

# История обезболивания

Сычѳв Д.А.<sup>1</sup>, Герасимова К.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Кафедра клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последипломного образования, г. Москва

<sup>2</sup> — Кафедра общественного здравоохранения и профилактической медицины Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И.М. Сеченова, Москва

Автор, ответственный за переписку:

Сычѳв Дмитрий Алексеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАПО; тел. +7(495)915-30-04; e-mail: dimasychev@mail.ru

**Наркотические и не наркотические анальгетики.** Не многие растения имеют такое влияние на наше общество и культуру, как мак. Он является источником застывшего млечного сока (опия), обладающего анальгетическим действием. Активное вещество опия — морфин, был получен в чистом виде парижским аптекарем Луи Шарлем Деросне (1780-1840 гг.). Деросне не осознавал значимость того, что он сделал и не продолжил исследования фармакологической активности полученного вещества. Поэтому право выделения морфина принадлежит Фридриху Сертюрнеру, который не только выделил морфин в 1804 г., но и показал, что морфин вызывает сон у собак. Именно Ф. Сертюрнер назвал его морфиум по имени бога сновидений в греческой мифологии — Морфея (Μορφεύς или Μορφέας), сына Гипноса, бога сна. Затем Сертюрнер испытал морфин на себе и своих друзьях, осуществляя при этом «отработку» доз. Такой эксперимент можно расценивать как I фазу клинических испытаний, в которых также, как и в эксперименте Сертюрнера, последовательно исследуются разные дозы лекарственных средств для выбора оптимального режима дозирования. Широкое распространение морфин получил лишь после изобретения инъекционной иглы в 1853 году. Полный синтез морфина осуществлен лишь в 1952 году Робертом Вудвордом, но его длительность и сложность (первоначально было включено 17 стадий) делает нецелесообразным его коммерческую реализацию. В настоящее время предложено несколько различных методов синтеза, но природный морфин по-прежнему дешевле синтетического.

Выделение из растений отдельных веществ имело колоссальное значение для фармакологии. Во-первых, это «открыло» новый путь создания лекарственных средств: модификация химической структуры выделенного соединения. Во-вторых, знание структуры отдельно выделенных веществ помогло рецепторной теории действия лекарств. В-третьих, использование «чистых» веществ позволяет эффективнее подбирать дозу лекарств, что позволяет быстрее достигнуть терапевтического эффекта и снизить риск развития нежелательных лекарственных реакций. До этого, лечение представляло собой, выражаясь современным языком, полипрагмазию (необоснованное назначение большого количества лекарственных средств), которое заключалось в применении сложных микстур, сборов, порошков без учёта возможностей взаимодействия компонентов. В настоящее время стало ясно что межлекарственное взаимодействие (фармацевтиче-

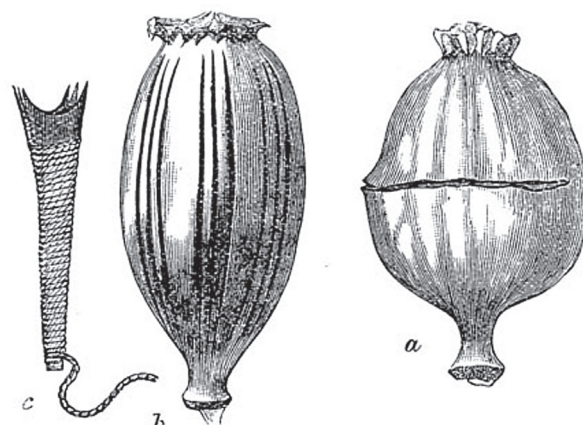


Fig. 2.—Opium Capsules, &c.,  $\frac{3}{4}$  natural size. a, capsule showing mode of incision practised in Turkey; b, capsule as incised in India; c, nushtur, or instrument used in India for making the incisions. Drawn from specimens in the Museum of the Pharmaceutical Society of Great Britain.

ское, фармакокинетическое, фармакодинамическое) может в значительной степени влиять как на эффективность, так и на безопасность фармакотерапии.

С выделением морфина начинается расцвет эпохи выделения «чистых» веществ. Мейснер (1792-1853 гг.) ввёл в обиход слово «алкалоид». Вместе с Джозефом Кавентоу (1795-1877 гг.) он выделил вератрин из семян чемерицы в 1818 году и колхицин из крокуса в 1819 г. Кавентоу, обучавшийся фармакологии в Париже, в дальнейшем сотрудничал с Пьером Джозефом Пеллетьером (1788-1842 гг.) при выделении стрихнина из чилибухи (рвотный орех), кофеина и хинина из хининовой коры. Пеллетьер в свою очередь работал с Жаном Батистом Андре Дюма в выделении тебаина из опия (1833 г.). Пеллетьер так же работал с Франсуа Магендье при выделении эметина из ипекакуаны в 1822 году. Филипп Лоунз Гейгер (1785-1836 гг.) и Анри Жермен Гесс (1802-1850 гг.) в 1833 году в Гейдельберге выделили атропин из Белладонны лекарственной (*Atropa belladonna*), аконит из Аканта. В 1860 году кокаин был выделен из листьев коки Альбертом Ниманном (1840-1921 гг.).

Химическая структура морфина не была расшифрована до 1952 года. Тем не менее, английский химик Роберт Робинсон (1886-1975 гг.) первым предложил возможную структуру морфина в 1923 году, основываясь на химических свойствах морфина. Робинсон получил Нобелевскую премию по химии в 1947 году. В последнее время, с помощью рентгеновской кристаллографии была показана точная структура морфина,

которая не много отличалась от той, которую предложил Робинсон.

Опий и его алкогольный экстракт были дешевле алкоголя на протяжении большей части XIX века. Опиум широко применялся в Европе. В 1880 году опий-содержащие продукты стали популярны среди женщин «для снятия напряжения». Тем не менее, Александр Вуд впервые стал использовать морфин для подкожного введения у больных с заболеваниями суставов. Гражданская война в США привела к широкому использованию морфина для подкожных инъекций в качестве обезболивающего средства у раненых. При этом первым, кто предложил использовать морфин в качестве анальгетика был Клод Бернар, в 1846 году. Со времени начала применения морфина, появилась проблема формирования зависимости от этого препарата. Так, Зигмунд Фрейд предложил использовать кокаин для лечения морфиновой зависимости. А в 1898 году Генрих Дресер представил героин, как альтернативу морфина, рекламируя его более мощный и менее вредный препарат. Героин был впервые синтезирован Алдером Райтом путём «модификации» химической структуры морфина. Однако, время рассудило по-другому: героин стал более широко использоваться в качестве наркотического средства и в наше время, а морфин до сих пор используется в качестве лекарственного препарата при выраженных болевых синдромах. С 80-х годов XIX века идёт активное изучение салицилатов, как полученных синтетически, так и выделенных из коры Ивы, в качестве так называемых ненаркотических анальгетиков. В 1886 г. химиком Ненцке синтезируется фенилсалицилат (сало), который был создан целенаправленно: разрушаясь в желудочно-кишечном тракте до салициловой кислоты и фенола, оказывает одновременно обезболивающее и антисептическое действие. Это была первой попыткой «конструирования» пролекарств, которые в организме превращаются в активные соединения. Пролектарства активно создаются сейчас и широко применяются в клинической практике (гипотензивное средство эналаприл в организме человека превращается в активное соединение эналаприла), а создание таких препаратов получил название «сололовый принцип». В 1987 г. настоящим прорывом в фармакологии анальгетиков был синтез Гофманом совместно с Дресером первого «чистого» ненаркотического обезболивающего средства — ацетилсалициловой кислоты путём модификации «химической» структуры салицилатов, выделенных из ивы. Она с 1899 г. стала выпускаться фирмой Байер в качестве лекарства под торговым названием Аспирин, который с 1915 г. стал выпускаться в виде таблеток. С этого времени ацетилсалициловая кислота стала наиболее активно изучаемым лекарственным средством: до сих пор открывают новые фармакологические эффекты этого соединения такие как антиагрегантное и противоопухолевые эффекты. Хотя механизм действия ацетилсалициловой кислоты, заключающийся в блокаде синтеза простагландинов, был открыт гораздо позже Вейном в 60-х годах XX-го века, за что в 1982 г. им была получена Нобелевская премия. Однако, параллельно активно проводился синтез новых производных морфина: меперидина, метадона, бупренорфина. Эти препараты обладали мощным обезболивающим действием, при этом в меньшей степени вызывали формирование зависимости.

**Средства для наркоза.** Хирургические операции в качестве методов лечения болезней использовались с момента зарождения человечества. Об этом свидетельствуют найденные первобытные черепа со следами трепанации. До середины XX века все хирургические вмешательства проходила без

анестезии. Врачи пытались использовать различные препараты, чтобы ослабить болевые ощущения пациентов во время операций: начиная с мака и заканчивая отваром белены, который был описан ещё в трудах Цельса. Кроме операций, на протяжении сотен лет, обычной практикой лечения болевых ран и травм было обливание их кипящим маслом с целью прижигания, что приносило ещё больше страдания больным. Амброси Паре в начале XVI века был первым, кто высказал сомнения о пользе этого метода лечения. Будучи армейским хирургом, он отказался от использования масла. Он провёл ночь в окружении раненых, которым не использовал кипящее масло. На следующее утро, он был удивлён тому, что состояние раненых было лучше, чем у тех, чьи раны прижгли кипящим маслом. Этот случай также можно расценивать как контролируемое клиническое исследование.

Пристли в 1776 году впервые синтезировал оксид азота (а точнее, закись азота) или, как его ещё называют, веселящий газ. Несколько лет спустя он обнаружил у веселящего газа обезболивающие свойства. Другой химик Корнишман Дейви (1778-1829 гг.) сделал в 1799 г. предположение о том, что закись азота, может быть использована в ходе хирургических операций для обезболивания. Ещё один химик, являвшийся одно время ассистентом Дейви, Майкл Фарадей (1791-1867 гг.), отметил обезболивающие свойства другого газа, эфира. В 1818 г., он писал: *«Когда пары эфира смешанные с воздухом вдыхаются, он производит действие, аналогичное закиси азота»*. Но, впервые эфир был получен в Германии, Валерием Кордусом (1514-1544 гг.), в посмертно опубликованных трудах которого был описан метод получения эфира. Тем не менее, до 1840 года эти газы не применялись в хирургических операциях. Кроме того, Церковь выступала против применения анестезии во время родов. В 1842 году, В. Кроуфорд Лонг применил эфир у пациента, когда удалял опухоль шеи. 10 декабря 1844 года, зубной врач, Хорас Уэллс, увидел представление фокусника, который публично демонстрировал действие веселящего газа при его вдыхании. Под впечатлением от увиденного, на следующий день он провёл удаление зуба у своего пациента, который предварительно вдыхал веселящий газ. Впоследствии Уэллс использовал веселящий газ для наркоза постоянно в своей практике. Термин «наркоз» был введён Оливером Венделом Холмсом в 1846 году, основываясь на накопленном ранее опыте. Ещё один анестезирующий газ, хлороформ, был открыт в 1831 году. В 1847 он был опробован Симпсоном на животных и на людях в Эдинбурге. Примерно в это же время, выдающийся хирург Н.И. Пирогов совместно с А.М. Филамофитским провёл экспериментальное изучение действия эфира и хлороформа на организм животных. С учётом негативного отношения Церкви к анестезии, Симпсон опубликовал своё предположение что Бог использовал наркоз, чтобы усыпить Адама, когда он удалял его ребро, из которого создал Еву. Хлороформ впоследствии был использован при родах королеву Виктории.

Первое средство для внутривенного наркоза — препарат гедонал было открыто Кравковым Н.П. (1865-1924 гг.), который совместно с хирургом С.П. Фёдоровым испытал его в клинических условиях. С этого времени наркоз стал широко использоваться, что послужило толчком к развитию и совершенствованию хирургии. Хотя понимание механизма развития наркоза пришло только через полвека, благодаря работам по мембранной теории наркоза, сформулированной Овертона. Понимание этих механизмов позволило в дальнейшем усовершенствовать методику контроля за проведением наркоза.