture headache is loss of cerebrospinal fluid. August Bier is considered the father of spinal anesthesia [3]. The scientist objected to the use of this type of anesthesia in humans, as he believed that it was still insufficiently studied, and that a large number of complications that accompany this method, did not allow its use in wide practice: "I don't think such experiments on humans are justified, further experiments on animals are needed...". Long before that N.I. Pirogov, a Russian surgeon and scientist, conducted experiments with the introduction of diethyl

животных...». Задолго до этого Н.И. Пирогов, русский хирург и учёный, проводил эксперименты с введением диэтилового эфира в субарахноидальное пространство. К сожалению, эфир при интра-текальном введении не оказывал анестезирующего действия.

В 1900 г. N. Racoviceanu-Pitesti из Румынии объявил об использовании субарахноидального введения опиатов на примере раствора кокаина с морфином при различных хирургических операциях. Данные наблюдения были представлены на конгрессе хирургов в Париже.

В 1900 г. Н. Браун в эксперименте показал, что при добавлении адреналина к раствору кокаина происходит увеличение продолжительности анестезии [4].

В 1900 г. хирург Я. Б. Зельдович стал первым в России, кто применил спинномозговую анестезию с использованием кокаина при оперативных вмешательствах у гинекологических больных [3].

J. Sicard и F. Cathelin независимо друг от друга выполнили каудальную анестезию и в 1901 г. описали и опубликовали результаты ведения анестетиков через hiatus sacralis.

В 1901 г. А. Katawata из Японии при добавлении к раствору местного анестетика опиоидного анальгетика морфина получил хороший обезболивающий эффект у пациентов с дорсалгией.

Учитывая побочные эффекты кокаина, такие как, токсическое действие и способность вызывать наркозависимость, а также высокую стоимость препарата, продолжались поиски по созданию новых более безопасных и дешёвых кокаиноподобных препаратов для местной анестезии.

В 1903 г. французский химик Е. Fourneau открыл стоваин. Стоваин является сложным эфиром бензойной кислоты и пропилового спирта с замещением углекислого радикала амидной группой. По анестезирующей силе стоваин в 2 раза уступал кокаину, но был менее токсичным препаратом. Chaput провёл 50 спинномозговых анестезий стоваином и 7 мая 1904 г. сообщил о результатах данного исследования. Применение стоваина в концентрации 1-2 мг/мл приводило к местному раздражающему действию, что ограничивало его использование. Т. Ionescu проводил высокую, на уровне шейных сегментов позвоночника, спинномозговую анестезию стоваином. В России С.С. Юдин испытал стоваин фирмы «Poulenc» при спинномозговой анестезии и отметил его гемолитический эффект.

С 1892 г. немецкий химик А. Einhorn занимался поиском нового местного анестетика. Датой, когда мир узнал о новом анестетике – новокаине, принято считать 27 ноября 1904 г. В этот день А. Einhorn получил патент на «Способ получения эфиров алкамина пара-аминобензойной кислоты». Приобретённое вещество он назвал прокаина гидрохлорид. Сам автор ещё не знал, что он открыл новый местный анестетик. А. Einhorn отметил: «Эрнст Фурно обнаружил в 1904 г. успешную замену кокаину, называемую стоваин. Но я улучшил это и получил в 1905 г. новый заменитель кокаина. Я хотел дать моему открытию торговое название «новокаин», то есть новый кокаин». С 1906 г. в промышленных масштабах прокаина гидрохлорид под названием новокаин производился компанией «Hoechst». Новокаин считается «золотым стандартом» среди местных анестетиков, так как его токсический и обезболивающий эффект приняли за единицу, и все эффекты известных местных анестетиков сравнивают с новокаином [5]. Применение новокаина для эпидуральной анестезии не получило широкого применения из-за длительного латентного периода и короткого действия. С целью повышения продолжительности действия новокаина к раствору местного анестетика прибавляли адреналин и бикарбонат натрия. В настоящее время новокаин не применяется

ether into the subarachnoid space. Unfortunately, ether, when administered intrathecally, did not have an anesthetic effect.

In 1900, N. Racoviceanu-Pitesti from Romania announced application of subarachnoid opiates administration, such as a solution of cocaine with morphine, in various surgical operations. These observations were presented at the Congress of Surgeons in Paris.

In 1900, H. Braun experimentally showed that adding adrenaline to a cocaine solution increases the duration of anesthesia [4].

In 1900, the surgeon Ya. B. Zel'dovich became the first in Russia who applied spinal anesthesia with the use of cocaine during surgical interventions in gynecological patients [3].

J. Sicard and F. Cathelin independently performed caudal anesthesia, and described and published the results of the administration of anesthetics through the hiatus sacralis in 1901.

In 1901, A. Katawata from Japan added an opioid analgesic, morphine, to a solution of a local anesthetic and obtained a good analgesic effect in patients with dorsalgia.

Taking into account the side effects of cocaine, such as its toxic action and the ability to cause drug addiction, as well as the high cost of the medication, searches for the new, safer and cheaper cocaine-like drugs for local anesthesia were continued.

In 1903 the French chemist E. Fourneau discovered Stovaine. Stovaine is an ester of benzoic acid and propyl alcohol with the substitution of the carbonic radical by an amide group. In terms of anesthetic power, stovaine was twice inferior to cocaine, but less toxic. Chaput performed 50 spinal anesthesia with stovaine and reported the results of his study on May 7, 1904. Application of stovaine at a concentration of 1-2 mg/ml produced a local irritant effect, which limited its use. T. Ionescu performed spinal anesthesia with stovaine at higher level: at the cervical segments of the spine. In Russia S.S. Yudin tested Poulenc's stovaine during spinal anesthesia and noted its hemolytic effect.

Since 1892, the German chemist A. Einhorn has been looking for a new local anesthetic. The date when the world learned about the new anesthetic – novocaine, is considered to be November 27, 1904. On this day A. Einhorn received a patent for "A method for producing alkaline esters of para-aminobenzoic acid". He named the acquired substance procaine hydrochloride. The author himself did not yet know that he had discovered a new local anesthetic. A. Einhorn noted: "In 1904 Ernst Fourneau discovered a good substitute for cocaine called stovaine; but I improved it and got a new substitute for cocaine in 1905. I wanted to give my discovery the trade name "novocaine", that is, new cocaine". Since 1906, procaine hydrochloride called novocaine has been produced commercially by Hoechst. Novocaine is considered the "gold standard" among local anesthetics, since its toxic and analgesic effects was taken as a unit, and all the effects of known local anesthetics are compared with novocaine [5]. Novocaine is not widely used for epidural anesthesia due to the long latency period and short action. In order to increase the duration of action of novocaine, epinephrine and sodium bicarbonate were added to the local anesthetic solution. Currently, novocaine is not used for neuraxial blocks, since more effective local anesthetics have appeared thereafter, but novocaine is still a breakthrough in the field of medicine and is currently widely used in clinical practice.

для проведения нейроаксиальных блокад, так как появились более эффективные местные анестетики, но новокаин всё же является прорывом в области медицины и в настоящее время обширно применяется в клинической практике.

В 1907 г. А. Баркер для регулирования распространения сенсорного блока при выполнении спинальной анестезии предложил использовать гипербарические растворы местных анестетиков. Они стали широко применяться при спинальной анестезии с 1946 г. после работ Дж. Адриани и Д. Роман-Вега, которые использовали для получения седловидного блока тяжёлый раствор местного анестетика.

В 1927 г. Pitkin предложил добавлять крахмал к обезболивающему раствору. Крахмал задерживал всасывание местных анестетиков и, тем самым, увеличивал продолжительность их действия.

С 1932 г. стали использовать тетракаин (дикаин) – эстерный местный анестетик с длительным латентным периодом – 20-30 минут и длительным действием – 150-180 минут. Введение тетракаина в концентрации 3 мг/мл в эпидуральное пространство позволило добиться хорошего анестезиологического эффекта, достаточного для проведения оперативных вмешательств. В.Г. Совино описал возможность применения тетракаина в концентрации 5 мг/мл. Другие авторы допускали применение даже в концентрации 10 мг/мл, но отмечали, что нельзя превышать максимально допустимую дозу 80-100 мг (5 мг/мл – 20 мл, 10 мг/мл – 10 мл) (Пашук ЛЮ, 1987).

В 1937 г. О.Ю. Магидсон и М. Федотова открыли совкаин – амид ароматической и гетероциклической кислоты, который представляет собой белый кристаллический порошок без запаха. По своим характеристикам в сравнении с новокаином он в 15-25 раз более активен, в 3 раза продолжительнее его действие, в 15-20 раз токсичнее, медленно выводится из организма. К тому же, совкаин вызывает снижение артериального давления, с целью предупреждения этого необходимо предварительно ввести подкожно 1 мл 5% раствора эфедрина.

В 1939 г. W. Lemmen из США предложил фракционное введение анестетика в спинномозговой канал при оперативных вмешательствах.

В 1942 г. H. Hingson впервые катетеризировал эпидуральное пространство через hiatus sacralis для проведения длительного обезболивания (каудальная анестезия).

В 1943 г. в Швеции N. Löfgren синтезировал новый местный анестетик – ксилокаин (другое название – лидокаин – LL30), в котором было заменено эфирное соединение на амидное. 15 июля 1943 г. N. Löfgren получил патент на первый в мире амидный анестетик – лидокаин [6]. Преимуществами и особенностями амидной группы местных анестетиков являются то, что они лучше проникают в ткани, что позволяет получить большую зону анестезии, обладают более прочным взаимодействием с тканями, меньшим латентным периодом, большей продолжительностью действия, реже вызывают аллергические реакции, подвергаются гидролизу микросомальными ферментами печени, их метаболизм зависит от печёночного кровотока, метаболизируются медленно, и это может привести к эффекту кумуляции и развитию системной токсичности.

Лидокаин представляет собой препарат с малым латентным периодом около 10-15 минут, со средней продолжительностью действия – 60-90 минут. Концентрация лидокаина 20 мг/мл позволяет достичь хорошего уровня анестезии, достаточного для проведения оперативного вмешательства. При эпидуральной анестезии с установленным катетером его повторное введение

In 1907, A. Barker suggested using hyperbaric solutions of local anesthetics to regulate the spread of the sensory block when performing spinal anesthesia. They have been widely used in spinal anesthesia since 1946 after the work of J. Adriani and D. Roman-Vega, who used a hyperbaric solution of local anesthetic to obtain a saddle block.

In 1927, G. Pitkin proposed adding starch to anesthetic solution. Starch delayed the absorption of local anesthetics and, thus, increased the duration of their action.

Since 1932, tetracaine (dicaine), an ester local anesthetic with a long latency period of 20-30 minutes and a long-term effect of 150-180 minutes, has been used. The introduction of tetracaine at a concentration of 3 mg/ml into the epidural space made it possible to achieve a good anesthetic effect, sufficient for surgical interventions. B.G. Covino described the possibility of using tetracaine at a concentration of 5 mg/ml. Other authors admitted the use even at a concentration of 10 mg/ml, but noted that the maximum acceptable dose of 80-100 mg (5 mg/ml – 20 ml, 10 mg/ml – 10 ml) should not be exceeded (Pashchuk LYU, 1987).

In 1937, O. Yu. Magidson and M. Fedotova discovered sovkaïn – an amide of aromatic and heterocyclic acids, which is a white, odorless crystalline powder. According to its characteristics, in comparison with novocaine, it is 15-25 times more active, has 3 times longer action, 15-20 times more toxic, is slowly excreted from the body. In addition, sovkaïn causes a decrease in blood pressure, which may be prevented by preliminary injection of 1 ml of 5% ephedrine solution subcutaneously.

In 1939 W. Lemmen from the USA proposed fractional administration of anesthetic into the vertebral canal during surgery.

In 1942 H. Hingson became the first to catheterize the epidural space through the hiatus sacralis for a long-term pain relief (caudal anesthesia).

In 1943 in Sweden N. Löfgren synthesized a new local anesthetic – xylocaine (another name – lidocaine, LL30), in which the ether compound was replaced by an amide one. On July 15, 1943, N. Löfgren received a patent for the world's first amide anesthetic, lidocaine [6]. The advantages and features of the amide group of local anesthetics include better penetrate in the tissues, which allows to obtain a larger area of anesthesia, stronger interaction with tissues, shorter latency period, longer duration of action, less likely allergic reactions, hydrolyzation by microsomal liver enzymes, dependence of their metabolism on hepatic blood flow, slow metabolism, which can lead to a cumulative effect and the development of systemic toxicity.

Lidocaine is a drug with a short latency period of about 10-15 minutes, with an average duration of action of 60-90 minutes. The concentration of lidocaine 20 mg/ml allows to achieve a good level of anesthesia, sufficient for surgical intervention. In epidural anesthesia with an installed catheter, its re-introduction is required after 1.25-1.5 hours at a dose 3-4 times less than the initial one. However, it started to be used in clinical practice only in 1947. The use of lidocaine provides a faster onset of anesthesia, with a greater depth of anesthesia achieved.

In 1946 N. Löfgren and B. Lundqvist synthesized a new amide anesthetic LL-31, which was later named trimecaine (mesocaine). It has the same latency period as lidocaine – 10-15 minutes, but a short duration of action – 45-60 minutes [7]. For epidural anesthesia during surgical interventions, a concentration of 30 mg/ml

требуется через 1,25-1,5 часа в дозе в 3-4 раза меньшей от первоначальной. Однако только с 1947 г. он стал использоваться в клинической практике. Применение лидокаина обеспечивает более быстрое наступление анестезии, и достигается большая глубина анестезии.

В 1946 г. N. Löfgren и B. Lundqvist синтезировали новый амидный анестетик LL-31, который впоследствии был назван тримекаином (мезокаином). У него такой же латентный период, как и у лидокаина – 10-15 минут, но малая длительность действия – 45-60 минут [7]. Для эпидуральной анестезии при оперативных вмешательствах применялась концентрация раствора – 30 мг/мл, а для проведения послеоперационной аналгезии – 20 мг/мл. Так как этот анестетик имеет малую длительность действия, его применяли при эпидуральной анестезии только с установленным катетером или в смеси с дикаином.

В 1950 г. Гоерпел объявил совершенно новый способ удлинения действия перидуральной анестезии, который предполагал пломбирование различных анестезирующих препаратов с помощью крови самого больного.

В 1955 г. вводится в клиническую практику эстерный местный анестетик – хлоропрокаин. Он обладает быстрым началом – 10-15 минут, малой длительностью действия – 45-60 минут [7]. Полноценная операционная анестезия достигается применением препарата с 3% концентрацией с последующим быстрым регрессом сенсорного и моторного блока. Данный препарат используется при непродолжительных операциях, в том числе амбулаторных, а также с эпидуральным катетером (повторное введение через 40 минут).

В 1956 г. в лаборатории профессора Г.П. Пономарёва впервые был синтезирован и обнародован отечественный амидный анестетик мезокаин (тримекаин), который являлся производным ксилитидина. Его характеристиками является быстрое начало действия – около 10-15 минут, малая длительность действия – 45-60 минут [7]. При эпидуральном введении в ходе оперативного вмешательства необходима 3% концентрация раствора мезокаина, а для послеоперационного обезболевания достаточно 2% концентрации. Недостатком данного анестетика также является малая длительность действия, поэтому он использовался либо для анестезии с катетеризацией эпидурального пространства, либо вместе с дикаином.

В 1957 г. начали применять мепивакаин – амидный местный анестетик. Характеризуется быстрым началом – 10-15 минут, но уже средней длительностью действия – 90-120 минут [7]. Для достаточной операционной анестезии используется 2% концентрация мепивакаина. Повторное введение данного местного анестетика при эпидуральной анестезии с использованием катетера требуется через 75-90 минут. Мепивакаин не является анестетиком выбора при обезболивании родов с использованием эпидурального катетера из-за того, что в крови матери и плода уровень анестетика значительно возрастает.

В 1960 г. стал использоваться прилокаин (цитанест), он также является амидным местным анестетиком, обладающим быстрым началом – 10-15 минут и средней длительностью действия – 90-120 минут [7]. При использовании 2% или 3% концентраций раствора достигается необходимая анестезия. Из-за того, что прилокаин при повторных введениях и превышении дозы в 600 мг приводит к значительной метгемоглобинемии, он не применяется для эпидуральной анестезии.

В 1961 г. Simpson стал одним из первопроходцев в применении длительной перидуральной анестезии с использованием пластикового катетера.

was used, and for postoperative analgesia – 20 mg/ml. Since this anesthetic has a short duration of action, it was used for epidural anesthesia only with an inserted catheter or mixed with dicaine.

In 1950, Goepel announced a completely new method of lengthening the action of epidural anesthesia, which involved blood seal of anesthetic drugs with the patient's own blood.

In 1955, an ester local anesthetic, chloroprocaine, was introduced into clinical practice. It has a fast onset – 10-15 minutes, a short duration of action – 45-60 minutes [7]. Full operational anesthesia is achieved by using the drug as a 3% solution, followed by a rapid regression of the sensory and motor block. This drug is used for short-term operations, including outpatient ones, as well as with an epidural catheter (re-introduction after 40 minutes).

In 1956, in the laboratory of Professor G.P. Ponomaryov was the first to synthesize the domestic amide anesthetic mezocaine (trimecaine), which was a xylydine derivative, and published the results. Its characteristics are rapid onset of action – about 10-15 minutes, and short duration of action – 45-60 minutes [7]. With epidural administration during surgery, a 3% mesocaine solution is required, and for postoperative anesthesia, a 2% concentration is sufficient. The disadvantage of this anesthetic is also a short duration of action, therefore it was used either for anesthesia with catheterization of the epidural space, or together with dicaine.

In 1957, mepivacaine, an amide local anesthetic, started to be used. It is characterized by a quick onset of anesthesia – 10-15 minutes, but with an average duration of action – up to 90-120 minutes [7]. For sufficient operational anesthesia, a 2% mepivacaine is used. Repeated administration of this local anesthetic during epidural anesthesia using a catheter is required after 75 to 90 minutes. Mepivacaine is not the anesthetic of choice for pain relief of labor using an epidural catheter due to the significant increase of anesthetic level in blood of a mother and fetus.

In 1960, prilocaine (citanest) began to be used; it is also an amide local anesthetic with a rapid onset – 10-15 minutes and an average duration of action – 90-120 minutes [7]. When using 2% or 3% concentration of the solution, the necessary level of anesthesia is achieved. Due to the fact that prilocaine, with repeated injections and in the dose exceeding 600 mg, leads to significant methemoglobinemia, it is not used for epidural anesthesia.

In 1961, Simpson was one of the pioneers in the application of long-term epidural anesthesia using a plastic catheter.

In 1962 P.R. Bromage demonstrated his own idea regarding the mechanism of action of various local anesthetics in the epidural space. He discovered the complex effect of the injected local anesthetic solution into the epidural space: the anesthetic, after getting into the paravertebral space, penetrates subperineurally, and then spreads subarachnoidally along the nerve trunks and enters the intercellular spaces of the spinal cord, causing conduction block.

In 1963, the use of bupivacaine (marcaine) was started. Bupivacaine is an amide local anesthetic that has a slow onset of action – 15-20 minutes, but a significant duration of action – 210-300 minutes [7]. It is available in vials (20 ml) as a 0.5% or 0.25% solution. Application form is very comfortable: 0.5% concentration of the solution is used for epidural anesthesia, because it provides the necessary operational anesthesia, while 0.25% solution is used for analgesia. Sufficient relaxation is achieved by adding epinephrine or by using a 0.75% bupivacaine solution. But this concentration has a pronounced toxic effect, that is why 0.75%

В 1962 г. P.R. Bromage продемонстрировал собственную идею о механизме действия различных местных анестетиков в перидуральном пространстве. Он открыл комплексное воздействие введённого раствора местного анестетика в эпидуральное пространство – анестетик после проникновения в паравертебральное пространство проникает субпериневрально, а дальше распространяется субарахноидально по ходу нервных стволов и попадает в межклеточные промежутки спинного мозга, что способствует порождению проводниковой блокады.

В 1963 г. положено начало применения бупивакаина (маркаина). Бупивакаин является амидным местным анестетиком, который обладает медленным началом действия – 15-20 минут, но уже со значительной длительностью действия – 210-300 минут [7]. Выпускается во флаконах (20 мл) 0,5% или 0,25% раствора. Форма выпуска очень комфортна: 0,5% концентрация раствора применяется для эпидуральной анестезии, потому что предоставляет необходимую операционную анестезию, а 0,25% раствор применяется для анальгезии. Достаточная релаксация достигается добавлением адреналина либо же применением 0,75% раствора бупивакаина. Но данная концентрация имеет выраженный токсический эффект, из-за чего 0,75% бупивакаин практически снят с производства. 0,25% и менее раствор бупивакаина применяется для обезболивания родов, когда необходима анальгезия без моторного блока, чтобы роженица имела возможность тужиться. С возникновением и применением бупивакаина в клинической практике стал использоваться дифференциальный блок. Применялась маленькая концентрация местного анестетика, что приводило к блокировке чувствительных (сенсорных) волокон, но не двигательных (моторных). Также при применении бупивакаина он вызывает наименьшую симпатическую блокаду, но при всём этом достаточную анальгезию и миорелаксацию, что доказывается более стабильной гемодинамикой. В прогрессивных странах в течение долгого времени бупивакаин (0,25% концентрация раствора) был самым признанным местным анестетиком для длительного эпидурального обезболивания родов с применением катетера. Благодаря длительному действию местного анестетика нет необходимости частого введения повторных доз, что является и удобным, и безопасным, уменьшается риск развития токсических реакций. Для спинальной анестезии применяется гипербарический раствор бупивакаина – местный анестетик с добавлением глюкозы. Положительной стороной гипербарического бупивакаина является то, что он более управляем (посредством положения стола), обладает более быстрой и более длительной анестезией, но, однако, сильнее снижает артериальное давление и частоту пульса. Наиболее значительным изъяном бупивакаина считается более тяжёлое течение вызванной им интоксикации при превышении допустимой дозы, а также внутрисосудистом введении. Интоксикация приводит к сердечной аритмии ввиду более продолжительного связывания бупивакаина не только белками нервов, но и миокарда [8]. Вызванная данным местным анестетиком асистолия приводит к летальности в 70% случаев (Rathmell J, 2008). Из-за таких грозных последствий необходимо с осмотрительностью использовать бупивакаин, не превышать рекомендованных доз и концентраций, а при получении крови из эпидуральной иглы нужно немедленно извлечь её и выполнить доступ в ином межпозвоночном интервале.

В 1966 г. P.C. Lund выпустил монографию «Перидуральная анальгезия и анестезия», которая стала настольной книгой для большинства анестезиологов.

В 1966 г. С.А. Маурин стал первым, кто в СССР применил длительную перидуральную анестезию в послеоперационном перио-

bupivacaine is practically discontinued. A 0.25% or less bupivacaine solution is used for pain relief in labor, when analgesia is required without a motor block, so that the woman in labor can push. Application of bupivacaine in clinical practice resulted in the differential block starting to be used. A small concentration of local anesthetic was used, which resulted in blockage of sensory but not motor fibers. Besides, when using bupivacaine, the least sympathetic blockade is caused, but with all this, sufficient analgesia and muscle relaxation is achieved, which is evidenced by more stable hemodynamics. In developed countries, for a long time bupivacaine (0.25% concentration of solution) was the most recognized local anesthetic for long-term epidural pain relief of labor with the use of a catheter. Due to the long-term action of the local anesthetic, there is no need for frequent administration of repeated doses, which is both convenient and safe, and the risk of developing toxic reactions is reduced. For spinal anesthesia, a hyperbaric solution of bupivacaine, a local anesthetic with added glucose, is used. The positive side of hyperbaric bupivacaine is that it is more controllable (through table position), has faster and more prolonged anesthesia, but, however, more strongly decreases blood pressure and pulse rate. The most significant flaw of bupivacaine is a more severe intoxication caused by it when the permissible dose is exceeded, as well as in case of intravascular administration. Intoxication leads to cardiac arrhythmias due to a longer binding of bupivacaine not only to proteins of nerves, but also of the myocardium [8]. Asystole caused by this local anesthetic is fatal in 70% of cases (Rathmell J, 2008). Because of such severe consequences, it is necessary to use bupivacaine with caution, not to exceed the recommended doses and concentrations, and when getting blood from the epidural needle, it is necessary to immediately remove it and access in a different intervertebral interval.

In 1966 P.C. Lund has published a monograph “Peridural Analgesia and Anesthesia”, which has become a reference book for most anesthesiologists.

In 1966 S.A. Maureen became the first doctor in the USSR to apply long-term epidural anesthesia in the postoperative period in patients with oncological pathology after surgery of the abdominal organs.

In 1972, etidocaine appeared – an amide local anesthetic with fast onset of anesthesia – 10-15 minutes, and a long-term action – 240-360 minutes [4]. The use of 1.5% solution provides sufficient surgical analgesia and excellent motor block. Etidocaine blocks both the routes of the spinal nerves and the spinal cord, since it anesthetizes not only the segment at the level of epidural anesthesia, but also the areas located caudal to this level. This local anesthetic is not used for labor pain relief, as it has a long and deep motor block.

In 1973, AstraZeneca purchased the rights to create carbocaine (mepivacaine) and marcaine (bupivacaine).

In 1996 a completely new potentiated amide local anesthetic naropine (ropivacaine) (AstraZeneca) was launched, a long acting one, but with less toxicity than bupivacaine. Naropine is similar to bupivacaine, but 3 times less likely to cause cardiac arrhythmias, and its effect is somewhat weaker and shorter, it is also not classified as a vasodilator, but, on the contrary, causes moderate vasoconstriction; 0.75% solution of naropine corresponds to 0.5% bupivacaine solution, and 1% naropine solution corresponds to 0.75% bupivacaine solution. The drug was approved for market-

де у пациентов с онкологической патологией после оперативного вмешательства на органах брюшной полости.

В 1972 г. появился этидокаин – амидный местный анестетик с быстрым началом – 10-15 минут, длительным действием – 240-360 минут [4]. Использование 1,5% раствора обеспечивает достаточную операционную аналгезию и превосходный моторный блок. Этидокаин блокирует и корешки, и спинной мозг, так как он анестезирует не только лишь типичную для эпидуральной анестезии сегментную полосу, но и зоны, расположенные каудальнее этой полосы. Данный местный анестетик не употребляется для обезболивания родов, так как он обладает длительным и глубочайшим моторным блоком.

В 1973 году компания «AstraZeneca» покупает права на создание карбокаина (мепивакаина) и маркаина (бупивакаина).

1996 г. явился годом обнародования совершенно нового патентованного амидного местного анестетика длительного действия, но с наименьшей токсичностью, чем бупивакаин – наропина (ропивакаина) (компания «AstraZeneca»). Наропин схож с бупивакаином, но 3 раза реже вызывает сердечные аритмии, и его действие несколько слабее и короче, также он не классифицируется как вазодилататор, а напротив, вызывает умеренную вазоконстрикцию. 0,75% раствор наропина соответствует 0,5% раствору бупивакаина, а 1% раствор наропина – 0,75% раствору бупивакаина. На рынок в США препарат допущен в 1996 году, на российский рынок поступил позже, в 1999 году. Анальгезия поддерживается инфузией препарата в дозе 2 мг/мл. В большинстве случаев для купирования послеоперационной боли, от умеренной до выраженной, инфузия со скоростью 6-14 мл/ч (12-28 мг/ч) обеспечивает адекватную аналгезию с минимальной не прогрессирующей двигательной блокадой [9]. При использовании данной методики наблюдалось значительное снижение потребности в опиоидных анальгетиках.

Левобупивакаин (хирокаин) – анестетик из группы амидов, левовращающий изомер обычного бупивакаина – появился в 1999 г. При проведении экспериментов было доказано, что он менее кардиотоксичен и при случайном внутривенном введении гораздо безопаснее по сравнению с бупивакаином [10, 11]. Зарегистрирован к медицинскому применению в России 21.07.2015 г., с 2018 г. включён в перечень жизненно важных лекарственных средств. Вот выдержка из статьи, посвященной левобупивакаину, которая была опубликована в журнале *Anaesthesia*, 2001;56:331-41: «...левобупивакаин обладает схожей анестетической мощностью, но улучшенным профилем безопасности по сравнению с бупивакаином, что является важным камнем преткновения в региональной анестезии. Надеемся, что введение этого анестетика в практику будет важным шагом в сторону более безопасной региональной анестезии».

Таким образом, в последние годы произошли глобальные изменения в фармакологическом арсенале анестезиолога. Появились новые препараты для борьбы с болью со значительным положительным эффектом. Современные анестетики обеспечивают более длительное обезболивающее действие, чем их предшественники, не оказывают такого губительного токсического эффекта, не вызывают грубых гемодинамических изменений во время оперативного вмешательства, обладают небольшим латентным периодом, что позволяет рекомендовать их для спинальной, эпидуральной, спинально-эпидуральной анестезии.


ing in the US in 1996; it appeared on the Russian market later, in 1999. Analgesia is maintained by infusion of the drug at a dose of 2 mg/ml. In most cases, to relieve moderate to severe postoperative pain, infusion at a rate of 6-14 ml/h (12-28 mg/h) provides adequate analgesia with minimal non-progressive motor block [9]. With this technique the need for opioid analgesics was significantly reduced.

Levobupivacaine (chirocaine), an amide anesthetic, left isomer of bupivacaine, appeared in 1999. Experiments have shown that it is less cardiotoxic and, when administered accidentally, is much safer than bupivacaine [10, 11]. Registered for medical use in Russia on July 21, 2015, it has been included in the list of vital medications since 2018. Here is an excerpt from an article on levobupivacaine that was published in *Anesthesia* 2001;56:331-41: "...levobupivacaine has similar anesthetic potency, but an improved safety profile compared to bupivacaine, which is an important stumbling block in regional anesthesia. We hope that the introduction of this anesthetic into practice will be an important step towards safer regional anesthesia".

Thus, in recent years, there have been global changes in the pharmacological arsenal of anesthesiologists. New pain management drugs have emerged with significant advantages. Modern anesthetics provide a longer analgesic effect than their precursors, have no destructive toxic effect, do not cause significant hemodynamic changes during surgery, and have a short latency period, which allows them to be recommended for spinal, epidural, spinal-epidural anesthesia.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Гаджиев АИ. Местная анестезия – эффективный способ стимуляции заживления ран. *Лазерная медицина*. 2014;4:15-6.
2. Дурандин НП, Исаков ЮГ, Подгорнова РФ, Курбатов НН, Рыжов ЕС, Живаева ЛМ, и др. Проводниковая анестезия в хирургии кисти. *Тольяттинский медицинский консилиум*. 2013;1-2:48-52.
3. Шифман ЕМ, Филиппович ГВ, Овечкин АМ. Очерки по истории нейроаксиальных методов обезболивания. *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2011;5(1):53-61.
4. Базарбаев НР, Бакиев БА, Базарбаев КР, Шукпаров АБ, Умаров АМ, Жартыбаев РН, и др. Характеристика местноанестезирующих средств, применяемых при стоматологических вмешательствах. *Здравоохранение Кыргызстана*. 2014;1:114-7.
5. Рабинович СА, Зорян ЕВ, Сохов СТ, Анисимова ЕН, Московец ОН, Стош ВИ. *От новокаина к артикаину (к 100-летию синтеза новокаина)*. Москва, РФ: МИА; 2005. 248 с.
6. Столяренко ПЮ. *История создания лидокаина: научно-биографическое издание*. Самара, РФ: СамГМУ; 2001. 36 с.
7. Сулов ВВ, Хижняк АА, Тарабрин ОА, Фесенко УА, Фесенко ВС. *Эпидуральная анестезия и аналгезия: руководство для врачей*. Харьков, Украина: «СИМ»; 2011. 256 с.
8. Valenzuela C, Moreno C, de la Cruz A, Macias A, Prieto A, Gonzalez T. Stereoselective interactions between local anesthetics and ion channels. *Chirality*. 2012; 24(11):944-50. Available from: <https://doi.org/10.2174/1567269054546442>
9. Токшекенова РА. Применение нарпина при эпидуральной анестезии в хирургии грыж межпозвонковых дисков. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2012;4:26-8.
10. Bajwa SJS, Kaur J. Clinical profile of levobupivacaine in regional anesthesia: A systematic review. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2013;29(4):530-9. Available from: <https://doi.org/10.4103/0970-9185.119172>
11. Cok OY, Eker HE, Turkoz A, Findikcioglu A, Akin S, Aribogan A, et al. Thoracic epidural anesthesia and analgesia during the perioperative period of thoracic surgery: Levobupivacaine versus bupivacaine. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25:449-54. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2010.07.017>
1. Gadzhiev AI. Mestnaya anesteziya – effektivnyy sposob stimulyatsii zashivleniya ran [Local anesthesia is an effective way to stimulate wound healing]. *Lazernaya meditsina*. 2014.;4:15-6.
2. Durandin NP, Isakov YuG, Podgornova RF, Kurbatov NN, Ryzhov ES, Zhivaeva LM, i dr. Provodnikovaya anesteziya v khirurgii kisti [Conduction anesthesia in hand surgery]. *Tol'yattinskiy meditsinskiy konsilium*. 2013;1-2:48-52.
3. Shifman EM, Filippovich GV, Ovechkin AM. Ocherki po istorii neyroaksial'nykh metodov obezbolivaniya [Essays on the history of neuroaxial methods of analgesia]. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli*. 2011;5(1):53-61.
4. Bazarbaev NR, Bakiev BA, Bazarbaev KR, Shukparov AB, Umarov AM, Zhartybaev RN, Bakiev AB. Kharakteristika mestnoanesteziruyushchikh sredstv, primenyaemykh pri stomatologicheskikh vmeshatel'stvakh [Characteristics of local anesthetics used in dental interventions]. *Zdravookhranenie Kyrgyzstana*. 2014;1:114-7.
5. Rabinovich SA, Zoryan EV, Sokhov ST, Anisimova EN, Moskovets ON, Stosh VI. *Ot novokaina k artikainu (k 100-letiyu sinteza novokaina)* [From novocaine to articaine (To the 100th anniversary of the synthesis of novocaine)]. Moscow, RF: MIA; 2005. 248 p.
6. Stolyarenko PU. *Istoriya sozdaniya lidokaina: nauchno-biograficheskoe izdanie* [The history of lidocaine: A scientific and biographical publication]. Samara, RF: SamSMU; 2001. 36 p.
7. Suslov BB, Khizhnyak AA, Tarabrin OA, Fesenko UA, Fesenko BC. *Epidural'naya anesteziya i analgeziya: rukovodstvo dlya vrachey* [Epidural anesthesia and analgesia: A guide for doctors]. Kharkiv, Ukraine: "SIM"; 2011. 256 p.
8. Valenzuela C, Moreno C, de la Cruz A, Macias A, Prieto A, Gonzalez T. Stereoselective interactions between local anesthetics and ion channels. *Chirality*. 2012; 24(11):944-50. Available from: <https://doi.org/10.2174/1567269054546442>
9. Tokshekenova RA. Primenenie naropina pri epidural'noy anestezii v khirurgii gryzh mezhpozvonkovykh diskov [The use of naropin in epidural anesthesia in the surgery of herniated discs]. *Neyrokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana*. 2012;4:26-8.
10. Bajwa SJS, Kaur J. Clinical profile of levobupivacaine in regional anesthesia: A systematic review. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2013;29(4):530-9. Available from: <https://doi.org/10.4103/0970-9185.119172>
11. Cok OY, Eker HE, Turkoz A, Findikcioglu A, Akin S, Aribogan A, et al. Thoracic epidural anesthesia and analgesia during the perioperative period of thoracic surgery: Levobupivacaine versus bupivacaine. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25:449-54. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2010.07.017>

 СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ямщиков Олег Николаевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом травматологии, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина
ORCID ID: 0000-0001-6825-7599
E-mail: travma68@mail.ru

Марченко Александр Петрович, старший преподаватель кафедры госпитальной хирургии с курсом травматологии, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина
ORCID ID: 0000-0002-9387-3374
E-mail: sashamarchen@mail.ru

Емельянов Сергей Александрович, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом травматологии, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина
ORCID ID: 0000-0002-5550-4199
E-mail: cep_a@mail.ru

Черкаева Александра Владимировна, врач-ординатор по специальности «Анестезиология-реаниматология», Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина
ORCID ID: 0000-0001-8648-2263
E-mail: kovalchenko927@yandex.ru

 AUTHOR INFORMATION

Yamshchikov Oleg Nikolaevich, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Hospital Surgery with a Course of Traumatology, Tambov State University named after G.R. Derzhavin
ORCID ID: 0000-0001-6825-7599
E-mail: travma68@mail.ru

Marchenko Aleksandr Petrovich, Senior Lecturer, Department of Hospital Surgery with a Course of Traumatology, Tambov State University named after G.R. Derzhavin
ORCID ID: 0000-0002-9387-3374
E-mail: sashamarchen@mail.ru

Emelyanov Sergey Aleksandrovich, Associate Professor, Department of Hospital Surgery with Course Traumatology, Tambov State University named after G.R. Derzhavin
ORCID ID: 0000-0002-5550-4199
E-mail: cep_a@mail.ru

Cherkaeva Aleksandra Vladimirovna, Resident Doctor in the specialty Anesthesiology-Resuscitation, Tambov State University named after G.R. Derzhavin
ORCID ID: 0000-0001-8648-2263
E-mail: kovalchenko927@yandex.ru

Игнатова Марина Александровна, старший преподаватель кафедры госпитальной хирургии с курсом травматологии, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина
ORCID ID: 0000-0001-9800-6678
E-mail: marina.gredyushko@mail.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Черкаева Александра Владимировна
врач-ординатор по специальности «Анестезиология-реаниматология», Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина

392000, Российская Федерация, г. Тамбов, Советская улица, 93
Тел.: +7 (915) 6718627
E-mail: kovalchenko927@yandex.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ЯОН
Сбор материала: МАП, ЧАВ
Анализ полученных данных: ЕСА, ИМА
Подготовка текста: МАП, ЧАВ
Редактирование: МАП, ЧАВ
Общая ответственность: ЯОН

Поступила 25.05.21
Принята в печать 30.09.21

Ignatova Marina Aleksandrovna, Senior Lecturer, Department of Hospital Surgery with a Course of Traumatology, Tambov State University named after G.R. Derzhavin
ORCID ID: 0000-0001-9800-6678
E-mail: marina.gredyushko@mail.ru

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from companies manufacturing medications and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Cherkaeva Aleksandra Vladimirovna
Resident Doctor in the specialty Anesthesiology-Resuscitation, Tambov State University named after G.R. Derzhavin

392000, Russian Federation, Tambov, Sovetskaya str., 93
Tel.: +7 (915) 6718627
E-mail: kovalchenko927@yandex.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: YaON
Data collection: MAP, ChAV
Analysis and interpretation: ESA, IMA
Writing the article: MAP, ChAV
Critical revision of the article: MAP, ChAV
Overall responsibility: YaON

Submitted 25.05.21
Accepted 30.09.21