МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

П. Ю. СТОЛЯРЕНКО

ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ НОВОКАИНА

К 100-ЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ
АЛЬФРЕДА АЙНХОРНА

САМАРА 2003

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

П.Ю. Столяренко

ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ НОВОКАИНА
(к 100-летию открытия Альфреда Айнхорна)

Самара 2003

УДК 615.781.6 (091.2)

ББК 54.51 Г

Столяренко П.Ю. История создания новокаина (к 100-летию открытия Альфреда Айнхорна): Научно-биографическое издание. – Самара; ГП "Перспектива"; СамГМУ, 2003. – 70 с.

Ил. 22. Библиогр.: 69 назв.

ISBN 5-98105-031-4

Работа посвящена замечательному открытию XX столетия – созданию новокаина. Выходит в свет в преддверии 100-летнего юбилея получения мюнхенским профессором Альфредом Айнхорном первого достойного синтетического заменителя алкалоида кокаина.

Синтез и внедрение новокаина в клиническую практику явились поворотным этапом в развитии местной анестезии. Триумфальное шествие новокаина в борьбе с болью на протяжении первой половины столетия позволило хирургам и стоматологам избавить многие миллионы людей от этого страдания как в мирное, так и военное время. "Море" новокаина, введенного в различные области человеческого тела при операциях, инъекциях антибиотиков и всевозможных блокадах, избавило пациентов от "моря" слез.

Освещены основные исследования на трудном пути от кокаина к новокаину, приводятся биографии исследователей: химиков и врачей, внёсших вклад в создание и развитие местной анестезии на этом этапе, даются некоторые сведения из истории фирмы "Хёхст" и хронология основных дат и событий, связанных с открытием новокаина.

Для широкого круга читателей – стоматологов, хирургов, анестезиологов, историков медицины, научных работников, студентов медицинских вузов.

Рецензенты:

Ю.И. Бернадский – профессор-консультант кафедры стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Национального медицинского университета Украины, действительный член академии хирургических наук Армении, награждён почетным знаком "Отличник здравоохранения", "Изобретатель СССР", "Патриарх стоматологии Украины", а также персональной медалью "2000 выдающихся интеллектуалов двадцатого столетия" (Англия, Кембридж, 2000);

С.А. Рабинович – зав. кафедрой стоматологии общей практики и анестезиологии факультета повышения квалификации стоматологов Московского государственного медико-стоматологического университета, доктор медицинских наук, профессор, президент Российской группы Европейской ассоциации по обезболиванию в стоматологии (EFAAD) и Всемирной федерации обществ анестезиологии в стоматологии (IFDAS);

В.А. Куркин – зав. кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии Самарского государственного медицинского университета, доктор фармацевтических наук, профессор.

ISBN 5-98105-031-4

© ГП "Перспектива", 2003

© Столяренко П.Ю., 2003

© Самарский государственный
медицинский университет, 2003

P.Yu. Stolyarenko
The History of Novocaine creating
(to 100-years of Alfred Einhorn's discovery)

THE SUMMARY

The work is devoted to remarkable opening of XX century - to creation of novocaine. This is published before 100-years anniversary of reception by the Munich professor Alfred Einhorn of the first worthy synthetic substitute alkaloid cocaine.

The synthesis and introduction of novocaine in clinical practice were a rotary stage in development of local anesthesia. Triumphal procession новокаина in struggle against a pain during half of century has allowed surgeons and dentists to relieve many millions people of this suffering as in peace, and a wartime. The sea of novocaine was entered into various areas of the human body at operations, injections of antibiotics and every possible blockade, relieved patients of the sea of tears.

The basic researches on a difficult way from cocaine to новокаину are covered, biographies of researchers are resulted: chemists and the doctors who have brought in the contribution to creation and development of local anesthesia at this stage, some data from a history of firm " Hoechst " and chronology of the basic dates and the events connected to opening of novocaine.

For a wide range of readers - dentists, surgeons, anaesthesiologists, historians of medicine, science officers, students of medical high schools.

22 illustrations, the bibliography are used: 69 titles.

CONTENTS

PREFACE	5, 7
ON THE WAY FROM COCAINE TO NOVOCAINE	9
ALFRED EINHORN'S RESEARCHES	20
HEINRICH BRAUN'S RESEARCHES	25
GUIDO FISCHER'S CONTRIBUTION	30
THE VALUE OF NOVOCAINE'S OPENING FOR DEVELOPMENT OF LOCAL ANESTHESIA	33
ALFRED EINHORN'S BIOGRAPHY	35
FROM THE HISTORY OF FIRM "HOECHST"	37
FROM NOVOCAINE TO ULTRACAINE	44
PAGES FROM BIOGRAPHIES OF THE SCIENTISTS WHO HAVE BROUGHT IN THE CONTRIBUTION TO OPENING AND STUDYING NOVOCAINE	46
Albert Niemann	46
Vasily (Basil) von Anrep	47
Carl Koller	49
William Halsted	51
Rudolf Buchheim	54
Heinrich Braun	55
Richard Willstaetter	57
Ernest Fourneau	59
CHRONOLOGY	61
BIBLIOGRAPHY	64

PREFACE

The discovery of novocaine by Alfred Einhorn begins a new era in anesthesia. It's difficult to say how many patients in the world were relieved from pain in operations, different interventions and antibiotic injections. Before 40-s (in our country before 60-s) novocaine was a "golden standard" of local anesthesia, and was compared with all the other local anesthetics according to effectiveness and toxicity. And now novocaine remains widely used remedy as the most accessible and slight-toxic.

Unfortunately not all dentists, surgeons, anesthesiologists and students know about the person who had discovered novocaine and how it was done.

Many anatomic lumps, symptoms, syndromes are named after the person who had described them for the first time (Bisha, Gaymore, Shegren, Mikulich), methods, devices or instruments have the names of persones who developed them or popularized (Braun, Waisblite, Ilizarov, Kulajenko, Kocher and soon), some stamps and banknotes were made with the picture of prominent chemists (Ehrlich, Curie) and even bacteria are given the names of their investigators (Koch, Leffler).

If anesthesia history and names of Morton, Wells, Simpson and Pirogov are widely presented in books, reviews, museums, conferences and are impressed in monuments and pictures, the novocain discovery didn't receive due confession some dozens of reviews were written about Alfred Einhorn including anniversary and obituaries. His uncertainty became obvious due to the lack of information in medical and chemical encyclopedia, bibliographies of scientists with the most important discoveries and advances in science (Dunsky J.L., 1997).

The absence of his name between the prominent names of Albert Einstein and Paul Ehrlich is the evidence of the lack of confessions.

In 2004-2005 the 100 th anniversary of discovery and using of novocaine is celebrated. World and European Congress of anesthesia

societies in dentistry will be dedicated to this event (Barselona, 2004; Moscow, 2005). We'd like to believe that Alfred Einhorn and other researcher works will be appreciated properly.

I would like to thank my "colleagues" the firm "Aventis Pharma" and Dr. Herbert Wilms (Produktmanager Dental/Analgetika, Germany) and Dr. A.J. Wright (Associate Professor of Anesthesiology Director, History of Anesthesia Section Department of Anesthesiology, Birmingham - USA).

*Senior Lecturer of the Chair of Oral and Maxillofacial Surgery
of Samara Medical University, World's Prize by Yeroshevsky Prizer,
Headmaster of Povolzhie center of Russian Department
of European Federation of Anesthesia in Dentistry (EFAAD)
and International Federation of Dental Anesthesia Societies (IFDAS)*

P.Yu. Stolyarenko

ПРЕДИСЛОВИЕ

Открытие Альфредом Айнхорном¹ новокаина ознаменовало начало новой эры в обезболивании. Трудно сказать, сколько миллионов пациентов в мире избавлено от боли при операциях, различных вмешательствах и инъекциях антибиотиков. До 40-х годов (а в нашей стране до 60-х) прошлого столетия новокаин был "золотым стандартом" местной анестезии, с которым сравнивали эффективность и токсичность всех местных анестетиков. И сегодня ещё новокаин у нас остается препаратом выбора, как самый доступный и малотоксичный.

К сожалению, немногие стоматологи, хирурги, анестезиологи и студенты знают о человеке, открывшем новокаин, о том, как это было осуществлено.

Многие анатомические образования, симптомы заболеваний и синдромы названы именем человека, который впервые их описал (Биша, Гаймор, Шегрен, Микулич); методы, аппараты или инструменты носят имена тех, кто их разработал или популяризировал (Браун, Вайсблат, Илизаров, Кулаженко, Кохер и др.), выпущены марки и денежные купюры с изображением знаменитых химиков (Эрлих, Кюри), и даже бактериям дают имя их исследователей (Кох, Леффлер).

Если история наркоза и имена Мортон, Уэллс, Симпсона, Пирогова широко представлены в книгах, журнальных статьях, музеях, на конференциях и съездах, запечатлены в памятниках и на картинах, то открытие новокаина не получило должного признания. Об Альфреде Айнхорне написано всего, наверное, несколько десятков статей, включая юбилейные и некрологи. Его неизвестность становится очевидной из-за отсутствия информации в медицинских и химических энциклопедиях, биографических изданиях об учёных, имеющих наиболее важные

¹ В большинстве русских изданий фамилия *Einhorn* переводится как *Эйнхорн* или *Эйнгори*, что не совсем лингвистически верно.

открытия и достижения в науке (Dunsky J.L., 1997). О недостатке признания свидетельствует отсутствие имени Айнхорна в алфавитном порядке между прославленными именами Альберта Эйнштейна и Пауля Эрлиха.

В 2004-2005 гг. отмечается 100-летие открытия и начала применения новокаина. Этому событию будут посвящены Конгрессы Всемирной и Европейской ассоциаций анестезиологических обществ в стоматологии (Барселона, 2004; Москва, 2005), а также других медицинских сообществ. Хочется верить, что данные мероприятия пройдут на должном уровне и по достоинству будет оценена заслуга Альфреда Айнхорна и других учёных, способствовавших развитию местной анестезии.

Выражаю благодарность и глубокую признательность за помощь в работе рецензентам, коллегам, сотрудникам фирмы "Aventis Pharma" и лично господину доктору *Herbert Wilms* (Produktmanager Dental/Analgetika, Германия), а также господину доктору *A.J. Wright* (Associate Professor of Anesthesiology Director, History of Anesthesia Section Department of Anesthesiology, Бирмингем – США).

*Доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии
Самарского государственного медицинского университета,
лауреат международной премии им. Т.И. Ерошевского,
руководитель Поволжского регионального центра
Российской группы Европейской ассоциации
по обезболиванию в стоматологии (EFAAD)
и Всемирной федерации обществ анестезиологии
в стоматологии (IFDAS)*

П.Ю. Столяренко

НА ПУТИ ОТ КОКАИНА К НОВОКАИНУ

До открытия новокаина уже был первый местный анестетик – кокаин. С 1878 по 1879 год В.К. Анреп в Германии изучал алкалоиды, стажуясь в лаборатории профессора фармакологии и фармакотерапии Вюрцбургского университета Михаэля Россбаха (Rossbach Michael, 1842-1894). С учётом проведённых экспериментально-клинических исследований Анреп впервые отметил местно-анестезирующее действие кокаина в своей статье, опубликованной 29 декабря 1879 г. в известном журнале Эдуарда Пфлюгера. Летом 1884 г. австрийский офтальмолог Карл Коллер по предложению Зигмунда Фрейда стал изучать кокаин, выявил его анестезирующие свойства при закапывании в конъюнктивальный мешок и апробировал в качестве местного анестетика при глазных операциях. 15 сентября этого же года Джозеф Бреттауер доложил результаты успешной анестезии Коллера на XVI Конгрессе немецкого общества офтальмологов в г. Хайдельберге. За короткое время эта новость достигла США, где она нашла самый благоприятный и сильнейший отклик. Уже 20 октября 1884 года зубной врач З.М. Хоуе (Howe Z.M.) в Нью-Йорке сообщил о непосредственном эффекте обезболивания (правда, с переменным успехом) при введении в кариозную полость перед экскавацией ватного шарика, смоченного 2% раствором кокаина. Это положило начало так и не доказанному, но и не отвергнутому до настоящего времени аппликационному обезболиванию дентина с помощью местного анестетика (Петрикас А.Ж., 1997). В начале ноября 1884 г. зубной врач Дж. Кермитчел (Carmichael J.P.) в Мильвуке, известный благодаря названной его именем полукоронке, использовал аппликацию кокаина при вскрытии подслизистого абсцесса и припасовке коронки. Очень скоро об открытии В. Анрепа вспомнил хирург из Нью-Йорка Уильям Стеварт Холстед (Halsted W.S.), который обучался в это время в университете Вюрцбурга у знаменитого хирурга Эрнста фон Бергмана. Так, в ноябре 1884 г. он совместно с хирургом Ричардом Дж. Холлом (Richard J. Hall) путём параневральной инъекции обезболил всю конечность. 26 ноября 1884 г. зубной врач Чарльз Нэш после инъекции раствора кокаина вблизи

подглазничного отверстия известному хирургу Р.Дж. Холлу безболезненно препарировал и пломбировал верхний центральный резец, о чем Нэш сообщил в ведущем в то время во всём мире журнале "Dental Cosmos" (Nash Ch.A., 1885). 1 декабря 1884 г. Холл подробно описал в статье "Гидрохлорат кокаина" клинику и технику предложенной Холстедом внутриротовой проводниковой анестезии у нижнечелюстного отверстия со всеми нам сегодня известными симптомами и называемой мандибулярной анестезией. Для блокады он применял 5-15% раствор кокаина (Keys T.E., 1968). Очевидно, другие врачи также использовали в своей практике высокие концентрации кокаина. Не удивительно, что немного позже появились первые случаи наблюдения отравления алкалоидом. Холстед широко использовал кокаин с переменным успехом, но что более важно - он описал системную токсичность лекарственного вещества и формирование пристрастия (Halsted W.S., 1885). Хирург Генри Дж. Гарригук (Henry J. Garrigues) в "Нью-Йоркском медицинском журнале" описал своё разочарование в использовании кокаина для местной анестезии: "Несмотря на совершенное и длительное применение сравнительно концентрированного раствора кокаина чувствительность не была уменьшена сколько-нибудь – жалобы и крики пациентов были подтверждением испытываемой ими боли." (Garrigues H., 1885). В январе 1885 г. зубной врач Эдвард Раймонд сделал сообщение на Нью-Йоркском одонтологическом обществе о консервативном лечении под проводниковой анестезией по методу Холстеда на верхней и нижней челюстях, а также о безболезненности вскрытой пульпы после аппликации кокаина (Raymond E.H., 1885). По-видимому, ещё не хватало немного мужества, чтобы апробировать анестезию кокаином при удалении зуба. За 1 год после доклада в Хайдельберге было опубликовано более 60 статей о первом в мире местном анестетике в разных областях медицины, включая стоматологию (Hoffmann-Axthelm W., 1985).

Хотя открытие кокаина исходило из Вюрцбурга и Вены, в Европе к новому лекарственному препарату было сдержанное отношение и, таким образом, убыток здесь был не так силен, когда стало известно его побочное действие – развитие пристрастия к препарату – кокаинизм.

Многие пионеры местной анестезии кокаином пристрастились к наркотику, в их числе Холл, Холстед. Только Холстед, ставший наркоманом, благодаря неистовой энергии и силе воли после курсов лечения в закрытых больницах избавился от этого страдания; позже он основал в университете Джонса Хопкинса в Балтиморе знаменитую хирургическую школу и ввёл там в 1890 г. стерилизуемые резиновые перчатки.

Из-за токсичности и дороговизны кокаина, а также сложности приготовления стерильного раствора в точной дозировке северо-американские зубные врачи в 90-е годы XIX столетия при удалении зубов почти во всех случаях применяли наркоз. Особенно часто использовали относительно безвредный "веселящий газ" (закись азота), для которого были разработаны соответствующие аппараты. В Европе, напротив, узнали, что низкопроцентный раствор кокаина, введённый послойно и медленно, позволяет выполнять более обширные операции, чем удаление зуба. Пауль Реклю (Paul Reclus) в Париже и Карл Людвиг Шляйх (Carl Ludwig Schleich) в Берлине в течение 90-х годов заложили основы местной анестезии в хирургии мягких тканей, но это едва ли способствовало прогрессу местного обезболивания в зубоврачевании.

После нескольких лет работы с кокаином врачи поняли, что применение его не было совершенно бесспорным и безопасным. Алкалоид быстро распространялся с места введения по всему организму. При этом он мог попадать в головной мозг и поражать сосудодвигательный и дыхательный центры. Граница появления этого опасного побочного действия у различных людей оказалась неодинаковой, так что в каждом конкретном случае было невозможно установить безопасную дозировку. Кроме того, кокаин вызывал наркозависимость и был относительно дорог. Поэтому поиск других подходящих средств для местной анестезии продолжался. Прежде всего химики вели исследования для получения другого анестетика путём изменения и преобразования продуктов самого кокаина. Исходя из наблюдений о том, что химическое строение и физиологическое действие веществ часто находятся в определённых взаимодействиях, исследования лекарств стали проводить в другом направлении,

опираясь на молодые тогда ещё отрасли науки - синтетическую химию и экспериментальную фармакологию. В течение двух последних десятилетий XIX века особенный интерес у исследователей вызывал поиск местного анестетика, равного кокаину по эффективности и без присущих ему недостатков. Правда, тогда было ещё далеко до сегодняшнего осуществления идеального требования одного из основателей экспериментальной фармакологии Рудольфа Бухгейма. Он писал: "Как только мы будем в состоянии получать действия лекарств из их состава, так фармакология сможет относиться к точным наукам" (Loewe H., 1956). Даже, если бы с 1876 г., когда Р. Бухгейм предвидел такое развитие, давшее прогресс исследованию в этом направлении, и был бы собран целый ряд важных данных, однако с накоплением фактического материала становилось понятно, что нет вообще никаких правил, имеющих силу, которые позволяют ожидать определённое фармакологическое действие какой-то группировки внутри одной органической субстанции. Например, как можно предвидеть качества красящих веществ конкретных органических материалов из их структурной формулы?

В противовес этому систематическое сотрудничество химиков и врачей в поиске связей между химическим строением и действием лекарств именно при местной анестезии уже скоро привело к успеху. Благоприятствовало этому следующее: на пути синтеза новых местных анестетиков их действие можно было определять без больших затрат времени и проведения дорогостоящих опытов, а кокаин, как исходный материал, был легко доступен для химических исследований. Тем не менее, такой синтез не был бы возможным без получения ясности в химическом строении кокаина. В 1860 г. Альберту Ниманну и в 1862 г. Вильгельму Лоссену², ученикам Фридриха Вёлера, знаменитого химика из Гёттингенского университета, удалось получить кокаин в чистом кристаллическом виде из листьев южно-американского тропического растения *Erythroxylon Coca*. Они установили его общую формулу (не совсем точную), а также то, что

² Вильгельм Клеменс Лоссен (1838-1906) – немецкий химик, профессор в Хайдельберге и Кёнигсберге. Известен своими исследованиями алкалоидов (атропина, кокаина) и открытием гидроксилamina.

при разрушении кокаина получают эггонин, бензойная кислота и метиловый спирт. После подготовительных работ других многочисленных исследователей, таких как Мерк, Ладенбург, Либерманн, Скрауп, Айнхорн и др. (Merck, Ladenburg, Liebermann, Skraup, Merling, Einhorn u. a.), Рихарду Вильштеттеру в 1897 г. удался полный синтез кокаина и установление точной структурной формулы. Результаты своих исследований он опубликовал на следующий год в "Берлинском химическом журнале" (Willstaetter R., 1898). Естественный кокаин, применяемый почти исключительно в виде гидрохлорида, является бензольным метиловым эфиром эггонина в L-форме (3-Benzoyltropanol-2-carbonsaeure-methylester). В основе этой формулы кокаина лежит спрягаемая система кольца тропана, продуктами замещения стали тропин и эггонин. Следовательно, кокаин происходит из эггонина (тропин-карбоновая кислота), в то время как карбоксильная группа с бензойной кислотой образуют сложные эфирные связи. Наоборот, как отмечено ранее Вёлером, Ниманном и Лоссенем, при омылении кокаина щелочами получают левовращающий (L)эггонин, бензойная кислота и метиловый спирт. Решение вопроса о том, какая группировка имеет принципиальное значение для обезболивающего действия, облегчалось тем, что в молекуле кокаина можно легко убирать функциональные группы и заменять их другими. При этом было обнаружено, что эггонин и бензоилэггонин не дают обезболивающего эффекта; скорее, анестезию должны вызывать карбоксил с метильной группой или сложный эфир высокомолекулярного спирта; это вещество также будет усиливать анестезию через этеризацию с бензойной кислотой, например, цинковой или другой изотропной. Если заменяют бензоилную группу другими кислотными радикалами, то получают продукты в большинстве случаев с меньшим местно-анестезирующим эффектом. Отделяя воду от эггонина, получают эггонидин. В то время как его сложный эфир не вызывает никакой анестезии, фон Брауну и Мюллеру удалось замещением несущих ответственность метильной группы эггонидина этилового эфира остатком $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O.SOC}_6\text{H}_5$ получить *эскаин* (Eссain), превосходящий по обезболивающему действию кокаин. Это дока-

зывало важность положения карбоксильной и бензоилной групп в тропановом кольце.

Дальнейшие исследования Вильштеттера привели к *α*-кокаину, который как ни странно, в противоположность далее упоминаемому *эйкаину* (Eucain) не давал анестезирующего эффекта. Если третичный атом азота отщепить из системы кольца его метильной группы вторичный атом азота, то происходит даже некоторое повышение действия по сравнению с *L*-кокаином. Наоборот, присоединение метилйодида в третичный атом азота кокаина приводит к потере активности.

В 1891 г. Гизел (Giesel) из яванской разновидности тропического растения кока получил *тропакокаин*, который наряду с кокаином являлся средством, встречающимся в природе. Таким образом, строго говоря, только кокаин и тропаккокаин могут называться алкалоидами как органические азотсодержащие основания, обладающие очень сильным фармакологическим действием (Юдин С.С., 1960). Через год после этого Liebermann приготовил его синтетически; в том же 1892 г. Chadbourne занимался исследованиями физиологического и фармакологического действий тропаккокаина, Schweigger, Silex и другие, впервые использовали его с практическими целями, а через пять лет Вильштеттер повторно синтезировал тропаккокаин. При некотором снижении токсичности идентичное с кокаином анестезирующее действие было доказательством того, что содержание в кокаине карбоксильной и метильной групп не нужно для обезболивающего эффекта [Chadbourne, Brit. Med. Journ., 1892, 402. (Цит.: по Loewe H., 1956)].

В ходе дальнейших работ возник вопрос: необходима ли вообще система тропанового кольца в структуре заменителей кокаина? Эта проблема могла быть разрешена с помощью синтеза родственных циклических связей по E. Fischer и Merling в 1896 г. в отрицательном смысле. Однако представленные этими исследователями бензойные эфиры триметилоксипиперидина (Benzoylester Trimethyloxypiperidins), которые получались конденсацией амидов ацетона с паральдегидом и последующим бензолированием, содержали также ещё кольцо оксипиперидина и показывали некоторые структурные сходства с тропином. Пер-

вые препараты этого ряда, выпускаемые химической фабрикой на акциях E. Schering³ под названием *эйкаин А* и *эйкаин В* (Eucain A и Eucain B), показали равное кокаину обезболивающее действие, но в противоположность ему они не вызывали ишемии, а создавали гиперемию. В последующем сосудосуживающий эффект создавал супраренин.

Так как ψ -кокаин в отличие от *L*-кокаина не влиял на кровяное давление и обладал более сильным обезболивающим действием, Вильштеттер, Вольфес и Мэдер (Willstaetter, Wolfes и Maeder) в сотрудничестве с фирмой E. Merck обратились к исследованию ψ -кокаина. Из ряда его изомеров особый интерес представлял *d*- ψ -кокаин, спиртово-кислая соль которого распространялась под названием *псикаин* (Psicain). Позже фирма E. Merck под наименованием Psicain-Neu выпускала в виде гидрохлорида сложный эфир пропилового спирта с карбоновой кислотой, который в 5-10 раз был сильнее по действию, чем кокаин. Недостающее воздействие на кровяное давление могло исправляться добавлением адреналина (Loewe H., 1956).

Из данных исследований получалось, что действие кокаина осуществлялось за счёт комбинации определённых содержащих азот основных комплексов с бензольными радикалами, причём это должно было находиться в сложной эфирной форме. Затем интерес учёных, занимающихся синтезом, был обращён к проще устроенным связям, в которые были включены только такие детали молекулы кокаина, на которых основывалось местно-анестезирующее действие алкалоида, то есть группы бензоила в сочетании с азотсодержащим комплексом.

Параллельно выяснению структуры кокаина с помощью видоизменения его молекулы и получения на этой основе полусинтетических местных анестетиков создавались синтетические заменители кокаина. Первый успех был достигнут "случайно" в 1890 г. аптекарем и химиком Эдуардом Ритзертом. При поиске приемлемого жаропонижающего средства он обнаружил нетоксичное вещество (пара-ацетиламинобензойную кислоту), но не обладающее жаропонижающим свойством. Ритзерт полагал, что

³ Эрнст Фридрих Христиан Шеринг (1824-1889) – немецкий фармацевт, основатель известной химической фирмы.

в этой неудаче повинны свободные гидроксильные группы пара-ацетиламинобензойной кислоты. Он надеялся на образование сложных эфиров карбоксильной группы с этанолом, аналогично гидроксильной группе в фенацетине. При практическом проведении этой идеи в лаборатории больницы Moabiter в Берлине в 1890 г. полученный этиловый эфир пара-аминобензойной кислоты (p-Aminobenzoesaureaethylester) снова оказался не жаропонижающим средством, но неожиданно для исследователя он обладал свойством, подобным известному уже несколько лет кокаину – вызывал онемение языка и губ, а также делал роговлицу кролика невосприимчивой к болевым воздействиям. Так как препарат в отличие от кокаина был совсем не токсичным, Ритзерту скоро удалось заинтересовать этим открытием своего бывшего преподавателя в университете Гессена доктора Лаубенхаймера (Dr. Laubenheimer), который стал в то время директором на заводе красителей "Хёхст" на Майне. В результате был заключён договор с "Хёхст" на дальнейшую разработку и производство нового препарата, который получил название *анестезин*.

Однако анестезин из-за плохой растворимости в воде уступал кокаину, так как мог использоваться только для поверхностной анестезии, остальные области применения кокаина для него оставались невозможными. Кроме того, в то время ещё не было достаточных результатов фармакологических экспериментов и клинической апробации анестезина, поэтому нельзя было давать показания к применению препарата. По этой причине завод красителей "Хёхст" не рисковал с введением анестезина в практику. В противоположность этому был доказан интересный и указывающий нужное направление для дальнейших исследований факт при образовании этилового эфира пара-аминобензойной кислоты о том, что в кокаине обезболивающий эффект обусловлен бензоилным радикалом.

Ритзерту и другим химикам в течение следующих нескольких лет не удавалось синтезировать пригодный водорастворимый местный анестетик. Тем не менее, заслуга Ритзerta заключалась в том, что он указал путь для плодотворного расширения химии местных анестетиков, до сегодняшнего дня ещё не закрытый (Loewe H., 1956). Однако несмотря на успех на заводе

"Хёхст" (кроме анестезина там в 1883 г. был синтезирован *антипирин*, который предшествовал анальгину и амидопирину) продолжали интересоваться также получением новых средств для местного обезболивания. В 1897 г. по инициативе профессора А. Айнхорна с учётом его патента фармаколог доктор Роберт Хайнц (Dr. Robert Heinz, 1834-1897) испытал препарат *ортоформ* [Orthoform (= p-Amino-m-oxy-benzoesauremethylester)], который предлагался в качестве болеутоляющей присыпки [Muench. med. Wochenschr. 34, 931 (1897)]. Он обладал также бактерицидным действием в сочетании с высушивающим и подавляющим секрецию свойством. Рекомендовался как лекарство, способствующее заживлению ран при язвах, повреждениях, ожогах и трансплантациях. Из-за трудности получения ортоформа на заводе "Хёхст" скоро перешли к замене его на примерно одинаково действующий, но легче производимый *ортоформ новый* [Orthoform-Neu (= m-Amino-p-oxy-benzoesauremethylester)]. Эти соединения были практически нерастворимыми, оказывали своё действие только при непосредственном контакте с нервными окончаниями, то есть на ранах. На неповреждённой слизистой оболочке они эффекта не давали.

По результатам экспериментов Р. Хайнца на животных и подтверждения клиническим опытом ортоформ в обычных дозах был нетоксичным для организма, но в некоторых публикациях сообщалось о местном раздражающем действии у восприимчивых пациентов. Причиной такого побочного явления было содержание в молекуле препарата гидроксильной группы, которая придавала ему кислый, фенолоподобный характер. Хотя речь шла только о нескольких случаях местной несовместимости ортоформа, заводы красителей "Хёхст" из-за этого всё-таки вернулись к производству анестезина. Он оказался пригодным в качестве местного анестетика для поверхностного обезболивания, особенно в дерматологии, ларингологии и зубоврачевании, а также внутрь при язвах, гастритах и спазмах желудка до сегодняшнего дня. После того как было подтверждено, что высокомолекулярный кокаин обладает свойством местного анестетика (гидрохлорид метилового эфира бензойлэгонина), нужно было ожидать результата от изменения этилового эфира пара-

аминобензойной кислоты замещением с другими заменителями углеводородной природы. Так были получены *пропэзин* [Propaesin (= p-Aminobenzoesaurepropylester)] и *циклоформ* [Cycloform (= p-Aminobenzoesaureisobutylester)]. Однако они не имели преимуществ по сравнению с анестезином, поэтому быстро вышли из употребления. Так как пропэзин и циклоформ ещё были нерастворимыми в воде, синтез этих препаратов не приблизил к цели создания пригодного заменителя кокаина в качестве местного анестетика. Все произведённые Ритзертом соединения показывали кислый характер и поэтому не могли применяться для инъекций, особенно в более высоких концентрациях. Чтобы уменьшить кислотное свойство водорастворимых дериватов анестезина, Ритзерт и Эпштайн (Epstein) в 1903 г. перешли к тому, чтобы изменять анестезин с помощью присоединения в бензоилное ядро второй аминогруппы. В последующем поиске водорастворимого, не обладающего раздражающим действием, заменителя кокаина, Ритзерт нашёл соединение анестезина с пара-фенол-серной солью, которое стало выпускаться под торговым наименованием *субкутин* [Subcutin (= p-phenolsulfosaureurer p-Aminobenzoesaueaethylester)]. Этот препарат также не победил кокаин в борьбе за существование, так как его действие при проводниковой и поверхностной анестезии уступало алкалоиду.

Так как выяснилось, что водорастворимая соль минеральных кислот *Amino-oxy-benzoesaureester* из-за сильного раздражающего действия также не стала заменителем кокаина, А. Айнхорн пошёл другим путём, вводя в соединения сильные основные группы. Первым веществом этого вида был *Diaethylglykoll-m-amino-o-oxy-benzoesauremethylester*, который завод красителей "Хёхст" выпускал под названием *нирванин* (Nirvanin). Трудно оценить, по какому пути пошло бы развитие местной анестезии, если бы синтезированный А. Айнхорном в 1898 г. нирванин – местный анестетик амидного типа – был безболезненным при инъекции. К сожалению, нирванин вызывал сильную боль и раздражение тканей во время введения, обладая более слабым анестезирующим действием по сравнению с кокаином. Поэтому препарат был не востребован и скоро изъят из фармакопеи.

В конце 1903 г. французский химик Эрнст Фурно открыл *стоваин* [Stovain (= Dimethylaminomethyl-methyl-aethylbenzol-carbinol, Franz. Pat. № 339151, DRP № 169787)], хотя печатные сообщения появились лишь в феврале 1904 г. Автор устно поведал о нём некоторым парижским хирургам, причём Пауль Реклю после опытов на животных, произведённых Биллоном (Billon) и Руше (Rouchet), попробовал применить стоваин для местной анестезии. Вскоре Шапу (Chaput) испытал его при спинно-мозговой анестезии, а 7 мая 1904 г. он сообщил в Ассоциации биологов о 50 случаях анестезии стоваином. Стоваин производился французской фирмой "Биллон" ("Billon"). По своей химической природе стоваин значительно отличался от алкалоидов кокаина и тропаккокаина. Он представлял собой сложный эфир бензойной кислоты и пропилового спирта, в котором углекислый радикал замещён амидной группой. Структурная формула его такова: $C_{14}H_{21}O_5N$, *Benzoyl-aethyl-dimethylaminopropanol*. Применялась его хлористоводородная соль. Анестезирующая сила, по данным Хофмана (Hoffmann) и Кохмана (Kochmann), составляла 0,56 сравнительно с кокаином. При концентрации в растворе выше 1-2% стоваин обладал весьма значительным местным раздражающим действием на ткани. При инъекции в подкожную клетчатку растворы стоваина вызывали значительный отёк, а более высокие концентрации могли повлечь за собой гангрену. Точно так же раздражающим образом стоваин действовал на сосудистые стенки и, в противоположность кокаину, вызывал не анемию, а гиперемию. В нашей стране в 20-е годы прошлого столетия С.С. Юдин (1960) апробировал стоваин фирмы "Poulenc" при спинно-мозговой анестезии и отметил его гемолитическое действие: заметное помутнение раствора при аспирации в шприц спинно-мозговой жидкости.

В 1905 г. немецкий химик Феликс Хофман (Felix Hofmann, 1868-1946) изобрёл *алипин* [Alypin (= Bis-dimethylaminomethyl-aethylbenzoyl-carbinol, патент Германии № 173631)], который стала производить фабрика красок Фридриха Байера (Friedrich Bayer & Co, Elberfeld). Но слабый местно-анестезирующий эффект (в основном при поверхностном обезболивании) и раздражающее действие на ткани не позволили долго

использовать алипин в качестве местного анестетика и вскоре он был забыт.

Таким образом, до синтеза Айнхорном новокаина все попытки обнаружения подходящего местного анестетика терпели неудачу. В повседневной практике были аналоги кокаина, такие как *аллокаин*, *эйкаин*, *тропакокаин*, *алипин* и *стоваин*, но в сравнении с кокаином они были менее эффективны; одни были малорастворимы или даже водонерастворимы, быстро разрушались под влиянием света и воздуха или после стерилизации нагреванием изменяли свойства, другие действовали чудесно, но обладали недостаточной проникающей способностью или были токсичны в применяемых концентрациях. Кроме отсутствия присущих кокаину недостатков, новый местно-анестезирующий препарат должен был отвечать четырем требованиям: быть водорастворимым; нетоксичным в количествах, применяемых в "большой" хирургии; способным к стерилизации при высокой температуре и не раздражать ткани в месте введения (Link W., 1959).

ИССЛЕДОВАНИЯ АЛЬФРЕДА АЙНХОРНА

С 1892 г. немецкий химик А. Айнхорн упорно вёл поиск нового местного анестетика. 28 февраля 1900 г. профессор Айнхорн представил первую часть научной работы для публикации в "Анналах химии Либиха" (Einhorn A., 1900). Эта статья под названием "О новом лекарстве" была большим шагом к открытию прокаина. Цель исследования, которое стало в дальнейшем направлением в науке о местных анестетиках, Айнхорн выразил в следующих предложениях: *"С этой статьи я начинаю публикацию результатов ряда исследований, которые мы предприняли вместе с более молодыми химиками в течение последних нескольких лет и собираемся продолжать. Их прямая цель не только в том, чтобы к нашим фармакопеям добавить новые соединения, пригодные для терапевтического использования и освобожденные от давно известных фармакологами нежелательных побочных эффектов, преобразовывая эти препараты в более подходящие производные. Кроме того, я хочу найти правильные связи*

между строением их органических составов и их физиологическим эффектом."

Много лет Айнхорн и его команда неустанно работали. На пути к открытию прокаина они нашли анестезирующие средства типа ортоформ, нео-ортоформ и нирванин, которые были полезны как поверхностные местные анестетики, но не отвечали всем четырём основным требованиям. Было обнаружено, что некоторые сложные эфиры аминобензойной кислоты, соли которых водорастворимы, не могли заменить кокаин из-за выраженной токсичности. Поэтому Айнхорн предложил другой подход, состоящий из введения основных групп в формулу. Это был решающий шаг, который обеспечил хирургию и стоматологию долгожданным местным анестетиком, был *"одним из наиболее важных орудий в их борьбе против операционной боли."* (Hadda S.E., 1962).

Трудно указать точную дату открытия Айнхорном новокаина. Вероятно ему удалось синтезировать прокаин в 1904 г., не публикуя при этом никакого сообщения. 27 ноября 1904 г. завод химических красителей "Хёхст" на Майне выдал Айнхорну патент (DRP № 179627) на способ изображения *p*-*Aminobenzoaesaeurealkaminesthern*" (рис. 1). Один из этих химических составов (гидрохлорид пара-амино-бензоил-диэтиламиноэтанола) получил название *прокаин*.

Ниже приводим перевод первой страницы этого патента.

«Заводы красителей в Хёхсте на Майне,
руководимые Майстером, Луциусом и Брюнингом.
*Способы изображения эфиров алкамина пара-аминобензойной
кислоты.*

Патент Немецкого государства от 27 ноября 1904 г.

Выдан 11 декабря 1906 г.

Известно, что сложные эфиры ароматических кислот обладают более или менее сильными обезболивающими свойствами, однако только отдельные из них применимы в практике, так как многие обладают нежелательным побочным действием, например, раздражающим, прижигающим и т.д. Этот опыт проводился также с этиловым эфиром бензокислого пиперидина $C_6H_5-COO-CH_2-CH_2-NC_2H_{10}$ и несколькими другими сложны-

PATENTSCHRIFT

M 179627

KLASSE 12 *q*. GRUPPE 6.

FABRWERKE VON MEISTER LUCIUS & BRÜNING in HÖCHST A.M.

Verfahren zur Darstellung von p-Aminobenzoylchloridkristallen.

Patentiert im Deutschen Reich am 21. November 1904 ab.

- Es ist bekannt, daß die Ester aromatischer Säuren mehr oder minder starke antiseptische Eigenschaften besitzen, daß aber bei steigender von ihnen geübt wird, sind, da vielen dieser Ester ausgeprägte Nebenwirkungen, z. B. Bitter- und Ätzwirkungen an, eigen sind. Diese Erwägung wurde auch bei dem Benzoylchloridkristallinester $C_6H_5 \cdot CO \cdot O \cdot C_6H_5 = C_6H_5 \cdot CO \cdot O \cdot C_6H_5 = C_6H_5 \cdot CO \cdot O \cdot C_6H_5$ und einigen ähnlich zusammengesetzten Estern gemacht, so beschien nur eine ganz besondere Ausbeute und so starke Bitterwirkung, daß sie praktisch nicht verwertbar sind.

- Hingegen wurde gefunden, daß man durch Reduktion der p-Nitrobenzoylchloridkristalle zu die schließlich sind durch Veresterung der p-Nitrobenzoylchloride mit Alkalien, z. B. durch Einwirkung von p-Nitrobenzoylchlorid auf die Alkalien, oder durch Umsetzung der p-Nitrobenzoylchloride von Chlorhydraten, wie Äthylchlorhydrat, aus. Diese, wie z. B. Pyridin und Glycerin — neue Verbindungen, nämlich p-Aminobenzoylchloridkristalle, gewinnen, die wertvolle Eigenschaften besitzen. Sie bilden mit einem Äquivalent Natrium leicht wasserlösliche Salze und besitzen eine besonders deutliche, aber nicht zu starke Bitterwirkung.

- Beispiele:

1. Gleiche Mengen Äthylchlorhydrat und p-Nitrobenzoylchlorid werden so lange im Schmelzbad auf 100 bis 120° erhitzt, bis die Salzkrystallbildung beendet ist, dann behandelt man das flüssige Reaktionsprodukt

mit Wasser, wobei es nach und nach fest wird. Zur Reinigung kristallisiert man es aus verdünntem Alkohol aus, wobei man das p-Nitrobenzoylchloridkristallin $C_6H_5 \cdot CO \cdot O \cdot C_6H_5$ in weichen Massen vom Schmelzpunkt 107° erhält.

3 g p-Nitrobenzoylchloridkristallin und 4,5 g Pyridin werden etwa 10 Stunden im Schmelzbad auf 100 bis 120° erhitzt. Der Reaktionsfortschritt zeigt sich an einer mit einem Öl charakteristischen Kristallbildung, diese wird mit Wasser behandelt, wobei die Kristalle — salzsaures Pyridin — in Lösung gehen und das Öl zerfällt. Man wäscht es in Äther auf, versetzt es mit kaltem Wasser, um ein verdünntes Pyridin zu erhalten und schiedet es mit Kaliumcarbonat wieder ab. Das so gewonnene p-Nitrobenzoylchloridkristallin $C_6H_5 \cdot CO \cdot O \cdot C_6H_5$ wird dann, wie in Äther aufgeschwemmt und schließlich beim Verdampfen des Lösungsmittels als Öl, das beim Erhitzen erstarrt, es kristallisiert bei 10 bis 12°.

Zur Herstellung dieser Verbindung kann man auch in der Weise vorgehen, daß die entsprechenden Mengen der Komponenten zu 10 bis 12 Stunden in Schmelzbad unter Rühren gelöst werden, wobei sich ein ölartiges Pyridin ausbildet, während das p-Nitrobenzoylchloridkristallin in Lösung gelöst ist. Zur Isolierung dieser Verbindung versetzt man das Pyridin mit Wasser, um die Kristallbildung zu bewirken und versetzt es mit verdünnter Salzsäure das Pyridin zu zerstören, das man in der oben angegebenen Weise reinigt.

Erkennt man die p-Nitrobenzoylchloridkristalle, z. B. mit Wasser und Salzsäure, so

Рис. 1. Патент Айнхорна на прокраин (Goerig M., 1995)

ми эфирами. Они вызывали только кратковременную анестезию и сильное раздражающее действие, из-за чего их практически не применяли.

Напротив, нашли, что получаются новые соединения эфиров алкамина пара-аминобензойной кислоты путём восстановления пара-нитробензоилхлорида на алкамины, или при превращении пара-нитробензонокислого эфира из хлоргидрина, к примеру, пиперидин и диэтиламин, которые обладают ценными свойствами. Они образуют с эквивалентом кислоты хорошо растворимую в воде соль и вызывают длительную анестезию без сопровождающих симптомов раздражения.

Примеры.

Равные количества этиленхлоргидрина и пара-нитробензоилхлорида медленно на масляной бане разогревают до 120-125°C до окончания образования хлористоводородной (соляной) кислоты, затем этот масляный продукт реакции взаимодействует с водой, изменяется и твердеет. Для очищения его кристаллизуют из разбавленного спирта, причём пара-нитробензоилхлорэтанол $C_5H_3(NO_2)CO_2CH_2-CH_2Cl$ получают именно при температуре плавления 56°C.

5 г нитробензоилхлорэтанола и 4,3 г пиперидина превращаются приблизительно в течение 10 часов в расплавленное состояние при нагревании до 100-120°C. Сырой продукт состоит из кристаллической массы, причём кристаллы пропитаны маслом. При реакции с водой кристаллы солянокислого пиперидина переходят в раствор, и масло отделяется. Эфирный раствор с разбавленной хлористоводородной кислотой снова обрабатывается карбонатом калия. Так полученный пара-нитробензоилпиперидоэтанол $C_8H_4(NO_2CO_2CH_2CH_2NC_3H_7)$ вторично превращается в эфир и становится при испарении раствора в виде масла, как бы застывая, плавится около 61-62°C.

К изображению этой связи можно приступить также таким образом, что указанные количества компонентов в течение 10-12 часов варятся в растворе ксилола с обратным холодильником, при этом отделяется солянокислый пиперидин, в то время как пара-нитробензоилпиперидоэтанол остаётся в растворе ксилола. Для выделения этого соединения деэтерифицируют

соль пиперидина, плотно связанную в растворе ксилола, путём очистки выше описанным способом.

Восстанавливают пара-нитробензоилпиперидоэтанол, например, цинком в присутствии хлористоводородной кислоты так...»

Второй патент (DRP № 180291) Айнхорн получил в соавторстве с Эмилем Ульфельдером.

Таким образом, после 20 лет безуспешных исследований учёных мира по созданию эффективного, не обладающего раздражающим действием заменителя кокаина, и 13 лет своей работы по синтезу различных химических соединений, Альфред Айнхорн и его коллеги (Эмиль Ульфельдер и др.) нашли решение проблемы и создали *прокаина гидрохлорид* (с января 1906 г. он стал выпускаться фирмой "Хёхст" на мировой фармацевтический рынок под торговым наименованием "**новокаин**": с латинского – **новый кокаин**; несмотря на такое название новокаин не имеет никакой связи с кокаином - рис. 2). Айнхорн писал: *"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."*

Рис. 2. Первый рекламный проспект о новокаине.
(Из коллекции М. Goerig, предоставлена Н. Wilms.)

ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНРИХА БРАУНА

Большое значение имело предложение хирурга из Лейпцига Генриха Брауна (Heinrich Braun) использовать адреналин при местной анестезии: добавлять его в раствор кокаина. Браун случайно прочитал в 1901 г. в американском журнале сообщения Дж. Такаmine и Т.Б. Олдрича об успешном извлечении этого гормона из надпочечников животных⁴. Благодаря описанию его свойств Браун сразу понял значение этого вещества для инфильтрационной анестезии. Вместе с Э. Майером (E. Mayer) в 1901 г. он предложил сочетать адреналин с местным анестетиком, сравнивая его с "химическим турникетом" (жгутом), уменьшающим скорость всасывания кокаина и пролонгирующим анестезию. В 1902 г. Генрих Браун ввёл в клиническую практику при местном проводниковом обезболивании добавление адреналина к растворам кокаина. Он показал, что это средство наделяет анестезирующие растворы совершенно исключительными и ценными свойствами. Во-первых, адреналин значительно усиливает анестезирующее действие кокаина. Во-вторых, он увеличивает продолжительность обезбоживания. В-третьих, при его добавлении значительно понижается опасность общей интоксикации кокаином, поскольку замедленное всасывание раствора страхует от слишком обильного поступления алкалоида в кровь. Наконец, сосудосуживающее действие адреналина создает анемию в области операционного поля, что уменьшает кровотечение при операции и улучшает условия осмотра операционного поля. Все эти свойства адреналина оказались настолько ценными, что и по настоящее время неперенным требованием для всякого нового местного анестетика ставится условие возможности его сочетания в растворе с адреналином.

В 1903 г. Генрих Браун опубликовал в "Архиве клинической хирургии" большую (на 51 страницу) статью о применении адреналина при местной анестезии. Особое значение эта публикация имела для зубоврачебной практики, так как обезболивающий раствор при вмешательствах на челюстях и зубах из мес-

⁴ Более подробно история открытия и исследования адреналина освещена в работе П.Ю. Столяренко "История адреналина" (Самара, 2003).

Рис. 3. Фридрих Штольц

та инъекции должен проникнуть вглубь твёрдых тканей. При отсутствии в растворе адреналина анестетик всасывался очень быстро и не вызывал достаточного обезболивания. Добавление адреналина к раствору кокаина обеспечивало в связи с сосудосуживающим влиянием вазоконстриктора более медленное всасывание кокаина и несколько уменьшало его токсичность.

Для местной анестезии в хирургии стали использовать таблетки кокаина с адреналином в большинстве случаев английского про-

изводства. Между тем профессор Генрих Браун в 1904 г. стал сотрудничать с "Заводами красителей Хёхст". Как раз в это время химикам "Хёхст" докторам Фридриху Штольцу (Friedrich Stolz, рис. 3) и Францу Флэхеру (Franz Flaecher) после нескольких лет работы в научно-исследовательских лабораториях этого предприятия удалось завершить синтез адреналина, получаемого до того времени из надпочечников животных. Это был первый синтетически созданный гормон вообще (Stolz F., 1904). Дериват бренцкатехина со структурной формулой

После того как Г. Браун показал огромное значение добавления препаратов надпочечника в растворы, применяемые для местной инъекционной анестезии, А. Doenitz (1903) провёл опыты на животных, испытывая их действие при введении в подпаутинное пространство. Экспериментальные данные свидетельствовали о том, что добавление адреналина к раствору кокаина уменьшает токсичность последнего в три раза; если же адреналин ввести предварительно, то токсичность кокаина становится в пять раз меньше. Клинические испытания в клинике Авгу-

ста Бира (August Bier, 1861-1949) в 1904 г. у 109 пациентов дали такие хорошие результаты, что Бир сразу изменил своё весьма осторожное мнение о спинальной анестезии.

Увеличение продолжительности анестезии с добавлением к анестетику адреналина подтвердил и Август Гильдебрандт из клиники Бира (Hildebrandt A., 1905). А. Бир в 1909 г. на основании своих клинических наблюдений сохранил свою преданность адреналину, считая его "противоядием тропакаина" (Юдин С.С., 1960).

Первое в России сообщение о применении кокаина с адреналином в общей хирургии принадлежит Н.И. Соханскому (1903), а в зубоврачебной практике – П.И. Таубкину (1903).

После синтеза Альфредом Айнхорном прокаина и выпуска на мировой рынок новокаина началась новая эра в местной анестезии (Столяренко П.Ю., 2002; Wawersik J., 1991). Генрих Браун в результате своих клинических испытаний в 1905 г. установил, что добавление к новокаину небольшого количества раствора адреналина усиливает и удлиняет срок анестезирующего действия. С учётом результатов его исследований фабрика "Хёхст" на Майне Майстера, Луциуса и Брюнинга выставляет на продажу для применения в зубоврачебной практике новокаин в ампулах и таблетках с супраренином (рис. 4, 5). Другие химические лаборатории скоро начинают производить новокаин с адреналином: "Acker" в Карлсруэ, "Markess" в Базеле. Хирурги с успехом без всяких побочных действий стали применять до 200-400 мл 1-2% раствора новокаина с добавлением 5 капель адреналина на 100 мл анестетика. С введением в практику растворов новокаина и сочетания его с адреналином начали быстро развиваться известные и предлагаться новые способы местного обезболивания: инфильтрационная, проводниковая, спинномозговая, внутривенная, интралигаментарная анестезии, блокады в различных областях.

Только в 1905 г. хирурги и зубные врачи познакомились с новокаином. Предварительно новокаин был проверен в клинической практике немецким хирургом Генрихом Брауном, который за свою пионерскую фундаментальную работу с новокаином получил такую же всемирную известность как Уильям Хол-

Рис. 4. Новокаин в различных формах выпуска (1914).
Ил. из архива г-на *Gunther Krauskopf*.
Предоставлена г-ном *Herbert Wilms*

Рис. 5. Фарфоровый тигель и проволочная подставка
для приготовления на малом пламени спиртовки
раствора новокаина с супраренином

стед за работу с кокаином 20-ю годами раньше (Столяренко П.Ю., 2001). Браун также апробировал новокаин сначала на себе, затем на своих пациентах. Подобно Анрепу (который впервые сделал себе подкожную инъекцию кокаина) и Холстеду он вводил себе в предплечье много препаратов, рекомендуемых для местной анестезии. Профессор Д. Куленкамфф (Kulenkampff D., 1934), зять и преемник Брауна, упомянул об этом позже в некрологе: *"...множественные некрозы кожи на предплечье Брауна показывали, сколько препаратов он отклонил как неподходящие."*

При сравнительном фармакологическом и клиническом анализе трёх местных анестетиков новокаин превосходил два других (алипин и стоваин) во время проводниковой анестезии из-за малой токсичности, отсутствия раздражающего действия на подкожные ткани и очень хорошей совместимости с супраренином. При поверхностной анестезии новокаин, конечно, не мог вытеснить кокаин. Стоваин и алипин обезболивали язык сильнее, чем новокаин, но оказывали более слабое действие по отношению к новокаину с супраренином при проводниковой анестезии. Из-за худшей диффузионной способности и вследствие этого меньшей эффективности стоваин и алипин не могли заменить кокаин. Кроме того, алипин и особенно стоваин часто вызывали отчётливое раздражающее действие. Эти выводы были сделаны Брауном после обширных исследований в его работе "О некоторых новых местных анестетиках (стоваин, алипин, новокаин)", опубликованной в 1905 г. в "Немецком медицинском еженедельнике". Он писал: *"Мы встретились здесь впервые с анестезирующим средством, которое положительно не обладает раздражающими свойствами ... мы не видели ни в одном случае токсические побочные эффекты, хотя неоднократно вводили дозу 0,25 г. ... Новокаин в соединении с супраренином, по нашему опыту, как средство при инъекции в ткани, равноценен кокаину. При некоторых формах применения, в том числе и при удалении зубов, значительную роль играет меньшая токсичность новокаина."* (Braun H., 1905).

В 1905 г. Браун предложил свой способ мандибулярной анестезии. При проведении обезболивания он советовал указательным пальцем определить передний край ветви нижней челюсти

Рис. 6. Мандибулярная анестезия по Брауну. Ил. по В.Ф. Войно-Ясенецкому, 1946

он советовал вводить 2-6 мл 1-2% раствора новокаина. Браун подчёркивал, что описанную им методику модифицировать невозможно, так как она является "сама собой разумеющейся". Действительно, эта методика до настоящего времени не претерпела существенных изменений, хотя различных модификаций было предложено множество.

В 1909 г. Браун описал и ввёл в практику способ стволовой анестезии при операциях в челюстно-лицевой области: игла вне-ротовым способом вдоль задней поверхности верхней челюсти попадает к круглому отверстию в крылонёбной ямке.

Таким образом, благодаря исследованиям и клиническим испытаниям Г. Брауна в практическую медицину были внедрены вазоконстриктор адреналин и первый синтезированный местный анестетик новокаин, заменивший кокаин, а также методы проводниковой анестезии в различных областях, в том числе и приведенные выше.

ВКЛАД ГВИДО ФИШЕРА

Заслуга пропаганды и внедрения новокаина в зубоврачебную практику принадлежит Гвидо Фишеру (Guido Fischer, 1877-1959, рис. 7) – профессору зубоврачевания в университетах Грайфс-

ти, медиальнее которого находится ретромоларный треугольник, впервые детально описанный им. Автор рекомендовал расположить цилиндр шприца на противоположной стороне в области клыка и при широко открытом рте пациента сделать вкол иглы в центр ретромоларного треугольника на 1 см выше жевательной поверхности зубов нижней челюсти (рис. 6). На всём пути следования иглы, начиная от слизистой оболочки, под которой располагался язычный нерв,

вальда, Магдебурга и с 1920 г. до ухода в отставку в 1933 г. – Гамбурга.

В 1911 г. Фишер издал свой основной труд "Местная анестезия в зубо врачевании". Книга переиздавалась 10 раз в Германии, 4 раза в Англии, а также в России и Испании. Она остается классическим руководством для стоматологов всего мира, также как и монография Г. Брауна "Местное обезболивание" для хирургов. В 1910 г. Г. Фишер выступал с лекциями и докладами в 6 университетах США. Там он демонстрировал блокаду нижнелучного нерва новокаином с добавлением адреналина, отмечая преимущества местной анестезии по сравнению с доминировавшим наркозом "веселящим газом" (рис. 8).

Рис. 7. Гвидо Фишер

Рис. 8. Фишер при демонстрации своего метода
(Ил. по W. Hoffmann-Axthelm, 1985.)

В 1911 г. Фишер предложил довольно распространённый способ мандибулярной анестезии. С правой стороны его проводят следующим образом. Голову больного укладывают так, чтобы нижнечелюстная окклюзионная плоскость находилась параллельно горизонтальной плоскости. Ощупывают передний край ветви нижней челюсти, определяя указательным пальцем левой руки ретромолярную ямку. Цилиндр шприца располагают на премолярах левой стороны и при широко открытом рте пациента вкол иглы делают на уровне середины ногтевой фаланги указательного пальца. После этого иглу продвигают на глубину около 6 мм, до контакта с костью, стараясь при этом не травмировать надкостницу. Далее, чтобы обойти височный гребень, осторожно перемещают шприц вправо до тех пор, пока он не окажется параллельно молярам. Затем иглу продвигают ещё на 6 мм и медленно выпускают 0,5 мл раствора новокаина для выключения язычного нерва. После этого шприц осторожно переводят обратно примерно в первоначальное положение (в зависимости от отклонения ветви нижней челюсти) и дополнительно перемещают иглу параллельно горизонтальной плоскости на глубину 10-15 мм, до контакта с костью в области заднего края бороздки шейки нижней челюсти, где вводят ещё 1,5 мл новокаина. В зависимости от ширины ветви нижней челюсти общая глубина погружения иглы колеблется в пределах от 22 до 27 мм (рис. 9). При проведении обезболивания с левой стороны делают те же манипуляции, пальпацию переднего края ветви нижней челюсти и ретромолярной ямки выполняют также левой рукой.

В 1914 г. Фишер сконструировал названный позже его именем специальный шприц для зубоврачебной практики, превосходящий разработанный в 1906 г. в Германии шприц "Рекорд" (рис. 10). Позже он выступал с лекциями в Москве, Петербурге. Публикации Г. Фишера по научным основам, методам местной анестезии в полости рта и её осложнениям помещены в материалах I и II одонтологических съездов (1924, 1926).

Рис. 9. Мандибулярная анестезия по Фишеру.
(Ил. по М.Д. Дубову, 1969.)

Рис. 10. Шприц Фишера (Ил. по W. Hoffmann-Axthelm, 1985.)

ЗНАЧЕНИЕ ОТКРЫТИЯ НОВОКАИНА ДЛЯ РАЗВИТИЯ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ

Выгодные фармакологические свойства новокаина были поводом к осуществлению синтеза многих подобных по строению препаратов в течение нескольких десятилетий, однако все они не достигали распространения, подобного исходной субстанции. Это, очевидно, предвидел Генрих Браун, когда он в вышедших в 1924 г. своих мемуарах характеризовал получение новокаина как "решающее событие в хирургии", потому что без новокаина ме-

Рис. 11. Сергей Сергеевич Юдин (1891-1954). Внес большой вклад в совершенствование хирургических методов обезболивания

стная анестезия никогда не проводилась и она успешно заменяла наркоз приблизительно в половине хирургических операций.

А вот как отметил значение новокаина для хирургии заслуженный деятель науки, лауреат Сталинских премий, действительный член АМН СССР, почетный член Английского Королевского колледжа хирургов, Американской ассоциации хирургов, Французской академии наук С.С. Юдин (рис. 11): *"Не будет преувеличением, если сказать, что те поразительные успехи, которые сделала к настоящему времени местная анестезия, обусловлены не одними лишь стараниями таких виртуозов местной анестезии, как Braun, Haertel и Finsterer, но и наличием такого*

средства, как новокаин, позволивший названным авторам методически улучшать и развивать местную анестезию и довести её до того совершенства, которым приходится столько же удивляться, сколько восхищаться."

В первое десятилетие XX века благодаря образцовому сотрудничеству в области химии, индустрии и клинической медицины был заложен прочный фундамент современной местной анестезии, в том числе и при зубоврачебных вмешательствах (Hoffmann-Axthelm W., 1985).

До открытия лидокаина в 1943 г. Н. Лофгреном и Б. Лундквистом новокаин был эталоном для всех местных анестетиков, первым надёжным и предсказуемым синтезированным местно-анестезирующим средством (Столяренко П.Ю., 2001; Wilms H., 1997). Только с разработкой другой структуры анестетика амидного типа у новокаина появилась достойная альтернатива.

БИОГРАФИЯ АЛЬФРЕДА АЙНХОРНА

Альфред Айнхорн (рис. 12) родился 27 февраля 1856 г. в Гамбурге. Сын зажиточного бизнесмена. После ранней смерти родителей жил у родственников в Лейпциге. Там он получил начальное образование, изучал химию в университете и после достижения степени доктора наук по химии в университете Тюбингена (1880) работал у знаменитого Адольфа фон Байера в Мюнхене до 1885 г., когда его назначили преподавателем по химии (приват-доцентом) в политехникуме Дармштадта и немного позже – в сходном учреждении в г.Ахен. Несмотря на то, что его представили к званию

Рис. 12. Альфред Айнхорн

Королевского Прусского профессора, продвижения по службе не было. "Озлобленный, - как пишет в своей автобиографии его ученик, коллега, а затем и руководитель, Нобелевский лауреат (1915) Рихард Мартин Вильштеттер, - Айнхорн покинул Ахен в 1891 г., вернулся в лабораторию фон Байера и остался там до конца жизни в 1917 г." (Willstaetter R., 1944). Здесь он начал исследовать отношения химической структуры и физиологического эффекта, что в последующем привело к синтезу новокаина. Основные работы Айнхорна посвящены исследованию связи между строением и физиологическим действием органических веществ, вызывающих местную анестезию, а также химии алкалоидов (кокаин, эггонин, тропидин). В это время, более чем за 25 лет, он произвёл более 100 химических составов, некоторые из которых были включены в фармакопею. После завершения синтеза новокаина Айнхорн работал по другим проблемам органической химии, которая в начале XX столетия бурно развивалась.

Многих учеников и сотрудников он самоотверженно поддерживал в их работе. Другим показывал путь к новым идеям. Таким образом, например, Рихард Вильштеттер начал свое фундаментальное исследование кокаина в лаборатории Айнхорна, которое привело к формулировке структуры кокаина и его синтезу в 1897 г. (Willstaetter R., 1898). Айнхорн сам некоторое время изучал кокаин, но по причинам, упомянутым ранее, переключился на поиск синтетического заменителя кокаина, свободного от всех неблагоприятных побочных эффектов этого лекарственного средства. Поэтому открытие новокаина не было случайным. Это был результат интенсивного систематического поиска. Исследования проводились в очень маленьком помещении химического института Мюнхенского университета у А. фон Байера. Даже когда прежний сотрудник Айнхорна Рихард Вильштеттер стал ректором института как преемник Байера, Айнхорн продолжал довольно долго занимать эту более чем скромную лабораторию. Он не имел никаких должностей в университете, бескорыстно служил науке, помогал молодым учёным, содействуя им и поддерживая их исследования. Это было основным принципом его жизни. Подобно алхимикам, он стремился найти некий "философский камень". Но в отличие от их нереальных мечтаний Айнхорн нашёл то, что искал.

Однако в его жизни были не только одни удачи. В молодости, когда он начинал карьеру преподавателя университета, его "не заметили". Разочарование было так велико, что он оставил академическую карьеру, никогда больше не желая получить должность. Он даже пытался отговорить своего сотрудника Вильштеттера от его намерения стать университетским профессором. Профессиональная работа Айнхорна, научно насыщенная и практически успешная, становилась менее эффективной, потому что ему приходилось работать в тени двух самых великих химиков того времени. Его многообещающий сын, единственный наследник очень счастливого брака, умер в 1913 г. в возрасте 17 лет. После этого ужасного удара Айнхорн углубился в исследовательскую работу, ещё больше отдавая себя обучению и содействию молодым учёным, которые работали с ним. Когда его стали беспокоить тяжёлые брюшные недомогания, он не

прерывал свою работу до тех пор, пока серьёзное ухудшение состояния не вынудило его лечь на операционный стол. Операция на кишечнике не спасла ему жизнь. А. Айнхорн умер 24 марта 1917 г. в возрасте 61 года. Его ученик Эмиль Ульфельдер, с которым он работал по синтезу прокаина, в некрологе написал: *"Альфред Айнхорн жил только для науки; он всегда был добрым и преданным преподавателем и советчиком своих учеников и сотрудников. Подобно своему другу Паулю Эрлиху Альфред Айнхорн открыл новые пути в химиотерапии"* (Uhlfelder E., 1917a, 1917b). Через 40 лет Вольфганг Шнайдер в статье к 100-летию со дня рождения Айнхорна оценил значение этого учёного для химии такими словами: *"Уверен, что место Альфреда Айнхорна, определённо, среди выдающихся людей химической науки, которые работали вокруг него половину столетия назад"* (Schneider W., 1956).

ИЗ ИСТОРИИ ФИРМЫ "ХЁХСТ"

140 лет назад, в 1863 г. Карлом Майстером (Carl F.W. Meister), Ойгеном Луциусом (Eugen N. Lucius) и Людвигом Мюллером (Ludwig A. Mueller) была основана в городке Хёхст (Hoechst) на Майне⁵ фабрика по производству красителей из камнеугольной смолы. Бурно развивающаяся текстильная промышленность открывала огромный рынок сбыта этим новым, производимым без больших капиталовложений, красителям (рис. 13).

Химико-фармацевтическая промышленность первоначально наибольшее развитие получила в Германии не случайно. Этому способствовал в первую очередь быстрый прогресс во всех областях технического и прикладного естествознания. Во 2-й половине XIX века в органической и технической химии, биологии и в ряде отраслей физики немецкая наука заняла ведущие позиции. В этот период она характеризовалась не только созданием глубоких обобщающих теорий, но и интенсивной разработкой прикладных и технических дисциплин. Поэтому значение науки для развития страны было большим, чем в других раз-

⁵ Хёхст – средневековое селение в Германии.

Рис. 13. Фабричный городок Майстера, Луциуса и Брюнинга в селении Хёхст на Майне в 1869 г. Сегодня на этом месте стоят здания электростанции. (Ил. *Hoechst AG*. Предоставлена г-ном *Herbert Wilms*)

витых странах. Химические исследования в университетах и технических институтах получали материальную поддержку со стороны быстро растущей промышленности; такая поддержка была исключительным явлением для того времени. Возникновению и расширению производства фармацевтических препаратов способствовали также гигантское развитие химической промышленности, в частности, красильного производства и наличие квалифицированных специалистов. Кроме того, большое значение имели существенные запасы в стране каменного и бурого угля. Продукты сухой перегонки каменного угля являлись исходным материалом как для выпуска многочисленных красок (анилиновых, ализариновых, сернистых и др.), поражающих взор красотой, яркостью и разнообразием оттенков, так и для получения большого числа медикаментов (антифибрина, салициловой кислоты, аспирина, салола, фенацетина, антипирина, сальварсана и др.).

Одной из первых включилась в процесс производства лекарственных препаратов фирма "Байер", основанная немецким химиком в 1863 г. как фабрика по выпуску анилиновых красите-

лей. В 1888 г. решением правления фирмы был создан отдел фармацевтики. Такие знаменитые препараты, созданные специалистами фирмы "Байер" как фенацетин (первое искусственное жаропонижающее средство), снотворное сульфонал, аспирин, надолго заняли прочные позиции в лекарственном арсенале врачей и фармацевтов (Егоров В.А., Абдулманова Е.Л., 2002).

Вначале фирма "Хёхст" была чисто семейным предприятием. Соучредителем Ойгена Луциуса был коммерсант из Гамбурга Карл Фридрих Вильгельм Майстер, деверь жены Луциуса. В качестве третьего участника был Людвиг Аугуст Мюллер, дядя жен Майстера и Луциуса. Они познакомились раньше случайно, женившись на двух дочерях Франкфуртского художника Якоба Беккера (Jakob Becker). По идее Луциуса было организовано совместное предприятие. К трём упомянутым присоединился с 1865 г. в качестве технического директора молодой фирмы друг студенческих лет Луциуса – химик Адольф Брюнинг (Adolf Bruening), после выбывания Мюллера.

Выбор маленького городка Хёхст на Майне, расположенного в совершенно ещё аграрном герцогстве Нассау, для места новой фабрики на первый взгляд может удивлять. Никакой учредитель не имел непосредственной связи с этим местом. Лишь семья Луциуса периодически осуществляла коммерческие и личные контакты со здешним торговцем древесиной Бальтазаром Швайцером (Balthasar Schweitzer) который помог при закупке необходимой территории. Хёхст на Майне для Майстера и Луциуса давал три основных преимущества. Во-первых, близкое расположение от их места жительства во Франкфурте-на-Майне, в котором тогда ещё была очень враждебная атмосфера для индустрии и отсутствовала возможность организовывать химическую фабрику сразу. Во-вторых, выгодная аренда земли с большим потенциалом "дешёвых" рабочих рук. Однако основная причина крылась в замечательном положении селения Хёхст между Франкфуртом и Майнцем. Река Майн была не только путём сообщения для доставки и отправки многочисленных продуктов, но и давала очень важную для предприятия воду. Кроме того, с 1839 г. через Хёхст проходила железная дорога – тогда самое совершенное транспортное средство. Все эти преимущества поз-

же дополнил аэропорт во Франкфурте-на-Майне, и сегодня являющийся одним из важнейших центров мирового воздушного сообщения.

Вначале фирма развивалась с большими трудностями, в условиях жёсткой конкуренции с крупными немецкими химическими предприятиями. Это была одна маленькая фабрика. Первый производимый продукт, пурпурно-красный краситель фуксин, дал молодой компании среди соседей прозвище "Красная фабрика". В день производилось всего 5 килограммов фуксина. Несмотря на несколько значительных успехов в развитии и сбыте новых красителей с улучшенными свойствами в первые годы в конторских книгах писали красными чернилами до тех пор, пока прибыль не стала превосходить значительные инвестиции. Однако с самого начала были важны в развитии фабрики красителей в Хёхсте несколько факторов, которые становились гарантиями коммерческого успеха во всей истории фирмы: выдающиеся отдельные личности, в которых соединялись стремления исследователя и деловая хватка. Они высоко оценивали научное исследование, никогда не довольствовались достигнутым и направляли свой взгляд уже в первые годы на рынки сбыта всего мира, не ограничиваясь пределами региона.

Этот период в истории "Хёхст АГ" продолжался около 10 лет. Уже через несколько лет после основания появилась хорошая прибыль и маленькая фабрика, в которой в 1863 г. работали 5 рабочих, 1 химик и 1 конторский служащий, стала быстро расти. С 1869 по 1874 год фабрика из черты города Хёхст была перемещена на 1 км западнее. После получения прибылей учредители прилагали усилия не только на развитие предприятия, но и на социальные услуги для сотрудников (гигиена, питание, курортные сооружения, медицинское обслуживание, жилищное строительство).

До 80-х годов XIX столетия "Хёхст" оставалась фабрикой краски. Непрерывно расширялся ассортимент синтетических красителей, скоро также стали производить отдельные полуфабрикаты, которые раньше фабрикой покупались. Быстро изменялись структура и форма права предприятия. В 1880 г. из открытого торгового общества под названием "Фабрики красите-

лей, руководимые Майстером, Луциусом и Брюнингом", она превратилась в современное акционерное общество, акции которого с 1888 г. продавались также на бирже. Всё же учредители и их семьи сохраняли большинство капитала вплоть до основания в 1925 г. акционерного общества химиков "ИГ Фарбениндустри".

С 1881 г. на фабрике "Хёхст" производили неорганические кислоты. Наконец, в 1883 г. в качестве новых продуктов стали выпускать лекарственные средства. Уже одно из первых – *антипирин* против лихорадки и гриппоподобной инфекции – имело большой успех и обеспечило во всём мире славу лекарства от "Хёхст". Несмотря на то, что учёными выполнялись исследования, направленные на создание модификаций молекулярной формулы, производные антипирина (анальгин и др.) в настоящее время составляют около 50% от производства всех жаропонижающих и анальгетических средств. Из фабрики красок фирма стала химическим предприятием. Это было началом одного из блестящих периодов истории "Хёхст", который закончился только с внезапным началом в 1914 г. первой мировой войны.

Среди новых продуктов фирмы использовались первые органические пигменты, но самое большое значение имел технический синтез индиго, который был осуществлен после 20-летнего усиленного исследования. Немецкие производители краски с 90% мирового рынка практически имели монополию, "Хёхст" также экспортировала 88% своих красителей по всему миру. В области производства лекарств была аналогичная ситуация. Германия считалась "аптекой мира". Компания "Хёхст" уже давно заботилась о тесном сотрудничестве в своих научных исследованиях с университетами (Хофман З., 2003). Апогеем в области фармации стало сотрудничество перед первой мировой войной с лауреатами Нобелевской премии Робертом Кохом, Эмилем фон Берингом и Паулем Эрлихом, профессорами Альфредом Айнхорном, Генрихом Брауном, химиком Фридрихом Штольцем и другими учёными. Была создана собственная серо-бактериологическая станция (отделение). Ф. Штольц синтезировал первый в мире гормон *адреналин (супраренин)*, а с *сальварсана* П. Эрлиха, первого лекарственного средства для лечения сифи-

лиса, начиналась современная химиотерапия. Всё это привело к успехам во всём мире. "Хёхст" выходила за границы страны не только как экспортирующее предприятие. Уже в 1878 г. было открыто первое иностранное совместное производство в Москве, в 1883 г. создан филиал в Крайле, севернее Парижа, в 1908 г. – в порте Эллесмер около Манчестера. Не только сбыт продуктов, но и деятельность дочерних предприятий теперь получили международный характер.

В Германии основное предприятие "Хёхст" также выросло. В начале XX века заводы в Хёхсте производили до 8000 различных искусственных красок.

В 1900 г. началось сооружение завода около Аугсбурга, в 1904-1907 годы завязалось сотрудничество с другими предприятиями. Пятидесятилетний юбилей фирмы "Фабрики красителей Майстера, Луциуса и Брюнинга" в 1913 г. позволил предприятию оглянуться назад. В обороте было более 100 млн марок, только на основном производстве работали около 9000 сотрудников. Ничто казалось не может затормозить это бурное развитие. Смерть не достигшего 50-летнего возраста, динамичного генерального директора Густава Брюнинга ещё в этом году не была началом отхода семей учредителей от руководства предприятием. Хуже для ориентированной полностью на экспорт химической промышленности было внезапное начало первой мировой войны, которая превратила Европу в поле сражений и причинила самые тяжёлые убытки также развитию химической промышленности. Длительный период кризиса и убытков, прерываемый временным улучшением, закончился после второй мировой войны.

7 декабря 1951 г. АО "Заводы красителей Хёхст Майстера, Луциуса и Брюнинга" во Франкфурте-на-Майне становятся АО "Хёхст" [Hoechst Aktiengesellschaft (AG)]. В 50-60-е годы имел значение местный анестетик *хостакаин*, производное нирванина, который получил название в честь средневекового города Хёхст. Стартуя в трудных условиях послевоенного кризиса, опираясь на традиции в научных исследованиях, фирма "Хёхст" постепенно возрождалась и становилась международным объединением инновационных предприятий, контролирующих значи-

тельную долю рынка лекарственных препаратов. Такие лекарства, как баралгин и ультракаин, синтезированные и всесторонне исследованные в лабораториях "Хёхст", подтвердили высокую марку фирмы.

В 1997 г. формируется компания "АО Хёхст Мэрион Руссель" ("Hoechst Marion Roussel AG").

Тенденция к концентрации и глобализации в конце 90-х годов охватила многие предприятия мира. 15 декабря 1999 г. после предварительной договорённости произошло слияние двух всемирно известных концернов "Рон-Пуленк" ("Rhone-Poulenc", Франция) и фирмы "Хёхст АГ" (Германия) с образованием компании под названием "Авентис фарма" ("Aventis Pharma") со штаб-квартирой в Страсбурге. С основанием "Авентис фарма" фирма "Хёхст АГ" является теперь её подразделением и действует в качестве межхолдинговой компании.

Основные достижения фирмы "Хёхст"

- 1883 г. Синтез *антипирина* (Людвиг Кнорр), положивший начало эры синтетических анальгетиков.
- 1890 г. Производство *анестезина* (Эдуард Ритзерт).
- 1892 г. Получен *туберкулин* (Роберт Кох), учреждена серо-бактериологическая станция для производства этого препарата.
- 1894 г. Создание противодифтерийной сыворотки (Эмиль фон Беринг) – первый шаг к получению вакцин и массовой вакцинации.
- 1901 г. Первая Нобелевская премия в области медицины за работы по серотерапии (Эмиль фон Беринг).
- 1904 г. Синтез *прокаина* (Альфред Айнхорн), синтез *супраренина* (Фридрих Штольц).
- 1906 г. Производство и выпуск на мировой рынок *новокаина*.
- 1923 г. Начало производства *инсулина*.
- 1928 г. Начало производства *закиси азота*.
- 1931 г. Синтезирован из прокаина *тетракаин*.

- 1953 г. Синтез местного анестетика *хостакаина* (Эрхард).
- 1955 г. Выпуск на мировой рынок *баралгина*.
- 1969 г. Синтез *артикаина* (Г. Рушинг и сотр.), до 1984 г. препарат назывался *картикаином*.
- 1972 г. Артикаин зарегистрирован как местный анестетик.
- 1976 г. Начало производства *ультракаина*.
- 1980 г. Создание первого антибиотика цефалоспоринового ряда.

ОТ НОВОКАИНА К УЛЬТРАКАИНУ

Несмотря на то, что новокаин был лучше кокаина в отношении токсичности и многие годы оставался незаменимым местным анестетиком, этот препарат всё же обладал рядом нежелательных свойств, связанных с коротким действием, системной токсичностью (Малрой М., 2003). С годами возрастало количество аллергических осложнений и появилась потребность в более эффективных препаратах. Второй период развития средств для местной анестезии приходится на время между 1930 и 1960 годами и связан со Швецией, где были получены местные анестетики с амидной связью, первым и типичным представителем которых явился *лидокаин*, синтезированный химиками Нильсом Лофгреном (Nils Löfgren) и Бенгтом Люндквистом (Bengt Lundqvist) в 1943 г. (Столяренко П.Ю., 2001). Аминоамиды были химически более устойчивыми и обладали меньшим аллергогенным потенциалом, чем эфиры. Лидокаин являлся эталонным местным анестетиком в 50-80-е годы прошлого столетия. В дальнейшем на основе этой структуры были созданы различные препараты, которые обладали большей длительностью и расширенным спектром действия. В 1957 г. группой учёных, выходцев из Швеции, под руководством А.Ф. Экенштама (Ekenstam A.F.) в США был синтезирован *метивакаин* (Bezenberger, Stellmach), тот же Экенштам через полтора года получил *бупивакаин*. 1961 год ознаменовался повторным успехом Н. Лофгрена и фирмы "Астра" – синтезом *прилокаина*.

В 1969 г. в лабораториях компании "Хёхст АГ" (Германия) химик Г. Рушинг (H. Rusching) и сотрудники создали *артикаин*, разрешённый к применению в качестве местного инъекционного анестетика в 1972 г. и зарегистрированный под названием *ультракаин*. В том же году на конференции в Ландау были доложены первые результаты его применения. Артикаин имеет амидную структуру, сходную с другими местными обезболивающими средствами, но его молекулярное строение отличается присутствием тиофенового кольца, вместо бензольного (новокаин) и ксилидинового (лидокаин, мепивакаин). Первая публикация, способствовавшая внедрению препарата в стоматологическую практику, была сделана в 1974 году Р. Мушавек и Р. Риппелом (Muschaweck R., Rippel R.), правда в то время он назывался *картикаином*. В стоматологию ультракаин вошёл в 1976 г. (Германия, Швеция). В России он разрешён с 1990 г. Ультракаин прошёл длительные испытания, прежде чем был предложен врачам для использования. Основные исследования артикаиновых анестетиков осуществлены с применением ультракаина (Schulze-Husmann M., 1974; Wörner H., Mayer R., 1976; Wilms H., 1997). На сегодня именно этот препарат можно рассматривать как эталон в местной анестезии, который завоевал доверие врачей. Достаточно сказать, что, по данным Райнера Рана, с 1975 по 1999 год в мире произведено 775 млн ампул артикаина (Rahn R., Ball B., 2001).

В конце XX столетия во всём мире произошёл определённый прогресс в разработке местных анестетиков, в основном были получены анестетики длительного действия, но более токсичные. После артикаина Бертилем Такманом (Bertil H. Takman) в Швеции был синтезирован *этидокаин* (1971), Гансом Эверсом (Hans Evers) и Фредриком Бробергом (Fredrik Broberg) - *крем EMLA* для обезболивания кожных покровов (1973), в 1996 г. начато клиническое применение нового амидного местного анестетика длительного действия *наропина* (*ропивакаина*), разработанного фирмой "AstraZeneca".

Для стоматологов ультракаин сегодня является препаратом, наиболее оптимальным по соотношению эффективности и токсичности, скорости наступления и широте терапевтического

действия, хорошей совместимости, с применением которого могут лечиться пациенты группы риска с сопутствующей соматической патологией и пожилого возраста, дети, беременные (Столяренко П.Ю., Кравченко В.В., 2000; Зорян Е.В. с соавт., 2003; Rahn R., Ball B., 2001). Наиболее высокая степень диффузии в тканях позволяет расширить возможности инфильтрационной анестезии на верхней и нижней челюстях и уменьшить показания к проводниковой. Это не только упрощает методику обезболивания, но и снижает вероятность потенциальных осложнений проводникового блока. Низкая токсичность артикаина даёт возможность использовать его 4% раствор, имеющий высокую анестетическую активность. Использование низких концентраций адреналина (1: 200 тыс.) позволяет почти полностью снять вопрос о противопоказаниях к использованию вазоконстриктора в составе местно-анестезирующего раствора у пациентов группы риска.

СТРАНИЦЫ ИЗ БИОГРАФИЙ УЧЁНЫХ, ВНЁСШИХ ВКЛАД В ОТКРЫТИЕ И ИЗУЧЕНИЕ НОВОКАИНА

АЛЬБЕРТ НИМАНН

Альберт Ниманн (Albert Niemann, 1834-1861) – родился в г. Госляр (Германия) в семье директора местной школы. Летом 1852 г. он поступил в Гёттингенский университет на отделение технологии лекарственных форм философского факультета. А. Ниманну читал лекции профессор Фридрих Вёлер. В 1858 г. он успешно сдал экзамен на фармацевта и стал работать в лаборатории Гёттингенского университета у профессора Ф. Вёлера. Перед молодым учёным была поставлена задача провести два исследования:

1. Осуществить химическую реакцию хлорида серы (S_2Cl_2) с этиленом (C_2H_4).
2. Определить химический состав листьев коки.

В результате реакции А. Ниманн получил горчичный газ (иприт) – соединение, не известное во время исследования. Горчич-

ный газ позже использовался в качестве химического оружия во время первой мировой войны. Впервые это вещество было применено 13 июля 1917 г. германскими войсками против англо-французской коалиции, вблизи г. Ипр (Бельгия).

Альберт Ниманн, вдыхая иприт, во время ранних экспериментов, по-видимому, отравился (Riedl Th., 1989). Токсический эффект горчичного газа тогда не был известен и поэтому при получении и исследовании этого вещества никаких защитных мер не проводилось. Будучи уже отравленным, он успешно провёл исследование листьев коки. В 1859 г. А. Ниманну удалось выделить в чистом виде алкалоид, которому он дал название "**кока-ин**" – вещество **внутри** растения **кока** (по-немецки: "**cocain**"). Структурная формула соли кокаина, которую он установил в 1860 г. ($C_{16}H_{20}NO_4$), не была точной (Braun H., 1905; Killian H., 1972). Это доказал в той же лаборатории Вильгельм Лоссен (Lossen W., 1862).

Ниманн отмечал специфическое онемение языка после контакта с кокаином. Это наблюдение он упомянул в своей диссертации "О новом органическом основании, содержащемся в листьях коки" (Niemann A., 1860).

Он был представлен к степени доктора химии. Ниманн вскоре умер от токсической пневмонии в возрасте 26 лет, так и не завершив перспективную научную работу. Он стал жертвой своего научного исследования и, вероятно, его смерть – первый фатальный случай отравления человека ипритом.

ВАСИЛИЙ (БАЗИЛЬ) фон АНРЕП

Василий Константинович Анреп (1852-1927, рис. 14) родился в Лифляндской губернии, около С.-Петербурга 29 сентября (11 октября) 1852 г. в небольшой дворянской семье. Его отец, Константин Иосифович фон Анреп (1819-1852), был офицером на Российском флоте. Мать, Юлия Озерская, - дочь генерала. После обучения в гимназии Екатеринослава в 1870 г. В.К. Анреп возвратился в Петербург и поступил на юридический факультет университета. В январе 1871 г. В.К. Анреп перевёлся в Медико-хирургическую академию, которую окончил в 1876 г. с

Рис. 14. Василий (Базиль)
фон Анреп

серебряной медалью. Сразу после выпуска молодой военный врач был командирован на театр военных действий с Турцией в качестве младшего ординатора. По окончании русско-турецкой войны В.К. Анреп вышел в отставку и в 1878 г. уехал в Германию для совершенствования медицинских знаний. В течение двух с лишним лет он изучал фармакологию и физиологию в университетах Вюрцбурга, Эрлангена, а также в Лейпциге – в Физиологическом институте у Карла Людвига. Этот период был очень продуктивен для молодого учёного – он опубликовал в немецких науч-

ных журналах 14 работ по материалам своих экспериментальных исследований, в том числе и статью "О физиологическом действии кокаина", в которой впервые описал его местное анестезирующее действие ⁶.

После возвращения из Германии в Петербург В.К. Анреп завершил работу над докторской диссертацией на кафедре физиологии Военно-медицинской академии у профессора И.Р. Тарханова и защитил её 19 декабря 1881 г. 15 мая 1882 г. его избрали приват-доцентом по фармакологии в ВМА, но через 2 месяца откомандировали в Финляндию врачом 90-го Онежского пехотного полка. Не желая прекращать свои научные исследования, он в октябре того же года снова вышел в отставку и к военной службе больше не возвращался. В 1882 г. Анреп женился на Прасковье Зацепиной (1857-1918), вдове санкт-петербургского адвоката, и имел двух сыновей – Бориса (1885-1969) и Глеба (1890-1955). Борис стал известным художником-мозаични-

⁶ Подробнее о значении этой статьи В.К. Анрепа для развития местной анестезии и медицины вообще см. работу Столяренко П.Ю., Федяев И.М., Столяренко Т.И. "Малоизвестные страницы из истории местной анестезии" в журнале "Маэстро стоматологии". – 2003. - № 2(11). - С. 99-106.

ком, после эмиграции проживал в Лондоне и Париже. Глеб был видным физиологом, проводил исследования в Санкт-Петербурге с И.П. Павловым, в Лондоне и Кембридже с Эрнестом Старлингом и, наконец, в Каире заведовал кафедрой физиологии в университете. В семье В.К. Анрепа также воспитывались дети от первого брака Прасковьи - Владимир и Эраст (Yentis S.M., Vlassakov K.V., 1999).

С мая 1884 по 1887 год В.К. Анреп работал доцентом на кафедре судебной медицины в Харьковском университете. С 1887 по 1890 год он возглавлял кафедру физиологии в Еленинском клиническом институте, в 1889 г. - оргкомитет по подготовке к открытию Института экспериментальной медицины. В 1895 г. В.К. Анрепа назначили директором первого в России Женского медицинского института (сейчас Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова), где он работал до 1899 г. В дальнейшем Анреп уже больше не возвращался к педагогической и научно-исследовательской работе, а занимался административной деятельностью. С октября 1902 г. он являлся директором Медицинского департамента, с 1904 г. – главным врачебным инспектором при Министерстве внутренних дел, в 1907-1912 годы – депутатом III Государственной думы. В 1921 г. Анреп эмигрировал в Англию, а потом во Францию (Дедюлин В.И., 1998).

Умер В.К. Анреп 1 октября 1927 г. в Париже, не дожив несколько дней до своего 75-летия.

КАРЛ КОЛЛЕР

Карл Коллер (1857-1944, рис. 15) родился 3 декабря 1857 г. в небольшом городке Южной Чехии Шюттенхофен (Сушице). Чехия в то время входила в состав Австро-Венгрии. После смерти матери семья переехала в Вену. Здесь Карл получил основное образование у иезуитских священников. После окончания Академической гимназии Коллер поступил в Венский университет на факультет права, однако в 1876 г. перешёл на медицинский. После окончания университета в период работы интерном в Венской общей больнице К. Коллер жил на одном этаже с

Рис. 15. Карл Коллер. (Ил. из *Bulletin of Anesthesia History*. - 2002. - Vol. 20. - № 1. - Р. 6.)

Зигмундом Фройдом, бывшим тогда также интерном. З. Фройд предложил ему сотрудничать в исследовании физиологического действия кокаина, так как верил, что этот алкалоид мог бы использоваться в лечении морфинной наркомании и психиатрической патологии (Recheigl M., 2000). Свойства кокаина для анестезии кожи и слизистой оболочки были в то время уже известны Коллеру из работы В.К. Анрепа (1879) и учебника фармакологии

Нотнагеля и Россбаха (1880), в котором приводились результаты исследования Анрепа (Koller-Becker H., 1963). После экспериментов на животных Коллер применил кокаин в 1884 г. для поверхностного обезболивания в офтальмологической практике, а после доклада Джозефа Бреттауэра по его материалам на Конгрессе офтальмологов (15 сентября 1884 г.) в Хайдельберге местная анестезия кокаином привлекла внимание врачей во всём мире.

Несмотря на блистательный успех Коллера его не приняли работать ассистентом в офтальмологическую клинику Венского университета из-за вспыльчивого, бескомпромиссного характера, дуэли с доктором Фридрихом Циннером и господствующего тогда в Вене антисемитизма. Покинув Вену, Коллер два года работал ассистентом в глазной клинике г. Утрехт в Голландии, а в мае 1888 г. эмигрировал в США. В Нью-Йорке в течение 56 лет был оперирующим офтальмологом и состоял в руководстве больницы "Mount Sinai". Опубликовал ряд замечательных статей по разделам офтальмологии, патологии, физиологии и др. Имел очень широкие интересы, от физики и астрономии до путешествий и полярных экспедиций, но с особенным удовлетворением рассуждал о неразрешённых проблемах во всевозможных областях человеческих знаний.

Карл Коллер умер 21 марта 1944 г. в возрасте 87 лет в Нью-Йорке.

УИЛЬЯМ ХОЛСТЕД

Уильям Стеварт Холстед (William Stevart Halsted, 1852-1922, рис. 16) – знаменитый американский хирург и один из пионеров местной анестезии. Родился в 1852 г. в Нью-Йорке. Доктор медицины с 1877 г. Практическую деятельность начал в Нью-Йорке. С 1878 по 1880 год путешествовал по Европе, где познакомился со многими выдающимися хирургами. Стажировался в Германии у профессора Вюрцбургского университета Эрнста фон Бергмана. В это время там проводил свои исследования кокаина русский врач В.К. Анреп.

Холстед понял существенные различия и преимущества немецкой системы медицинского образования над американской, в которой большинство хирургов в то время обучалось самостоятельно. Восхищённый эффективностью немецкой системы, он позже внедрил эту хирургическую программу подготовки специалистов в университете Джона Хопкинса, который стал моделью для улучшения системы обучения в Америке. Его концепция университетского образования действует и сегодня.

После двух лет пребывания за границей Холстед возвратился в Нью-Йорк и активно включился в научную работу. В 1884 г. он впервые описал введение кокаина для обезболивания чувствительного нервного ствола около нижней челюсти, считается основоположником проводниковой анестезии⁷. В 1885 г. после

Рис. 16. Уильям Холстед

⁷ Спор о приоритете в применении проводниковой (регионарной) анестезии между Холстедом и Корнингом (Corning J.L.) был решён в 1922 г. Американской ассоциацией стоматологов в пользу Холстеда (Sydow F.W., 1987). Предполагалось, что Корнинг проводил первую спинно-мозговую анестезию, но нет никакого доказательства этого случая. Фактически первую спинно-мозговую анестезию выполнил немецкий хирург Август Бир 16 августа 1898 г. во время операции 34-летнему пациенту, введя 15 мг кокаина.

многократного экспериментирования на себе и практического использования данного обезболивания во время 1000 малых операций, он представил свой метод проводниковой анестезии кокаином. Этот метод расширил показания к местной анестезии не только в зубоврачебной практике, но и в различных областях хирургии. К сожалению, Холстед, как и многие врачи и фармацевты того времени, пристрастился к употреблению этого наркотика. Когда Холстед изучал анестезирующие свойства кокаина, он стал, наверное, первым американцем, попавшим в зависимость от кокаина. В это время он опубликовал статью в "Нью-Йоркском медицинском журнале", которая начиналась так: *"Несмотря на то, что можно это объяснить по-разному, хотя и в растерянности относительно возможных непониманий того, почему современные госпитали и притоны многие с определённым недоверием не выразили почти никакой заинтересованности в таком деле, как местная анестезия, и с полной уверенностью я при данных обстоятельствах не думаю, что стоит пытаться защищать репутацию хирургии вместо того, чтобы постараться привлечь на свою сторону других, и это побудило меня несколько месяцев тому назад написать на эту тему большую часть чего-то вроде исчерпывающей статьи, закончить которую мне помешало плохое здоровье."*

Из этой выдержки видно, что на стиль написания Холстедом статьи, несомненно, влиял кокаин. Страшно подумать, как же этот хирург вообще оперировал!? Два года было потрачено на борьбу с постоянной потребностью в приёме этого вещества. Хотя Холстед в значительной степени восстановил контроль над своим пагубным пристрастием и был способен продолжать работать хирургом, влечение к кокаину, а позже к морфию и алкоголю оставалось "на заднем плане оставшейся части его жизни".

В 1886 г. он переехал в Балтимор, стал первым профессором хирургии в госпитале Джона Хопкинса, где совместно с сэром Уильямом Ослером, Харвеем Кушингом и другими учёными внёс большой вклад в развитие этого учреждения. Ослер был первым главным врачом, начал создавать систему медицинских клиник и был любимым преподавателем у студентов, занимающихся у постели больного как в учебной комнате. Там Холстед

совершенствовал и разработал различные методы хирургических операций. В преподавании он подчёркивал связь между хирургией и физиологией. Предложил щадящую обработку тканей, использование внутрикожного шва и полное закрытие ран во всех возможных случаях. Холстед был ярым сторонником асептической техники, причём стал им случайно, после почти анекдотического случая. Главная хирургическая медсестра Каролин Хэмптон (Carolyn Hampton) жаловалась на повышенную чувствительность к дезинфицирующим средствам, которыми обрабатывались руки перед проведением операций. Холстед попросил компанию "Goodyear", производящую резиновые изделия, сделать для неё несколько подходящих перчаток. Каролин, по-видимому, была довольна, поскольку в июне 1890 г. она вышла за него замуж. Было замечено, что летальность пациентов из-за послеоперационных инфекционных осложнений значительно снизилась. С тех пор в клинике Холстеда, а затем и во всех хирургических учреждениях стали использовать резиновые стерилизуемые перчатки.

В 1889 г. Холстед описал радикальную мастэктомию. Эта операция была "золотым стандартом" до относительно недавнего времени. В 1890 г. он разработал методику операции по устранению грыжи, в 1891 г. сделал первую успешную перевязку подключичной артерии и впервые осуществил удаление подключичной аневризмы, в 1892 г. стал профессором хирургии в медицинской школе Джона Хопкинса, в 1905 г. предложил методы частичной и полной окклюзии артерий при помощи металлических полос (лент) для тренировки сосудов. Кроме того, он демонстрировал аутотрансплантацию парашитовидной железы у собаки и развивал технику операций на жёлчных протоках и анастомоза желудочно-кишечного тракта.

В конце XIX века Уильям Холстед прооперировал свою мать, которая позже скончалась от осложнений в результате желчно-каменной болезни. Он умер в 1922 г. от той же болезни после трёх неудачных операций, проведённых его учениками в госпитале Джона Хопкинса. При вскрытии у него был обнаружен большой камень в ампуле жёлчного пузыря.

РУДОЛЬФ БУХГЕЙМ

Рудольф Рихард Бухгейм (Buchheim Rudolf Richard, 1820-1879, рис. 17) – немецкий врач и химик, один из основоположников экспериментальной фармакологии. Родился 1 марта 1820 г. в г. Баутцен (Bautzen). С 1838 г. он обучался в Дрезденской Медико-хирургической академии, с 1841 г. – в Лейпцигском уни-

Рис. 17. Рудольф Бухгейм

верситете. С 1841 г. Бухгейм принял на себя редакцию "Pharmaceutisches Centralblatt". В 1845 г. он стал доктором медицины в Лейпциге.

В 1847 г. он был приглашён в Россию и стал профессором фармакологии, диететики и истории медицины Дерптского (ныне Тартуского) университета, а с 1867 г. – ординарным профессором фармакологии и фармации Гессенского университета (Германия) и директором фармакологического института. В Дерпте Бухгейм основал первую в мире лабораторию (1860), в которой проводились экспериментальные фармакологические

исследования и создал научную школу фармакологов. Бухгейм и его ученики выполнили множество работ, способствующих возникновению новых представлений о влиянии различных лекарств на организм.

Бухгейму принадлежит примечательное для его времени руководство по фармакологии, переведённое на русский язык (СПб., 1859; Киев, 1880). Важное значение имела предложенная Бухгеймом система распределения научного и учебного материала частной фармакологии, носящая его имя. В этой системе объединены в группы лекарственные вещества, сходные как в химическом, так и в фармакологическом отношении, а отдельные группы названы по наименованию наиболее типичного представителя. Заслугой Бухгейма является учреждение фармакологических институтов, давших возможность экспериментального изучения фармакологии.

Умер Р. Бухгейм 25 декабря 1879 г. в Гессене.

ГЕНРИХ БРАУН

Браун Генрих (Braun Heinrich, 1862-1934, рис. 18) – выдающийся немецкий хирург. Родился 1 января 1862 г. в г. Равич (Rawicz). После обучения в школе Красного Креста и гимназии в Дрездене медицинское образование продолжил в Страсбурге, Грайфсвальде и Лейпциге. Совершенствовался по хирургии в клинике Рихарда Фолькмана (Richard Volkmann, 1830-1889) в Галле. В 1887 г. получил степень доктора медицины. В 1891 г. в Лейпциге открыл маленькую частную клинику. В 1899 г. он стал главным врачом нового Лейпцигского "Дома сестры милосердия евангельской общины", а в 1905 г. – профессором хирургии университета в Лейпциге. С 9 января 1906 г. возглавлял одну из самых крупных больниц Германии – в г. Цвиккау.

Рис. 18. Генрих Браун

Браун является одним из наиболее признанных научных авторитетов Германии. Среди его заслуг на первом месте стоит разработка местной анестезии: внедрил в клиническую практику адреналин (1903) и новокаин (1905), апробировал много других местных анестетиков. В 1905 г. впервые в мире Браун издал учебник "Местная анестезия, ее основные научные положения и практическое применение"; второе издание было напечатано в 1907 г. Шесть переизданий в последующие 26 лет свидетельствовали о значении местной анестезии в немецких клиниках. К 1930 г. более 50% всех операций там выполнялось под местной анестезией. В обширном руководстве, посвящённом научным основам и практическому применению местного обезболивания (1919), Браун изложил существо местной анестезии и описал ряд оригинальных методов, среди которых большое признание у стоматологов получили

внутри- и внеротовая блокада ветвей тройничного нерва, а у хирургов – анестезия солнечного сплетения. Вместе с Биром (A. Bier) и Кюммелем (H. Kuemmell) Браун выпустил руководство по оперативной хирургии "Chirurgische Operationslehre". Известны также работы Брауна по вопросам военно-полевой хирургии, среди которых особенно интересны наблюдения над от-

Рис. 19. Ингалятор Брауна (1901). (Ил. по J. Wawersik, 1991.)

Рис. 20. Металлический шприц Брауна. (Ил. по С.С. Гирголав, 1936.)

крытым лечением огнестрельных ран. Он предложил также применять шину для иммобилизации нижних конечностей, сконструировал наркозный аппарат, позволяющий дозированно вводить ингаляционную смесь хлороформа и эфира (1901), металлический шприц для местной анестезии (рис. 19, 20).

В 1913 г. с разрешения правительства по собственному плану Браун начинает строительство новой больницы в Цвиккау. Завершена работа была в 1925 г. Эта больница являлась одной из лучших в Германии того времени. В 1926 г. Браун стал Почетным гражданином г. Цвиккау. 28 октября 1934 г. его больница стала официально называться "Heinrich-Braun-Krankenhaus".

Умер Г. Браун 26 апреля 1934 г. в Юберлингене на Боденском озере.

РИХАРД ВИЛЬШТЕТТЕР

Немецкий химик Рихард Мартин Вильштеттер (рис. 21) родился 13 августа 1872 г. в Карлсруэ (Karlsruhe). Он был вторым сыном купца Макса Вильштеттера и Софии Ульман. Детство и первые годы учебы Рихард провёл в родном городе. В 1883 г. его отец потерпел ряд неудач и эмигрировал в Америку, где организовал известную во всём мире фирму по производству и торговле тканями.

Чтобы обеспечить правильное воспитание детей, мать переселилась в Нюрнберг к своему отцу, тоже купцу. В гимназии Рихард увлекался минерологией, биологией, медициной, собирал минералы, монеты, марки. Он обладал литературным даром, писал стихи. Перед окончанием гимназии Рихард заболел дифтеритом и в течение года был парализован, но молодость победила, он выздоровел и в 1889 г. с успехом окончил гимназию. В сле-

Рис. 21. Рихард Вильштеттер

дующем году он стал студентом Высшей политехнической школы в Мюнхене. В 1892 г. Рихард перешёл в университет и начал учиться и работать в лаборатории профессора Адольфа фон Байера, под руководством которого провёл первую научную работу. По рекомендации Байера Вильштеттер перешёл в лабораторию Альфреда Айнхорна, где сконцентрировал свои исследования на алкалоидах, а также работал над структурой кокаина и связанных с ним соединений. Научная деятельность Вильштеттера характеризовалась сочетанием тщательных экспериментальных исследований с теоретической интуицией. Изучение группы тропана было начато под влиянием Альфреда Айнхорна, которому Вильштеттер посвятил свою докторскую диссертацию. Эти исследования в 1897 г. привели к синтезу кокаина. В 1894 г. он получил докторскую степень по химии, два года спустя стал приват-доцентом, а в 1902 г. был назначен экстраординарным профессором. Курс, который он должен был читать, включал в себя большой раздел о красителях. Чтобы улучшить свою подготовку молодой профессор провёл много времени на заводах "BASF" в Леверкузене. Параллельно с практическими и техническими вопросами он ознакомился с проблемами крашения, красок и цвета. Наряду с исследованиями хинонов Вильштеттер продолжал изучать тропановые алкалоиды – кокаин, атропин и другие, работал над экстрагированием и очисткой хлорофилла.

В 1905 г. Вильштеттер был избран ординарным профессором общей химии Политехникума в Цюрихе, где исследовал структуру хлорофилла. В период с 1907 по 1910 год он впервые выделил (совместно с А. Штолем) кристаллический хлорофилл и установил его химическую формулу и структуру отдельных ферментов. Затем Вильштеттера назначили директором Института императора Вильгельма в Берлин-Далеме (с 1915 г.), а с 1916 г. он стал преемником Байера в Мюнхене.

Во время первой мировой войны Вильштеттер и Ф. Габер работали противогаз. В 1915 г. Вильштеттеру присудили Нобелевскую премию по химии за исследования растительных пигментов и установление формулы хлорофилла. Из-за войны премию вручили лишь в 1920 г. вместе с М. Планком, Ф. Габером и

М. фон Лауэ. В 1918 г. Вильштеттер стал профессором Мюнхенского университета. Главным направлением исследований этого периода были энзимы. В 1925 г. он был вынужден покинуть университет, уйти на пенсию и переехать на дачу на окраине Мюнхена. Семь комнат были заняты библиотекой, остальные – картинной галереей: по стенам висели десятки оригинальных полотен французских, итальянских и немецких художников.

В 1938 г. гестаповцы пытались арестовать Вильштеттера, но ему удалось скрыться. Из-за расистских законов нацизма Вильштеттер вынужден был эмигрировать в Швейцарию (Локарно-Музальто), где умер 3 августа 1942 г.

ЭРНСТ ФУРНО

Эрнст Фурно (Ernest Fourneau, 1872-1949, рис. 22) – французский химик, член Французской медицинской академии (с 1919 г.). Родился 4 октября 1872 г. в Биаррице. В 1898 г. окончил Высшую фармацевтическую школу в Париже. С 1899 г. в течение трёх лет совершенствовал образование в Германии в Хайдельбергском, Фрайбургском, Эрлангенском университетах (исследовал химические свойства аминокислот и барбитуратов) и в Мюнхенском университете (изучал свойства хлорофилла). После возвращения во Францию предпринимал активные меры по созданию национальной фармацевтической промышленности. С 1903 по 1910 год он являлся директором лаборатории на фармацевтическом заводе в Иври-сюр-Сен, с 1911 по 1946 год работал в Пастеровском институте в Париже. До 1942 г. руководил лабораторией фармацевтической химии.

Основные научные работы относятся к фармацевтической химии. На основе этиленоксида в

Рис. 22. Эрнст Фурно

1903-1904 гг. он получил местно-анестезирующее средство сто-ваин. Фурно изучал аминспирты, *м*-ацетиламино-*а*-оксифенил-мышьяковую кислоту и её изомеры, алкалоиды (эфедрин), эфиры глицерина. Предложил методы выделения и количественного анализа висмута. Ввёл в лечение сульфаниламиды. Исследовал стереохимию соединений мышьяка, действие антигистаминных препаратов. Синтезировал первый эффективный препарат против болезни бери-бери – "фурно-309". Работы Фурно способствовали установлению фундаментальных законов химиотерапии.

Умер Э. Фурно 5 августа 1949 г. в Париже.

ХРОНОЛОГИЯ

- 1860 г.** Альберт Ниманн из листьев южно-американского растения *Erythroxylon Coca* получил алкалоид, которому дал название *кокаин*.
- 1862 г.** Вильгельм Лоссен уточнил химическую формулу кокаина.
- 1879 г.** Василий Константинович Анреп на основании экспериментально-клинического изучения физиологических и фармакологических свойств кокаина впервые описал его местно-анестезирующее действие.
- 1883 г.** На заводе красителей "Хёхст" синтезирован *антипирин*.
- 1884 г.** Карл Коллер испытал кокаин в качестве поверхностного местного анестетика при операциях в офтальмологической практике.
15 сентября на XVI Конгрессе офтальмологов в Хайдельберге по материалам Коллера с докладом об обезболивании кокаином выступил его коллега Джозеф Бреттауер.
20 октября зубной врач из Нью-Йорка З.М. Хоуе сообщил об эффекте анестезии кариозной полости зуба 2% раствором кокаина.
Ноябрь. Зубной врач из Мильвуке Дж. Кермитчел использовал поверхностную анестезию кокаином при вскрытии подслизистого абсцесса и припасовке коронки.
Хирург Уильям Стеварт Холстед впервые применил внутритротовую проводниковую анестезию кокаином у нижнечелюстного отверстия, а совместно с хирургом Ричардом Холлом путём параневральной инъекции обезболит всю конечность.
26 ноября зубной врач Чарльз Нэш после анестезии кокаином у подглазничного отверстия безболезненно лечил верхний центральный резец хирургу Ричарду Холлу.
1 декабря Ричард Холл описал в "Нью-Йоркском медицинском журнале" клинику и технику предложенной Холстедом так называемой "мандибулярной" анестезии.

- 1885 г.** В январе зубной врач Эдвард Раймонд сделал сообщение на одонтологическом обществе о лечении зубов под проводниковой анестезией по методу Холстеда. Уильям Стеварт Холстед опубликовал результаты применения проводниковой анестезии кокаином при малых операциях. Хирург Генри Дж. Гарригук в "Нью-Йоркском медицинском журнале" описал отрицательные результаты местной анестезии кокаином.
- 1890 г.** Эдуард Ритзерт получил этиловый эфир пара-аминобензойной кислоты, который стал производиться на заводе красителей "Хёхст" на Майне под названием *анестезин*.
- 1891 г.** Гизел из яванской разновидности тропического растения *Erythroxylon Coca* получил алкалоид *тропакокаин*, обладающий местно-анестезирующим действием.
- 1892 г.** Альфред Айнхорн начал поиск нового местного анестетика, заменителя кокаина.
- 1896 г.** Химическая фирма Э. Шеринг стала выпускать местные анестетики *эйкаин А* и *эйкаин В*.
- 1897 г.** Профессор А. Айнхорн синтезировал *ортоформ*, который фармакологом доктором Робертом Хайнцем испытан в качестве болеутоляющей присыпки. Рихард Вильштеттер синтезировал кокаин.
- 1898 г.** Профессор А. Айнхорн синтезировал местный анестетик *нирванин*. Р. Вильштеттер опубликовал результаты своих исследований по синтезу кокаина.
- 1900 г.** 28 февраля профессор А. Айнхорн опубликовал в журнале "Анналы химии Либиха" статью "О новом лекарстве", послужившую большим шагом к открытию *прокаина*.

- 1901 г.** Джокичи Такаmine и Томас Олдрич, по результатам независимых исследований, сообщили о получении из надпочечников животных гормона *адреналина*.
- 1903 г.** Эрнст Фурно синтезировал местный анестетик *стоваин*. Ритзерт и Эпштейн получили соединение анестезина, которое стало выпускаться в качестве местного анестетика под названием *субкутин*.
Генрих Браун опубликовал в немецком журнале "Архив клинической хирургии" результаты своих клинических испытаний добавления адреналина к местным анестетикам.
- 1904 г.** Фридрих Штольц в лаборатории "Хёхст" синтезировал адреналин, выпускаемый под названием *супраренин*.
Альфред Айнхорн синтезировал *прокаин* и получил патент.
- 1905 г.** Феликс Хофман получил местный анестетик *алипин*.
Генрих Браун провёл сравнительные клинические испытания *новокаина*, *стоваина* и *алипина*, издал монографию "Местная анестезия, её основные научные положения и практическое применение".
- 1906 г.** С января фабрикой красителей "Хёхст" на Майне начат выпуск на мировой рынок *новокаина*.
В Германии разработан шприц "Рекорд".
- 1914 г.** Гвидо Фишер сконструировал специальный шприц для зубоврачебной практики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

Анреп В.К. Кокаин как средство местно-анестезирующее // Врач. – 1884. – Т. 5. - № 46. – С. 773-774.

Егоров В.А., Абдулманова Е.Л. История фармации: Учебное пособие для студентов фармацевтических вузов. – Самара: ГП "Перспектива"; СамГМУ, 2002. – 320 с.

Дедюлин В.И. Профессор В.К. Анреп (1852-1927 гг.) – страницы биографии // Проблемы социальной гигиены и истории медицины. – 1998. – № 4. – С. 54-56.

Зорян Е.В., Рабинович С.А., Анисимова Е.Н. и др. Клинико-фармакологическое обоснование выбора местно-анестезирующих средств в стоматологии: *Методические рекомендации*. – М.: МГМСУ, 2003. – 32 с.

Малрой М. Местная анестезия: *Иллюстрированное практическое руководство* / Пер. с англ. С.А. Панфилова; Под ред. С.И. Емельянова. – М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2003. – 301 с.

Руководство практической хирургии / Под ред. **С.С. Гирголава**. – М.: ОГИЗ, 1936. – 226 с.

Столяренко П.Ю., Кравченко В.В. Местная и общая анестезия в геронтостоматологии: *Монография*. – Самара; СамГМУ, Самарский науч. центр РАН "Международный центр по проблемам пожилых", 2000. – 196 с.

Столяренко П.Ю. История создания лидокаина: *Научно-биографическое издание*. – Самара; СамГМУ, 2001. – 36 с. (*Электронная версия* - www.rusanesth.com).

Столяренко П.Ю. История обезболивания в стоматологии (от древности до современности): *Монография*. – Самара; НВФ ООО "СМС"; СамГМУ, 2001. – 172 с.; ил. 122; Библиогр.: 318 назв.

Столяренко П.Ю. Альфред Айнхорн и новокаин // Стоматология сегодня. – 2003. - № 3 (25). – С. 14-15. (*Электронная версия* – www.dentoday.ru).

Столяренко П.Ю. История адреналина: *Научно-биографическое издание*. – Самара; ГП "Перспектива"; СамГМУ, 2003. – 48 с.; ил. 14; Библиогр.: 108 назв.

Столяренко П.Ю., Федяев И.М., Столяренко Т.И. Малоизвестные страницы из истории местной анестезии // Маэстро стоматологии. – 2003. - № 2 (11). – С. 99-106.

- Петрикас А.Ж.** Обезболивание зубов. – Тверь, 1997. – 112 с.
- Фишер Г.** О методах местной анестезии в полости рта // Труды I одонтологического съезда. – М., 1924. – С. 270-272.
- Фишер Г.** Научные основы местной анестезии // Труды II одонтологического съезда. – М., 1926. – С. 252-256.
- Фишер Г.** Об осложнениях местной анестезии. – Там же. – С. 256-258.
- Хофман З.** Под знаком глобализации // Deutschland ru. – 2003. – № 2. – С. 52-55.
- Юдин С.С.** Избранные произведения. Вопросы обезболивания в хирургии. – М.: Медгиз, 1960. – 576 с.
- Aldrich T.B.** A preliminary report on the active principle of the suprarenal gland // Amer. J. Physiol. – 1901. – Vol. 5. – P. 457-461.
- Anrep B.** Ueber die physiologische Wirkung des Cocain // Archiv fuer die gesammte Physiologie des Menschen und der Thiere / Herausgegeben von E.F.W. Pflueger. – Bonn: Verlag von Emil Strauss, 1879. – Bd. 21. – Heft 1-2. – S. 38-77.
- Bier A.** Versuche ueber Cocainisierung des Rueckenmarks // Dtsch. Zeitschrift Chir. – 1899. – Bd. 51. – S. 361-369.
- Braun H.** Ueber Mischnarkosen und deren rationelle Verwendung // Langenbeck's Archiv klin. Chir. – 1901. – Bd. 64. – S. 201-235.
- Braun H.** Zur Anwendung des Adrenalins bei anaesthesierenden Gewebsinjektionen // Zentralblatt Chir. – 1903. – Bd. 38. – S. 1025-1028.
- Braun H.** Ueber den Einfluss der Vitalitaet der Gewebe auf die oertlichen und allgemeinen Giftwirkungen lokalen anaesthesierender Mittel und ueber die Bedeutung des Adrenalins fuer die Lokalanaesthesie. (Langenbecks) // Archiv klin. Chir. – 1903. – Bd. 69. – S. 541-591.
- Braun H.** Ueber einige neue oertliche Anaesthetika (Stovain, Alypin, Novocain) // Dtsch. medizinische Wochenschrift. – 1905. – Bd. 31. – S. 1667-1671.
- Braun H.** Die Lokalanaesthesie, ihre wissenschaftlichen Grundlagen und praktische Anwendung. – Leipzig: Johann Ambrosius Barth, 1905. – 436 S.
- Braun U., Riedl Th.** Albert Niemann and Cocaine Research in Goettingen // The History of Anaesthesia / The Fourth International Symposium on the History of Anaesthesia; Proceedings. – Luebeck: Draeger Druck, 1998. – P. 321-325.

Dunsky J.L. Alfred Einhorn: the discoverer of procaine // J. Mass. Dent. Soc. – 1997. – Vol. 46. - № 3. – P. 25-26.

Einhorn A. Ueber neue Arzneimittel // Liebig's Annalen der Chemie. – 1900; 311:26.

Fischer G. Referat fuer lokale anaesthesie in Zahnheilkunde / Sixth International Dental Congress VIII. – 1914. – S. 524-531.

Fourneau E. Compt. Rend. De l'Acad. D. Sc. – 1904. – Vol. 138. – P. 766. (Zit. : H. Loewe, 1956.)

Freud S. Ueber Coca. Centralblatt fuer die gesammte Therapie. – Wien, August 1884. – S. 289-314.

Goerig M., Boehrer H. Geschichte der Anaesthesie. Novocain // Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Schmerztherapie. – 1995. – Bd. 30 (3). – S. 189-191.

Hadda S.E. Procaine: Alfred Einhorn's ideal substitute for cocaine // J.Amer. Dent. Assoc. – 1962. – Vol. 64. - № 6. – P. 841-845.

Hall R.J. Hydrochlorate of cocaine // New York Med. J. – 1884. – Vol. 40. – P. 643-644.

Halsted W.S. Practical comments on the use and abuse of cocaine // New York Med. J., 1885. – Vol. 42. – P. 294.

Heuer G.J., Miller R.T., Matas R. In memoriam, William Stewart Halsted, 1852-1922 // Archiv Surg. – Jan. (part 2) 1925. – Vol. 10. – P. 293.

Hoffmann-Axthelm W. Hystory of Dentistry. – Chicago, 1981: Quintessence Publishing Co. – 343 p.

Hoffmann-Axthelm W. Ein Jahrhundert Lokalanaesthesie // Aktuelle Aspekte der zahnaerztlichen Lokalanaesthesie. – Frankfurt am Main: Hoechst, 1985. – S. 7-17.

Keys T.E. Geschichte der chirurgischen Anaesthesie. – Berlin: Springer Verlag, 1968. – 230 S.

Killian H. Lokalanaesthesie und Lokalanaesthetika, 2d ed. – Stuttgart: Thieme Verlag, 1973. – 813 S.

Koller-Becker H. Carl Koller and cocaine // The Psychoanalytic Quarterly. – 1963. – Vol. XXXII. - № 3. – P. 309-373.

Koller C. On the use of cocaine for producing anesthesia on the eye // The Lancet, December 6, 1884. – P. 990-992.

Koller K. Ueber die Verwendung des Cocain zur Anaesthesirung am Auge // Wiener medizinische Wochenschrift. – 1884. – № 43. – S. 1276-1278; Schluss № 44. – S. 1309-1311.

Kulenkampff D. Heinrich Braun (Necrolog) // Zbl. Chir. – 1934. – Bd. 61. – № 24. – S. 1393.

Loewe H. Vom Cocain zum Novocain // Arzneimit. Forschg. 6. – 1956. – Heft 1. – S. 43-50.

Lossen W. Ueber das Cocain / Phil. Diss. – Goettingen, 1862.

Link W. Alfred Einhorn, ScD., Inventor of novocaine // Dent. Radiography and photography. – 1959. – Vol. 32. – P. 19.

Mueller W.B. Narkologie: Ein Handbuch der Wissenschaft ueber allgemeine und lokale Schmerzbetaubung. – Berlin: R. Trenkel, 1908; 608: 234. (Zit. J. Wawersik, 1991.)

Muschaweck R., Rippel R. Ein neues Lokalanaesthetikum (Carticain) aus der Thiophenreihe // Prakt. Anaesth. – 1974. – Bd. 9. – № 3. – S. 135-146.

Nash Ch.A. To the Editor of Dental Cosmos // Dental Cosmos. – 1885. – Vol. 27. – P. 63-64.

Niemann A. Ueber eine neue organische Base in den Cocablaettern: Phil. Diss. – Goettingen, 1860.

Nothnagel H., Rossbach M.J. Handbuch der Arzneimittellehre. – Fourth edition. – Berlin: Verlag von August Hirschwald, 1880.

Rahn R., Ball B. Local anesthesia in Dentistry. Articain and epinephrine vor dental anesthesia. - Ed. 1. – Seefeld: 3M ESPE. – Nov. 2001. – 43 p.

Raymond E.H. Hydrochlorate of Cocaine as a local anesthetic in dental surgery // Dental Cosmos. – 1885. – Vol. 27. – P. 207-216.

Rechcigl M.Jr. Objektivitel lokální anestezie – Carl Koller // Postavy nasi Ameriky. – Praha: Prazska edice, 2000. – 355 S.

Riedl Th. Albert Niemann und die Kokainforschung in Goettingen: Diss. FB Medizin. – Goettingen, 1989.

Rose W. Heinrich Braun (1862-1934) – a pioneer in anesthesiology in Germany // Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Schmerztherapie. – 1993. – Bd. 28(7). – S. 459-466.

Schneider W. Alfred Einhorn und die Entdeckung des Novocain // Die Pharm. Industrie. – 1956. – Bd. 18. – S. 85-88.

Stolz F. Ueber Adrenalin und Alkynaminoacetobrenzcatechin // Ber. Deutsch. Chem. Ges. – 1904. – Bd. 37. – S. 41-49.

Sydow F.W. Geschichte der Lokal- und Leitungsanaesthesie. In: Zingane K. (ed.) / Anaesthesie – historisch gesehen. – Berlin: Springer Verlag, 1987. – S. 38-53.

Uhlfelder E. Alfred Einhorn // Chemiker-Zeitung. – May 5, 1917a. – Bd. 41. - S. 373-374.

Uhlfelder E. Alfred Einhorn // Ber. Deutsch. Chem. Ges. – 1917b. – Bd. 50. – S. 668-670.

Wawersik J. History of Anesthesia in Germany // J. Clin. Anesth. – 1991. – Vol. 3 – P. 235-244.

Willstaetter R. Ueber die Konstitution der Spaltungsprodukte von Atropin und von Cocain // Ber. Deutsch. Chem. Ges. – 1898. – Bd. 31. – S. 1534-1553.

Willstaetter R. Aus meinem Leben. – Weinheim, Germany: Chemie-Verlag, 1944.

Wilms H. Lokalanästhetika//Aspekte der regionalen Schmerzausschaltung in der Zahnheilkunde. – Friedrich-Schiller-Universität Jena: Hoechst, 1997. – S. 27-33.

Wörner H., Mayer R. Klinische Erfahrungen mit Ultracain® // Deutsch. Zahnärztl. Zschr. – 1976. – Bd. 31. – № 8. – S. 657-660.

Yentis S.M., Vlassakov K.V. Vassily von Anrep, Forgotten Pioneer of Regional Anesthesia // Anesthesiology. – 1999. – Vol. 90. – P. 890-895.

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	7
НА ПУТИ ОТ КОКАИНА К НОВОКАИНУ	9
ИССЛЕДОВАНИЯ АЛЬФРЕДА АЙНХОРНА	20
ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕНРИХА БРАУНА	25
ВКЛАД ГВИДО ФИШЕРА	30
ЗНАЧЕНИЕ ОТКРЫТИЯ НОВОКАИНА ДЛЯ РАЗВИТИЯ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ	33
БИОГРАФИЯ АЛЬФРЕДА АЙНХОРНА	35
ИЗ ИСТОРИИ ФИРМЫ "ХЁХСТ"	37
ОТ НОВОКАИНА К УЛЬТРАКАИНУ	44
СТРАНИЦЫ ИЗ БИОГРАФИЙ УЧЁНЫХ, ВНЁСШИХ ВКЛАД В ОТКРЫТИЕ И ИЗУЧЕНИЕ НОВОКАИНА	46
Альберт Ниманн	46
Василий (Базиль) фон Анреп	47
Карл Коллер	49
Уильям Холстед	51
Рудольф Бухгейм	54
Генрих Браун	55
Рихард Вильштеттер	57
Эрнст Фурно	59
ХРОНОЛОГИЯ	61
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	64

Столяренко Павел Юрьевич

E-mail: stoljarenko@bk.ru
stomat@clinica.samsmu.ru

Научно-биографическое издание

**ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ НОВОКАИНА
(к 100-летию открытия Альфреда Айнхорна)**

Редактор *Т.И. Заболоцкая*
Компьютерная верстка *О.А. Карасёвой*
Дизайн обложки *П.А. Шабанова*

Сдано в набор 24.09.2003. Подписано в печать 6.10.2003.
Формат 60х84 /16. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Объем 4,07 усл. печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ 763.

Самарский государственный медицинский университет.
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.

E-mail: info@samsmu.ru

На обложке и цветной вставке:
изображение новокаина на молекулярном уровне
(© Michael W. Dawidson и университет штата Флорида)

Типография ООО "ОФОРТ"
443068, Самара, ул. Межевая, 7.
Лицензия ПД 7-0050 от 30.08.2000 г.
Тел.: 79-08-22, 35-37-45, 35-37-01.