

- clinical (reduction or disappearance of symptoms of intoxication; micro-biological - sputum smear conversion;

-X-ray - reduction of infiltrative-inflammatory changes in the lungs and draw up appropriate documentation.

To assess the effectiveness of each course of chemotherapy, a quarterly pooled analysis using standard definitions of its results, which are carried out by the Central Medical Control Commission (CMCC), is required.

In the next article, we will present an analysis of the dynamics of the treatment of infiltrative tuberculosis with drugs of the 5th line of the second trimester.

References:

1. Bogadelnikova I.V., Perelman M.I. (1997) Antibacterial therapy of pulmonary tuberculosis. Universum Publishing, Moscow, 80 p.
2. Bone A. (2001) Tuberculosis and HIV/AIDS. In: P. Bollini (ed.) HIV in prisons. Prakt. allowance (for penitentiary systems of the New Independent States). European Office of the World Health Organization, Copenhagen (http://www.afew.org/russian/prisons_articles/14-8prisoners.php).
3. Zmushko E.I., Belozerov E.S. (2001) Medical complications. Peter, St. Petersburg, 448 p.
4. Koshechkin V.A., Ivanova Z.A. Tuberculosis: Tuberculosis: A Study Guide. M.: Publishing House of RUDN University, 2006. S. 190-210.
5. Mishin V.Yu., Chukanova V.I., Grigoriev Yu.G. Side effects of anti-tuberculosis drugs in standard and individualized chemotherapy regimens. Moscow: Computerburg Publishing House, 2004, p. 208.
6. Ministry of Health of Ukraine (2006) Approval of the Protocol on the provision of medical assistance to people who are ill for tuberculosis. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 384 dated 09.06.2006 (<http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=6270>).
7. Polunina T.E. (2005) Drug-induced liver injury. Attending Physician, 3:69-72.
8. Rafalsky V.V. (2000) Adverse drug reactions and interactions in antibiotic therapy for urinary tract infections. RMJ, 8(3): 110-116.
9. Rakhimov K.D., Palgova L.K., Alenova A.Kh., Zordinova K.A., Kurmanova B.S. (2004) Handbook of side effects of drugs. Almaty, 224 p.
10. Skakun M.N., Posokhova K.A. (2003) Pharmacology: Pdruchnik. Ukrmedkniga, Ternopil, 740 p.
11. Strachunsky L.S., Kozlov S.N. (2001) Modern antimicrobial chemotherapy. Borges, Moscow, 432p.
12. Feshchenko Yu.I., Cherenko S.A. (2007) Domestic phthisiology today: based on the results of the workshop. Health of Ukraine, 2/1: 11-12.
13. Feshchenko Yu.I. (2008) Propositions for better tuberculosis control in Ukraine. Update on awards at the Ministry of Health of Ukraine on February 7, 2008 (<http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/feshchenko2008.pdf>).
14. Kharkevich D.A. (2004) Pharmacology: A textbook for universities. 8th ed., revised, additional. and correct. Geotar-Media, Moscow, 736 p.
15. Harris E, Maher D, Graham S (2004) TB/HIV. Clinical guide. 2nd ed. World Health Organization, Geneva, 224 p. (http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9244546345_rus.pdf).
16. Chukanov V.I. (2001) The problem of curing patients with respiratory tuberculosis. RMJ, 9(21):954-959
17. Chukanov V.I., Kaminskaya G.O., Livchane E. (2004) The frequency and nature of adverse reactions in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis with reserve anti-tuberculosis drugs. Problems of Tuberculosis and Lung Diseases, 10: 6-10.
18. Shapoval O.N. (2005) Problems and perspectives of tuberculosis treatment. Provisor, 20: http://www.provisor.com.ua/archive/2005/N20/art_33.htm.
19. British Medical Association Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2004) British National Formulary 48. London, 902 p.
20. Chen L., Liang Y. (1999) Optic nerve neuropathy by ethambutol toxicity. Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi, 22(5): 302-304.
21. Citron K.M., Thomas G.O. (1986) Ocular toxicity from ethambutol. Thorax, 41(10): 737-739.
22. Kahana L.M. (1987) Toxic ocular effects of ethambutol. C.M.A.J., 137(3): 213-216.
23. Mandell G.L., Sande M.A. (1990) Antimicrobial Agents: Drugs Used in the Chemotherapy of Tuberculosis and Leprosy. In: A.G. Gilman, T.W. Rall, A.S. Nies, P. Taylor (Eds.): The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th Ed., Pergamon Press, New York, p. 1146-1164.
24. Shindler K.S., Zurakowski D., Dreyer E.B. (2000) Caspase inhibitors block zinc-chelator induced death of retinal ganglion cells. Neuroreport, 11(10): 2299-2302.
25. The Tuberculosis Control Coordinating Committee (Department of Health) and the Tuberculosis Subcommittee of the Coordinating Committee in Internal Medicine (Hospital Authority), Hong Kong (1998) Chemotherapy of tuberculosis in Hong Kong: a consensus statement. Hong Kong Med. J., 4(3): 315-320.
26. World Health Organization (2003) Treatment of tuberculosis: guidelines for national programs (Third edition). WHO, Geneva, 108p (http://www.who.int/tb/publications/cds_tb_2003_313/en/).
27. Yoon Y.H., Jung K.H., Sadun A.A., Shin H.C., Koh J.Y. (2000) Ethambutol-induced vacuolar changes and neuronal loss in rat retinal cell culture: mediation by endogenous zinc. Toxicol. Appl. Pharmacol., 162(2): 107-114.

HISTORY OF THE FIRST AMIDE LOCAL ANESTHETIC (ON THE 80th ANNIVERSARY OF XYLOCAINE SYNTHESIS)

Stolyarenko P.

PhD, assistant professor of the Chair of maxillofacial surgery and dentistry Samara State Medical University, Russia, Samara

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8298-6947>

ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ ПЕРВОГО АМИДНОГО МЕСТНОГО АНЕСТЕТИКА (К 80-ЛЕТИЮ СИНТЕЗА КСИЛОКАИНА)

Столяренко П.Ю.

кандидат медицинских наук, доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Самарского государственного медицинского университета, Россия, Самара

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8298-6947>
<https://doi.org/10.5281/zenodo.7997548>

Abstract

The article, illustrated with 19 figures, discusses the complicated path of research on a plant toxin, on the basis of which Nils Löfgren and Bengt Lundqvist, after several different modifications of the gramine molecule, managed to find a substance with desirable characteristics. In 1943, Löfgren synthesized xylocaine (lidocaine). Lundqvist proved the effectiveness of LL 30 by experiments on himself, conducting conduction and spinal anesthesia. Torsten Gordh performed clinical trials. On November 22, 1943, Astra received the rights to manufacture and distribute xylocaine (lidocaine) throughout the world. Brief biographies of Nils Löfgren and Bengt Lundqvist are given. The significance of the use of xylocaine in medicine is described. After the successful introduction of xylocaine, other amide local anesthetics were developed: mesocaine, prilocaine, mepivacaine, bupivacaine, etidocaine, articaine, EMLA, etc.

Аннотация

В статье, иллюстрированной 19 рисунками, рассматривается сложный путь исследования растительного токсина, на основе которого Нильсу Лёфгрёну и Бенгту Лундквисту после нескольких различных модификаций молекулы грамина удалось найти вещество с желательными характеристиками. В 1943 году Лёфгрёном был синтезирован ксилокаин (лидокаин). Лундквист экспериментами на себе доказал эффективность LL 30, проводя проводниковую и спинномозговую анестезию. Торстен Горд выполнил клинические испытания. Компания Astra 22 ноября 1943 г. получила права на производство и распространение ксилокаина (лидокаина) во всём мире. Приводятся краткие биографии Нильса Лёфгрёна и Бенгта Лундквиста. Описывается значение применения ксилокаина в медицине. После успешного внедрения ксилокаина были разработаны другие амидные местные анестетики: мезокаин, прилокаин, мепивакаин, бупивакаин, этидокаин, артикаин, ЭМЛА и др.

Keywords: xylocaine, history, local anesthesia, Holger Erdtman, Nils Löfgren, Bengt Lundqvist.

Ключевые слова: ксилокаин, история, местная анестезия, Хольгер Эрдтман, Нильс Лёфгрён, Бенгт Лундквист.

Abstract

The article, illustrated with 19 figures, discusses the complicated path of research on a plant toxin, on the basis of which Nils Löfgren and Bengt Lundqvist, after several different modifications of the gramine molecule, managed to find a substance with desirable characteristics. In 1943, Löfgren synthesized xylocaine (lidocaine). Lundqvist proved the effectiveness of LL 30 by experiments on himself, conducting conduction and spinal anesthesia. Torsten Gordh performed clinical trials. On November 22, 1943, Astra received the rights to manufacture and distribute xylocaine (lidocaine) throughout the world. Brief biographies of Nils Löfgren and Bengt Lundqvist are given. The significance of the use of xylocaine in medicine is described. After the successful introduction of xylocaine, other amide local anesthetics were developed: mesocaine, prilocaine, mepivacaine, bupivacaine, etidocaine, articaine, EMLA, etc.

Аннотация

В статье, иллюстрированной 19 рисунками, рассматривается сложный путь исследования растительного токсина, на основе которого Нильсу Лёфгрёну и Бенгту Лундквисту после нескольких различных модификаций молекулы грамина удалось найти вещество с желательными характеристиками. В 1943 году Лёфгрёном был синтезирован ксилокаин (лидокаин). Лундквист экспериментами на себе доказал эффективность LL 30, проводя проводниковую и спинномозговую анестезию. Торстен Горд выполнил клинические испытания. Компания Astra 22 ноября 1943 г. получила права на производство и распространение ксилокаина (лидокаина) во всём мире. Приводятся краткие биографии Нильса Лёфгрёна и Бенгта Лундквиста. Описывается значение применения ксилокаина в медицине. После успешного внедрения ксилокаина были разработаны другие амидные местные анестетики: мезокаин, прилокаин, мепивакаин, бупивакаин, этидокаин, артикаин, ЭМЛА и др.

Keywords: xylocaine, history, local anesthesia, Holger Erdtman, Nils Löfgren, Bengt Lundqvist.

Ключевые слова: ксилокаин, история, местная анестезия, Хольгер Эрдтман, Нильс Лёфгрэн, Бенгт Лундквист.

ВВЕДЕНИЕ. Всё началось с натурального продукта. Местное анестезирующее средство не было целью, когда начались исследования, что в конечном итоге привело к открытию ксилокаина. Немецкий химик Ганс фон Эйлер-Хельпин (Hans von Euler-Chelpin) интересовался химическими субстанциями в природе (рис. 1). В 1896 г. Сванте Аррениус (Svante Arrhenius), корифей шведской химии, уговорил его приехать в Стокгольм для работы личным ассистентом. Фон Эйлеру-Хельпину было в это время 23 года. В сфере его научных интересов были ферменты, витамины и химические

секреты генов. Книга Эйлера Хельпина «Химия растений» (1907-1908) стала классической, а также источником вдохновения для начинающих химиков, которые позже стали пионерами в новой дисциплине биохимии. Он получил Нобелевскую премию по химии в 1929 г. вместе с сэром Артуром Гарденом (Arthur Harden) из Лондона за исследования спиртовой ферментации углеводов и роли ферментов [2]. В начале XX века многие ученые уже считали, что на производство химических веществ



Рис. 1. Ганс Карл Август Симон фон Эйлер-Хельпин (1873–1964) – шведский биохимик немецкого происхождения. Лауреат Нобелевской премии (1929 г.), Большого креста Федеральной службы ФРГ (1959 г.). Почетный академик 7 университетов мира

влияют гены. Фон Эйлер-Хельпин полагал, что химия ферментов может способствовать расширению знаний в области биологии и генетики. Он хотел исследовать, как гены и ферменты химически взаимосвязаны, и отобразить реальный процесс наследования с чисто химической точки зрения. Вместе с Нильссоном-Эле (Herman Nilsson-Ehle) он заинтересовался причиной устойчивости отдельных сортов ячменя к определенным вредителям. В 1932 г. профессор Герман Нильссон-Эле из Лундского университета предложил фон Эйлеру ячмень,

подвергшийся мутации, в результате которой он стал неспособным производить хлорофилл. Исследования, проведенные на мутантном ячмене, были расширенными, и фон Эйлер разделил работу между несколькими группами своих коллег и студентов. Харри Хелстрём (Harry Hellström) сделал спектрометрические исследования спиртовых экстрактов из листьев ячменя (рис. 2). С помощью ультрафиолетовой спектрометрии он обнаружил соединение, напоминающее индол. Более тщательное изучение показало в 1933 г., что его состав может



Рис. 2. Ячмень

быть представлен формулой $C_{11}H_{14}N_2$. Это был ядовитый алкалоид, содержащийся только в растениях с недостатком хлорофилла. Фон Эйлер-Хельпин дал ему название «грамин» в честь латинского названия злаковых растений семейства Gramineae. В ходе исследований была выдвинута идея о том, что токсин может служить сельскохозяйственным пестицидом. Несколько других исследователей выделили и изучили грамин. Выводы из старых историй о том, что верблюды не хотят есть определенные виды трав, проверяли в России А.П. Орехов и С.С. Норкина, взявшиеся за исследования различных трав. Из *Arundo donax* (рис. 3, 4) или гигантского тростника¹ они смогли выделить алкалоид донаксин с молекулярной формулой, как у индола, найденного фон Эйлером-Хельпином и Хелстрёмом – $C_{11}H_{14}N_2$. Он был идентичен грамину [3, 4].

Теперь Фон Эйлер, естественно, сгорал от любопытства по поводу точной молекулярной структуры грамина, подтверждение которой можно было получить, синтезировав его в лаборатории. Существующая молекулярная формула могла быть представлена по меньшей мере двумя различными изомерами. Несколько приблизительные спектрометрические исследования Харри Хеллстрёма «к счастью» указывали в неправильном направлении. Именно интерпретация, поддержанная профессором, оказалась решающей, несмотря на то, что с химической точки зрения она была неверной. Фон Эйлер решил попытаться осуществить синтез, и именно здесь появляется следующая важная личность в истории создания ксилокаина – Хольгер Эрдтман (рис. 5).



Рис. 3. Александр Павлович Орехов (1881–1939) — химик-органик, специалист по алкалоидам; академик АН СССР (1939)

¹ Гигантский тростник может вырасти до 7-метровой высоты, его ствол используется для изготовления флейт

и трубок органа, а также других деревянных инструментов.



Рис. 4. Тростник гигантский (Arundo donax) с трубчатым стеблем. Он содержит алкалоид, который послужил началом производства ксилокаина



Рис. 5. Holger Erdtman (1902–1989). При дегустации синтезируемых веществ обнаружил эффект местного обезболивания, что в дальнейшем побудило к поиску новых анестетиков [1]

Еще в детстве Хольгер Эрдтман увлекся химией. Когда в возрасте пятнадцати лет он принял участие в исследовании поселения каменного века, обнаруженного в торфяном болоте, то, как ни странно, именно темные, кислотные жидкости и чернозем заинтересовали его больше всего. Эрдтмана увлекали химические процессы в природе, а после прочтения книги Фон Эйлера «Химия растений» был захвачен химией окончательно и бесповоротно. Он начал изучать химию под руководством фон Эйлера в Стокгольмском колледже и в 1926 году получил степень, которая имела явный уклон в сторону естественных наук, охватывая зоологию, ботанику и химию. Юношеский интерес Эрдтмана к перегною торфяных болот все еще оставался сильным, и его недавно приобретенные знания теперь позволили ему глубже проникнуть в его

химию. Однако он был вынужден на время отказаться от изучения торфяных болот, когда фон Эйлер поручил ему написать завершающие тезисы по ренину – биохимически важному ферменту. В процессе работы Эрдтман сделал открытие, которое по сей день имеет важное значение в понимании метаболизма в почках и жизненной роли ионов кальция и магния в активации ренина и других ферментов. В то время Эрдтман, несомненно, не оценил жизненно важную роль ионов кальция в активации ферментов, и только через много десятилетий было проведено детальное исследование этих механизмов. Эта работа привела к получению Нобелевской премии по физиологии и медицине биохимиками Э. Фишером и Э. Дж. Кребсом в 1992 г. Ушло более 60 лет на описание того, как включаются и выключаются реакции в клетках организма. Открытие

Эрдмана в 1928 г. было опубликовано и использовалось несколькими химиками в 30-е и 40-е годы, хотя интересы самого первооткрывателя больше касались продуктов, добываемых в лесах и болотах.

В 1934 году Хольгер Эрдтман защитил докторскую диссертацию, которая была посвящена тому, как могут образовываться гуминовые кислоты из фенолов. В процессе теоретического обоснования он был настолько современным, что использовал электронную теорию, с которой познакомился во время учебы в Англии. Согласно этой теории, распределение электронов в молекулах влияет на физиологические свойства и реакционную способность соединений. Это было новое направление, которое не нашло понимания его оппонентов и экспертной комиссии. В результате Эрдтман не получил высоких оценок, хотя он, вероятно, их заслужил. Профессор Брор Холмберг (Bror Holmberg) считал, что Эрдтман потерпел неудачу в своей аналитической работе, так как выполнял ее не один. Однако в Англии он не мог сделать ее в одиночку. Блестящая диссертация была загублена, и будущее Эрдмана как исследователя стало сомнительным,

низкая оценка его труда не давала возможности стать преподавателем и начать собственные исследования. Однако Ганс фон Эйлер получил вполне достаточное финансирование за Нобелевскую премию и всемирную репутацию, что позволило ему пригласить доктора Хольгера Эрдмана помощником преподавателя в свой Научно-исследовательский институт органической химии для исследования структуры грамина [1].

Здесь появляется Нильс Лёфгрэн. Это было его первое знакомство с синтезом местных анестетиков, который увлек его на всю оставшуюся жизнь.

Лёфгрэн в 1933 г. поступил на химический факультет Стокгольмского политехнического института, и к 1935 г. был уже соавтором (с Hellström и von Euler) статьи, в которой описывалось выделение алкалоида грамина из мутантных видов ячменя [5]. Будучи студентом, он стал помощником лектора в Институте биохимии, а в следующем году – ассистентом преподавателя в химической лаборатории, руководимой фон Эйлером-Хельпином. Она занимала тот же этаж, что и Институт органической химии, на улице Kungstensgatan, 45 (рис. 6).



Рис. 6. Здание Стокгольмского политехнического института. Построено в 1904 г. Здесь, в небольшой лаборатории в подвальном помещении без окон, был синтезирован ксилокаин

Лёфгрэн познакомился с Эрдтманом. Работа по синтезу его заинтересовала, и он предложил помощь Эрдтману. Так как они оба сильно интересовались связью между молекулярной структурой и физиологическим эффектом, а Лёфгрэн был молодым и талантливым химиком, Эрдтман с благодарностью принял это предложение. Фармацевтическая компания Astra для работы выделила «небольшую сумму». Это дало возможность заплатить за реактивы и биохимические испытания на срок меньше года. Как рассказывал очевидец событий Бенгт Линдберг (Bengt Lindberg), впоследствии профессор химии, Эрдтман добился того, что «Pharmacia» предоставила маленький грант на исследования, так как он знал директора компании.

Прохладное отношение со стороны компании Astra было, возможно, вследствие того, что компания не думала о возможности найти замену новокаину.

Когда синтезировались различные вещества, они подвергались предварительному испытанию в лаборатории, которое заключалось в дегустации или трении об язык. Все они давали эффект онемения и были посланы в Astra на дальнейшие испытания. Для этой задачи компания наняла Ульфа фон Эйлера, сына Ханса фон Эйлера-Хельпина, в качестве медицинского консультанта (рис. 7). Он работал физиологом в Каролинском институте. Из 16 синтезированных



Рис. 7. Ульф фон Эйлер (1905–1983) был первым медицинским исследователем, который испытывал новый местный анестетик, произведенный Эрдтманом и Лёфгреном в 30-е годы. Физиолог Ульф фон Эйлер открыл норадреналин и простагландины, получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине в 1970 г.

составов 10, как предполагалось, были особенно интересны. Ульф фон Эйлер сконцентрировал внимание на них и проверял их действие на глазах подопытных кроликов. Капая различные растворы на роговицу, он определял силу их местного обезболивающего эффекта. Она измерялась раздражением роговицы волосками различной толщины, которая была необходима, чтобы заставить кролика моргнуть. Несколько из исследованных составов давали сильный эффект, но когда Ульф фон Эйлер сравнил их с новокаином, который в те годы оставался лучшим местным анестетиком, оказалось, что ни один из них не был способен с ним конкурировать.

Эрдтман и Лёфгрэн опубликовали результаты исследований в «Svensk Kemisk Tidskrift (1937, vol. 49, а не 48, как упомянуто Эрдтманом в его письме Холмстедту). Это была важная статья для обоих химиков. Написана на немецком, языке химии того времени: Über eine neue Gruppe von Lokalanästhetisch wirksamen Verbindungen (О новой группе соединений, обладающих местноанестезирующим действием).

После проведенных исследований Хольгер Эрдтман считал, что дальнейший синтез бесперспективен. Компания Astra не нашла нового вещества, способного конкурировать с анестетиками, которые уже были на рынке, и прекратила свою скромную финансовую поддержку. Ханс фон Эйлер-Хельпер потерял интерес, как только было обнаружено, что грамин неэффективен против вредителей сельскохозяйственных растений; кроме того, он не хотел лично финансировать исследования местных анестетиков, так как эта проблема была далека от той, которой традиционно занимался институт. С тех пор Эрдтман использовался Хансом

фон Эйлером-Хельпином для исследований в частном порядке. Чтобы зарабатывать на жизнь он вынужден был найти другую работу. В это время Эрдтман сделал последнюю попытку получить дополнительное финансирование от Astra. Приехав без предварительной договоренности в штаб-квартиру компании в Södertälje, он обратился к Арвиду Альроту (Arvid Ahlroth), менеджеру «по растениям», с которым познакомился на встрече химиков в Стокгольме. Альрот договорился с президентом Astra Бёрье Габриельсоном (Börje Gabrielsson) о встрече с Эрдтманом один на один. В результате – Эрдтману было предоставлено небольшое финансирование.

Хольгер Эрдтман был вынужден оставить отдел химии, говоря позже, что сделал он это без сожаления, поскольку интеллектуальный климат не был столь хорош, как это могло бы быть. Как сторонник социал-демократической партии, он, вероятно, имел в виду сильное пронемецкое настроение Ханса фон Эйлера-Хельпина и его реакционное отношение к жизни. Сам Эрдтман был убежденным англофилом и не любил фон Эйлера-Хельпина. Лёфгрэн, напротив, был склонен к социализму. В то время его взгляды также отличались от взглядов фон Эйлера-Хельпина. Он был чрезвычайно радикальным и позже даже стал членом комитета Стокгольмского радикального студенческого клуба. Возможно, что Эрдтман хотел помешать Лёфгрэну продолжать работу и убеждал его, что ничего больше не получится из синтеза, который они выполнили вместе. Он написал в письме, датированном 1971 г., следующее: «Я был очень расстроен узнав, что Лёфгрэн продолжал нашу работу с амидами, так как у меня было устойчивое намерение продолжить исследование, когда я получу профессорство Холмстана (Bo Holmstedt). Я сказал об этом

Лофгрелу «за бокалом виноградного вина». При использовании тех же средств коммуникации он сообщил мне, что я не понимал, что аминокислый аниlid то вещество, на котором стоит концентрироваться (!). Лёфгрел в конечном счете получил лицензированную степень и был «добр» достаточно, чтобы послать мне письмо со словами «с благодарностью за идею».

Лёфгрел работал помощником преподавателя в Институте биохимии в 1935-1936 гг., а позже в общей химической лаборатории института (1936-1941). Он продолжил свою преподавательскую деятельность и на это время прекратил практическую работу по местным анестетикам [6]. В начале 40-х годов Лёфгрел предпринял новую попытку возобновить исследования, которые он начинал в Эрдтманом. В период с мая 1940 по июнь 1942 г. Лёфгрел разработал местный анестетик локастин (Lokastin) – комбинацию новокаина и анилинов. Этот синтез был фактически первым местным анестетиком Лёфгрела, который клинически проверяли на пациентах. Исследования токсичности и фармакологические испытания были выполнены в академической больнице в Уппсале Свантом Аннерстамом (Svante Annerstam) и Стигом Съелином (Stig Sjölin). Анестетик имел преимущество, так как мог изготавливаться из сырья внутри страны, но все же он не имел такого эффекта как новокаин. Это был хороший альтернативный местный анестетик в период текущего кризиса. Лёфгрел часто думал о проблеме разработки местного анестетика, более эффективного, чем новокаин. Вероятно, немецкие химики, работавшие с фон Эйлером-Хельпином, вдохновили и направили его мысли назад в 30-е годы к синтезу анилинов. Основная идея во время

работы с Эрдтманом состояла в том, что местно-обезболивающее средство должно иметь плоскую молекулу. Лёфгрел, вероятно, отказался от этой идеи, как рассказывала Инга Фишер (Inga Fischer), – одна из студенток Лёфгрела в 1942 г. Он начал думать в новом направлении – относительно орто-эффекта, и это в конечном счете привело к созданию двух веществ, которые стали известными как LL 30 и LL 31. Вещества назывались в честь Лёфгрела и Лундквиста, а цифры связаны с порядковыми номерами синтезированных опытных образцов [6]. Так как две метиловы группы занимали орто-положения в бензольном кольце, молекула приобретала изогнутую структуру из-за распределения электрического заряда. LL 30 мало отличался от одного из местнообезболивающих составов, синтезированного им еще в 30-е годы – только одна метиловая группа (CH₃) была новой (рис. 8). Функциональное различие было значительно и заключалось в пространственной ориентации молекул, которая сильно отличалась. Дегустация оставалась единственным методом, используемым Лёфгрелом для сравнения силы действия препаратов. Метод в целом был слишком неточен, чтобы решать подходит ли новый состав в качестве практически применяемого местного анестетика.

Появление молодого Бенгта Лундквиста (Bengt Lundqvist), студента-химика, сыграло большую роль. Лундквист применил в химии новый метод испытания веществ – экспериментальные инъекции, которые затем стали использовать на Kungstensgatan, 45. В это время исследователи не имели достаточных средств, поэтому не могли себе позволять использование подопыт-

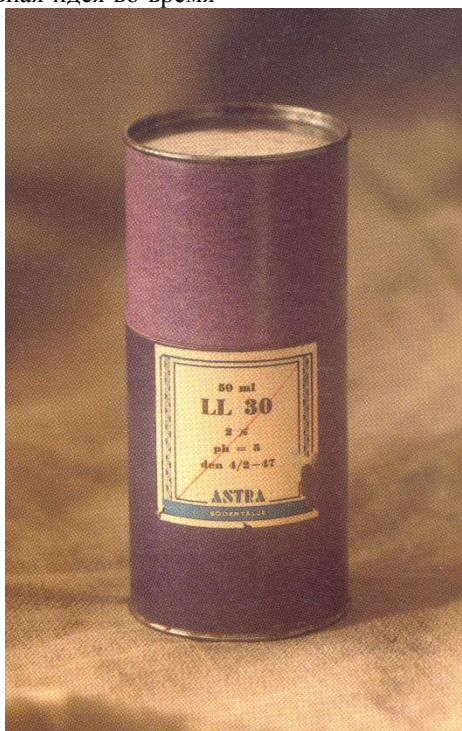


Рис. 8. LL 30 – образец нового местного анестетика ксилокаина [1]

ных животных, так что он стал их «подопытной свинкой». Лундквист был горячим экспериментатором, полным энтузиазма к испытанию различных лекарств на себе. Даже если кролики и морские свинки были доступны, Лёфгрен и Лундквист не использовали их. Главной причиной этого явилась простота выполнения испытаний на себе, чтобы решить насколько хорошим был новый препарат. Они не имели никакого фармацевтического ноу-хау и никакого опыта экспериментов на животных. Риск казался минимальным – во всяком случае Лундквист был спокоен.

Сам Лёфгрен описал, как Lunkan (так все называли Бенгта Лундквиста) попросил, чтобы его допустили апробировать препарат на себе, после чего он дал ему LL 30. В это время анестетик у них уже был (синтезирован, вероятно, в конце 1942 г.).

В качестве инструкции для проведения опытов Лундквист использовал книгу по местной анестезии, предоставленную ему тезкой Бенгтом Лагергреном (Bengt Lagergrén), студентом-медиком, его компаньоном и помощником, который первоначально позаимствовал её у доктора Торстена Горда. Используя технику проводниковой анестезии, он вводил себе препарат в палец и фиксировал продолжительность анестезии (рис. 9).

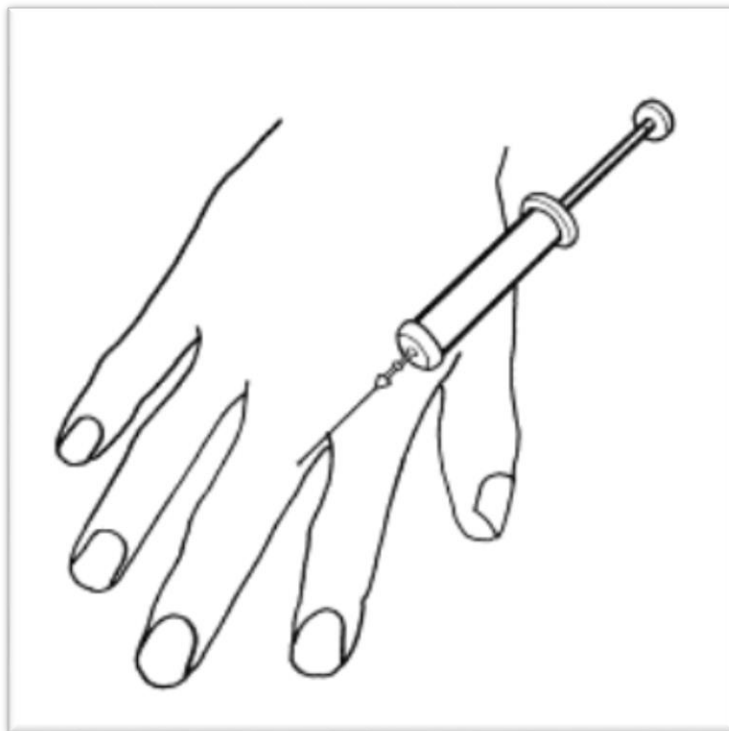


Рис. 9. Инъекция в основание пальца была наиболее используемым методом испытания местного обезболивающего эффекта на добровольцах. Укол иглой в кончик пальца позволял определить, когда наступала анестезия и когда действие постепенно проходило [1]

Лундквист проводил себе инъекция в руки, ноги и тело, измерял кровяное давление, пульс, отмечал наличие побочных эффектов. Он даже включил в свои записи эффект от спинномозговой анестезии, которую сделал себе перед зеркалом. Такая сложная по тем временам анестезия выполнялась только в больницах, где имелись специалисты, антидоты и оборудование для реанимации на случай, если возникнет осложнение.

Не ясно, связано ли это с экспериментом, но был случай неудачной попытки Лундквиста от-

крыть входную дверь. Он возился с ключом, постоянно его ронял и был принят за пьяного. Возможно, что его пальцы «отказывались повиноваться» из-за эффекта местной анестезии. Раздосадованный Лундквист исчез из лаборатории с LL 30 и вновь появился после нескольких дней отсутствия, сказав, что это лучший местный анестетик из всех и подтвердил это заявление детальным отчетом о проведенных исследованиях. Это придало Лёфгрену больше уверенности в том, что он, наконец, нашел вещество, которое так долго искал (рис. 10).

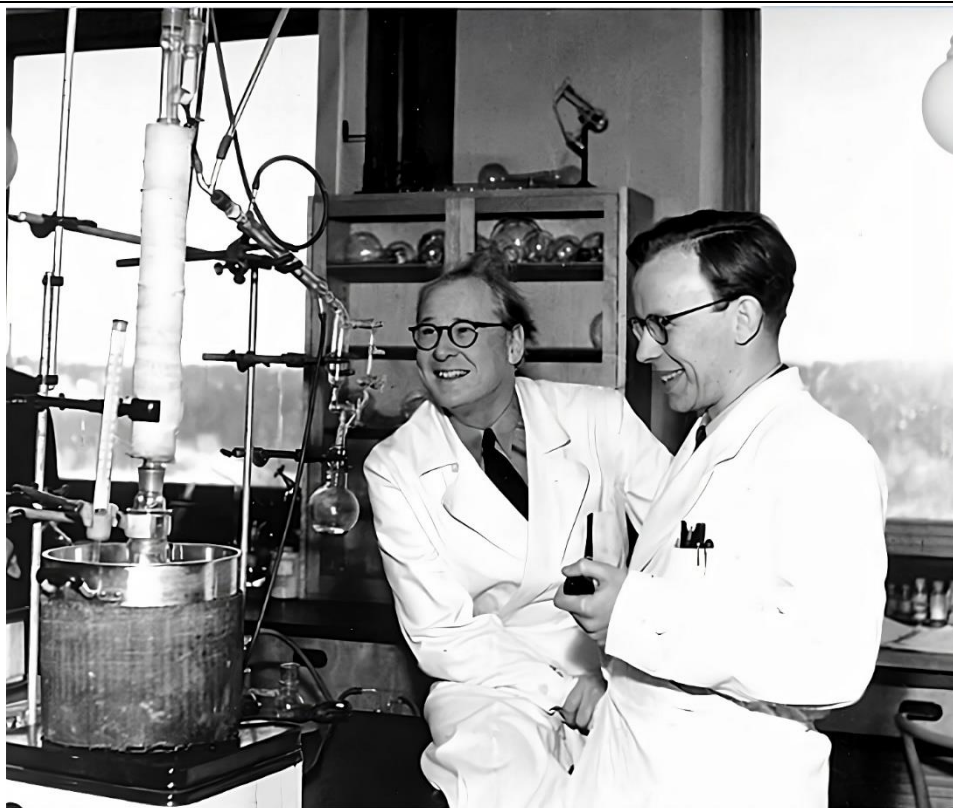


Рис. 10. Нильс Лёфгрэн (слева) и Бенгт Лундквист. Снимок сделан в химической лаборатории рядом с прибором, используемым для синтеза [1]. Фото AstraZeneca [26]

Исследователи

Главную роль в истории ксилокаина² сыграли, конечно, Нильс Лёфгрэн и Бенгт Лундквист [6]. Они трудились, чтобы сделать свое открытие, во многом жертвуя собой, запатентовали его, а позже получили возможность наслаждаться своей долей от прибыли. Они были очень разными людьми, возможно, поэтому они так преуспели вместе с самого начала. При встрече в 1942 г. Лундквист был молодым студентом, а Лёфгрэн сотрудником кафедры, на девять лет его старше. Лундквист принёс глоток свежего воздуха в учебную химическую лабораторию с её застоявшейся атмосферой. Вдвоем они часто оставались в кабинете Лёфгрэна, чтобы обсудить химические основы местной анестезии. Лёфгрэна в течение долгого времени преследовала идея, что все местные анестетики можно получить из обычной химической структуры. Лундквист, с другой стороны, сжигаемый любопытством поэкспериментировать на собственном теле с различными химическими веществами – был прирождённым экспериментатором.

Нильс Лёфгрэн – химик и личность

Нильс Лёфгрэн был одной из замечательных фигур среди шведских химиков-исследователей – нетрадиционный, с богатым воображением, капризный и своего рода гениальный ученый, который был также чрезвычайно дотошен и никогда не сдавался, пока не достигал своей цели. В течение нескольких лет Лёфгрэн был одним из самых бога-

тых людей в Швеции – за синтез ксилокаина он получил большую сумму. Но эти деньги принесли ему больше неудачи, чем счастья и вместе с пристрастием к алкоголю и меланхолией привели его к кончине в возрасте 53 лет.

Он был человеком с атлетическим телосложением, более шести футов (свыше 180 см) ростом. Его вес колебался между 85 и 95 кг. «Чрезвычайно приятная и энергичная личность» – так он был описан Бертилем Такманом (Bertil Takman), коллегой и другом, который работал с ним на кафедре химии с 1943 г. Он имел собственное мнение по многим вопросам, часто шутил с окружающими, был творческой личностью, выделяющейся во многих отношениях своим романтическим взглядом на жизнь. Например, его увлечение музыкой. Его брат был профессиональным музыкантом, а жена, Ингрид, на которой он женился в 1940 г., была дочерью Густава Лагерквиста (Gustav Lagerqvist), музыканта камерного оркестра. Лёфгрэн вырос в музыкальной среде, и музыка для него означала многое. Как-то в шутку он сказал, что если вы не любите Моцарта и Бетховена, то никогда не подниметесь в глазах Лёфгрэна. Он был большим поклонником оперы и учился играть на скрипке, позднее он хранил скрипку и подставку для нот в своем кабинете. По словам друга Бьёрна Лунинга (Björn Luning), его музыкальные способности, однако, были довольно скромными и за последующие годы его игра несколько не улучшилась. И тем не менее, в последующем он даже брал уроки игры на виолончели,

² Название «Ксилокаин» представляет собой комбинацию его основного вещества, ксилидина, и

суффикса *-каин* для обозначения местного анестезирующего действия [11].

чтобы улучшить свои умения на музыкальное поприще.

Романтик в сердце, он любил бывать в сельской местности и расслабляться от повседневной рутины. Он также был достаточно спортивным. Утверждал, что в юности был весьма хорошим футболистом. Он любил игры с мячом во всех видах, не мог пройти мимо детей, играющих в футбол и не поиграть немного с ними. В доме у него был стол для настольного тенниса, и он любил играть при первой представившейся возможности. Как говорили коллеги и члены семьи, физически он был очень крепким.

Лёфгрен был чрезвычайно справедливым человеком и всегда старался поступать по совести. Если он в споре с кем-то выходил из себя или поступал несправедливо, то старался сделать всё что мог, чтобы извиниться и как-то компенсировать это. В одежде предпочитал неформальный стиль, подобно современному университетскому студенту.

Несмотря на службу в военное время, Лёфгрен продолжал работать в химической лаборатории на

улице Kungstensgatan, 45. Одной из его работ было исследование взрывчатых веществ. Он также помог в поисках альтернативных лекарств, которые могли быть сделаны из сырья, доступного шведским фармацевтическим компаниям.

Когда появилась необходимость проверить LL 30, Лёфгрен обратился к доктору медицины Леонарду Голдбергу (Leonard Goldberg, 1911–2010) в Каролинский институт, чтобы тот подробно проанализировал токсичность и эффективность LL 30 по сравнению с новокаином, который в то время был эталонным местным анестетиком. После всего лишь двух недель испытаний он получил предварительные данные, свидетельствующие о том, что LL 30 превосходил другие препараты, не вызывал раздражения и имел низкую токсичность (рис. 11). Кандидатскую диссертацию по химии Нильс Лёфгрен успешно защитил 30 июля 1943 г. После этого он сконцентрировался на помощи в научной работе молодым коллегам из его команды. Они, работая

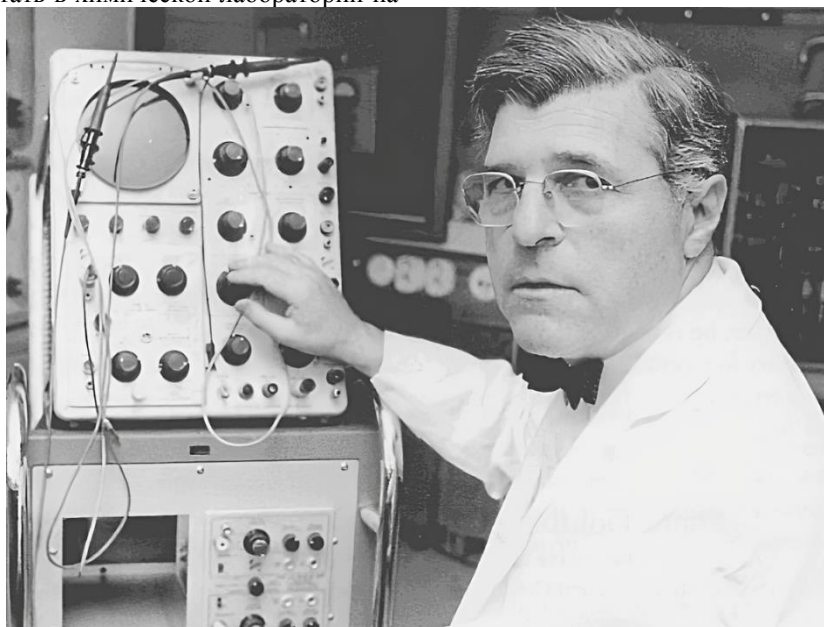


Рис. 11. Леонард Голдберг в лаборатории Каролинского института

с энтузиазмом, получили ряд превосходных результатов по местным анестетикам, которые стали документальным материалом для их диссертаций [7–9]. При поддержке фирмы Astra, где Лёфгрен работал научным консультантом, финансовая ситуация несколько улучшилась. Несмотря на известность, которую Лёфгрену принес ксилокаин, он продолжал преподавательскую деятельность на кафедре химии до начала 50-х годов.

Патентование LL 30

Получив положительные результаты испытания LL 30, Лёфгрен и Лундквист быстро составили патентное заявление, подписанное ими обоими, и присоединили к нему отчёт Голдберга. Героические испытания Лундквиста на себе впечатлили Лёфгрена, и он решил, что должен разделить с ним прибыль, которая могла быть получена от продажи лидокаина. Патент был выдан 15 июля 1943 г. Затем

они принялись за работу по продаже препарата фармацевтической компании. После отказа нескольких фирм (Pharmacia, представительств компаний из США), в конечном итоге Astra 22 ноября 1943 г. получила права на производство и распространение ксилокаина (лидокаина) во всём мире. Лидокаин произвел настоящий сдвиг парадигмы в анестезии. Препарат стал для «Астры» машиной для зарабатывания денег и вывел компанию в элиту фармацевтической индустрии. Первыми с новинкой познакомились стоматологи Европы и США, но вскоре лидокаин стали применять и в других медицинских учреждениях на большей части мира [26].

Исследователи получили 10.000 шведских крон как своего рода «предоплату», плюс лицензионные платежи и процент с прибыли. Когда начался сбыт, им выплачивались в течение 17 лет 4% роялти

с продаж. Только несколькими годами позже, когда препарат был зарегистрирован и выпущен на фармацевтический рынок под коммерческим названием «Ксилокаин», появились по-настоящему большие деньги. Позднее, чтобы избежать слишком больших налогов, Лёфгрэн даже был вынужден переехать в Швейцарию [1]. В 1948 году Управление по контролю за продуктами и лекарствами

одобрило лидокаин для использования в Соединенных Штатах [26].

Докторская диссертация Лёфгрена

Перед защитой докторской диссертации Лёфгрэн очень волновался (рис. 12). Он особенно боялся за то, какую позицию займет оппонент, биохимик и доктор Эрик Джорпес (Eric Jorgpes). Джорпес, который был известен своей резко-

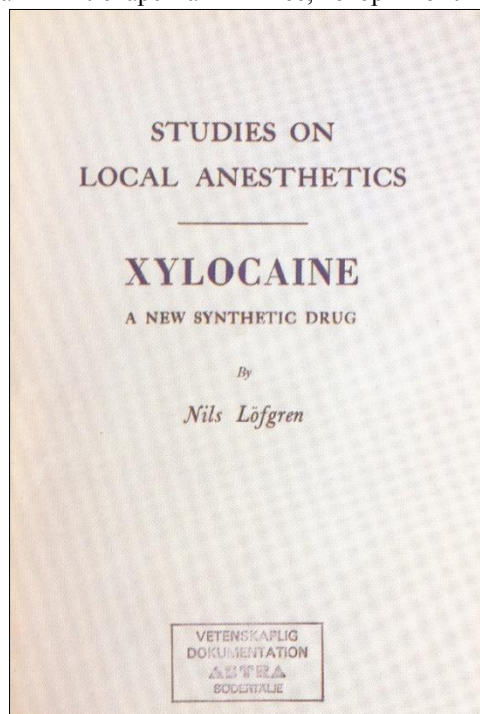


Рис. 12. Титульный лист докторской диссертации Нильса Лёфгрена «Исследования по местным анестетикам. Ксилокаин, новый синтетический препарат»

стью, родился в Кёкаг, на одном из островов, принадлежащих Финляндии, стал гражданином Швеции в 29-летнем возрасте. Профессор в Каролинском институте, он получил всемирную известность за работу по очистке антикоагулянта гепарина. 54-летний оппонент был на вершине своей научной карьеры и мог быть чрезвычайно критичным, если бы захотел.

Злые языки говорили, что с точки зрения химии Лёфгрэн после ссоры с Эрдтманом в 30-е годы не сделал почти ничего нового, и что, по существу, только метиловая группа отличает LL 30 от одного из составов, которые синтезировались им вместе с Эрдтманом.

На защите Лёфгрэн убедительно доказал значение ксилокаина [10]. Джорпес был настроен положительно, хвалил научные качества диссертации.

Вместе с тем, его неодобрение вызвал тот факт, что исследователи испытывали новые местные анестетики, безрассудно производя эксперименты на себе и добровольцах. Кроме того, Джорпес считал, что Лёфгрэн не должен недооценивать важность его работы с Эрдтманом.

Когда Лёфгрэн получил самые высокие отзывы на диссертацию, он испытал удовлетворение. Это произошло более чем через 13 лет после защиты кандидатской диссертации в Стокгольмском политехническом институте. Он достиг наивысшей точки в своей научной карьере.

Проблемы анестезиологов

При проведении местного обезболивания новокаином проблемой была малая продолжительность действия анестетика, подготовка к анестезии и невозможность хранения раствора с вазоконстриктором. Порошок вначале должен быть разведен. Раствор новокаина с адреналином трудно сохранять, так как последний на воздухе быстро разрушается. Адреналин должен добавляться в раствор новокаина каплями (что очень неточно!) и непосредственно перед инъекцией. Поэтому подготовка к анестезии была длительным процессом. Анестезиологам и хирургам нужен был анестетик, который действовал бы быстро, эффективно и продолжительное время, мог сохраняться во флаконах. В это время появился лидокаин, который удовлетворял этим требованиям. В 40-е годы в Швеции под местной анестезией выполнялась 1/3 операций [1; 27]. Это было более безопасно для пациентов.

Большой риск местной анестезии возникал при вмешательствах в областях, богатых кровеносными сосудами – токсическое влияние на сердечно-сосудистую и нервную системы. Именно поэтому важно было провести испытание лидокаина на токсичность по сравнению с новокаином.

Первый контакт с новым местным анестетиком

Фрагмент этой статьи написан на основании интервью Торстена Горда (Torsten Gordh, 1907–

2010), доктора медицины, первого шведского анестезиолога; Горд получил образование в Мэдисоне,

штат Висконсин, с 1938 по 1940 год у Ральфа Уотерса (Ralph Waters, 1883–1979), доктора медицины.



Рис. 13. Торстен Горд, доктор медицинских наук, делает свою последнюю анестезию перед уходом на пенсию с должности профессора Каролинской больницы в 1974 году [11]

Горд был главным анестезиологом в Каролинской больнице, Стокгольм, Швеция, с 1940 года до выхода на пенсию в 1974 году (рис. 13). Горд провел первые клинические испытания нового местного анестетика лидокаина (Xylocaine®; AstraZeneca, Лондон, Великобритания) в 1944–1947 годах. Горд умер 25 июня 2010 года в возрасте 102 лет.

Вот что сообщил Горд в своем интервью: «Весной 1943 года мы ужинали в ресторане *Stallmästaregården* после собрания персонала Каролинской больницы. Торе Корнеруп (*Tore Kornerup*, 1912–1998), который был моим коллегой и офтальмологом, сказал, что у него есть друг по фамилии Лундквист, с которым он занимался фехтованием и у которого есть новый местный анестетик. Я, естественно, заинтересовался, но сказал, что, прежде чем испытывать его, я хотел бы сначала сравнить его токсичность с токсичностью прокаина, который мы использовали чаще всего. Я хотел знать, является ли он более или менее токсичным, прежде чем использовать его. Только примерно через год, когда я познакомился с Лундквистом и Лёфгреном, я понял, что им действительно есть что предложить. Однако в то время я был занят своей диссертацией о нарушении кровообращения и дыхания при эфирном и внутривенном наркозе у кроликов, поэтому мне было, о чем подумать.

Еще одним человеком, который был частично вовлечен в историю с лидокаином, был Бенгт Лагергрэн (*Bengt Lagergrén*), который также был фехтовальщиком. Он знал Лундквиста и Лёфгрена, и когда Лундквист захотел провести некоторые

тесты с анестезией пальцев, они поговорили с Лагергреном, который учился у меня около 3 месяцев в начале 1940-х годов. Я дал ему книгу о местной анестезии. Они попросили его продемонстрировать анестезию пальца, потому что им предстояло сделать презентацию для компании *Pharmacia* в Упсале» [11].

Преднамеренные передозировки

Торстен Горд – пионер в области шведской анестезиологии, человек, ответственный за клинические испытания ксилокаина, вспоминает: «Я провоцировал токсическую реакцию на ксилокаин, которая убеждала меня, что лечение при этом будет таким же, как при передозировке новокаина. Я преднамеренно давал пациентам двойную дозу, у них начинались конвульсии и судороги. Но мы знали, как лечить это осложнение с помощью барбитуратов. Так что токсическая реакция уменьшалась и всё заканчивалось хорошо. Мы решили, что максимальная доза равняется одному грамму. Обследуемым пациентам давали три грамма!

Когда ксилокаин начали использовать за границей, были случаи токсических реакций. При этом применяли 2% раствор, в то время как я был доволен результатами введения 0,25% раствора. По моему мнению, использовать 2% раствор было достаточно рискованным. Оправдано это только для стоматологии, где вводят минимальную дозу – 1 мл. Единственная проблема, которая первоначально возникала у стоматологов, была связана с тем, что они использовали металлические шприцы. Частицы металла из шприца вызывали раздраже-

ние тканей у пациентов в месте инъекции. В стационарах мы использовали стеклянные шприцы и не имели таких осложнений».

Исследования в стоматологии

В 1944 г. стоматологи впервые использовали в своей практике препарат LL 30, который позднее стал известен, как ксилокаин и лидокаин. Хильдинг Бьёрн (Hilding Björn) преподавал в Королевской школе стоматологии в Стокгольме (рис. 14). Его докторская диссертация была посвящена электростимуляции зубов. С помощью изобретенного электрического стимулятора (прообраза современного электроодонтометра) он оценивал порог боле-

вой чувствительности в зубах. Это была превосходная измерительная техника, которая хорошо подходила для испытания эффективности нового местного анестетика LL 30. Он создал модель боли экстраординарного качества [28]. Помогали проводить испытания помощник преподавателя Свен Хульд (Sven Hultdt) и его жена, Гудрун (Gudrun), которая уговаривала студентов принять участие в экспериментах, часто сопровождающихся болью. В качестве компенсации студенты получали спирт и по 15 крон в день – неплохая сумма в то время.

К сожалению, по словам Голдберга, Бьёрн хотел опубликовать результаты



Рис. 14. Хильдинг Бьёрн (1907–1965) – профессор, Почетный доктор стоматологического факультета Лундского университета. Разработал электрический прибор, позволяющий точно измерять глубину анестезии ксилокаином. Его исследования сыграли большую роль в развитии стоматологии и обезболивания

в Svensk Tandläkare Tidskrift, что было «плохой идеей». Нужно было публиковаться в журнале Lancet, так как шведские стоматологические журналы не имели широкого распространения в мире. Но они не думали об этом, когда напечатали серию из 5 статей. Работы содержали основные результаты медицинских и стоматологических исследований ксилокаина и были изданы в 1948 г. До этого времени ничего не публиковалось, так как не был готов патент и Лёфгрен запретил любые публикации.

Испытания на животных и несколько лет испытаний на людях показали, что препарат не раздражает ткани так же, как другие местные анестетики. Но от стоматологов стали приходить сообщения о выраженных отеках и раздражающем действии после анестезии ксилокаином. Что случилось? Бенгт Лундквист изучил отчеты и обнаружил, что побочные эффекты были сконцентрированы в нескольких клиниках. Оказалось, что некоторые стоматологи привыкли заранее набирать местные анестетики в свои шприцы, а затем оставлять

шприцы готовыми до тех пор, пока они не понадобятся. Кроме того, их шприцы часто были полностью металлическими. Так как раствор ксилокаина был более кислым, чем использовавшиеся ранее местные анестетики, поэтому ионы металлов, таких как медь и никель, растворялись в шприцах. Уже через 10-15 минут концентрация могла стать настолько высокой, что вызывала побочные эффекты [12]. С переходом на стеклянные шприцы и изменением процедур использования анестетиков проблема исчезла.

Биография Нильса Лёфгрена

Нильс Магнус Лёфгрен (Nils Magnus Löfgren – рис. 15) родился 18 августа 1913 г. и вырос в Гамлеби (Gamleby) и Атвидаберге (Atvidaberg). Его отец Кнут Хьялмар Лёфгрен (Knut Hjalmar Löfgren) был бухгалтером, женился на Эмме Линдберг (Emmy Lindberg). У Нильса было 2 старших брата и сестра. После сдачи выпускных экзаменов в Normalmalm средней школе Стокгольма в 1932 г. работал стажером в аптеке Даларны. Он бросил свою первую

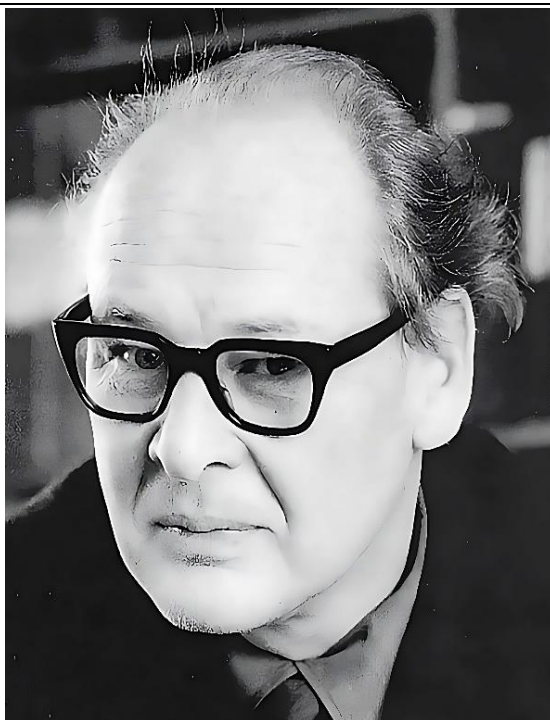


Рис. 15. Нильс Магнус Лёфгрэн (1913–1967). Этот портрет был сделан во время его пребывания в Швейцарии

работу на фармацевтическом поприще и весной 1933 г. был зачислен в Стокгольмский политехнический институт (в то время он еще был частью Стокгольмского университета). Работал ассистентом преподавателя в Институте биохимии с 1935 по 1936 год и в центральной химической лаборатории института с 1936 по 1941 год. В июле 1943 г. получил ученую степень кандидата наук. Докторскую диссертацию успешно защитил 24 мая 1948 г. и был назначен преподавателем по химии 8 июня 1948

года [10]. 13 января 1956 г. Лёфгрэн стал доцентом на кафедре органической и биологической химии в Стокгольмском политехническом институте, а 1 июля 1963 г., – профессором на кафедре органической химии в Стокгольмском университете. Коллега-химик назвал его «узником ксилокаина».

В течение следующего года он покинул этот пост и стал заниматься самостоятельными исследованиями.



Рис. 16. Большая Золотая медаль Королевской шведской академии естественных наук (слева) и первая реклама ксилокаина

Лёфгрен за синтез кидокаина получил много наград и призов. В 1952 г. он был представлен к золотой медали Шведской химической академии, а в 1956 г. – к золотой медали Королевской шведской академии естественных наук (рис. 16). В 1962 г. он стал почетным доктором стоматологии в Стокгольме.

Умер Нильс Лёфгрен 21 января 1967 года в Линдгё. После его смерти фирмой Astra была учреждена стипендия его имени – «Стипендия Нильса

Лёфгрена» – за достижения в области фармацевтической химии. Эта награда ежегодно вручается молодым исследователям, в основном для научных поездок.

Биография Бенгта Лундквиста

Бенгт Йозеф Лундквист (Bengt Josef Lundqvist) родился 5 октября 1922 г. в Стокгольме (рис. 17). Он был единственным ребенком Гёты и Йозефа

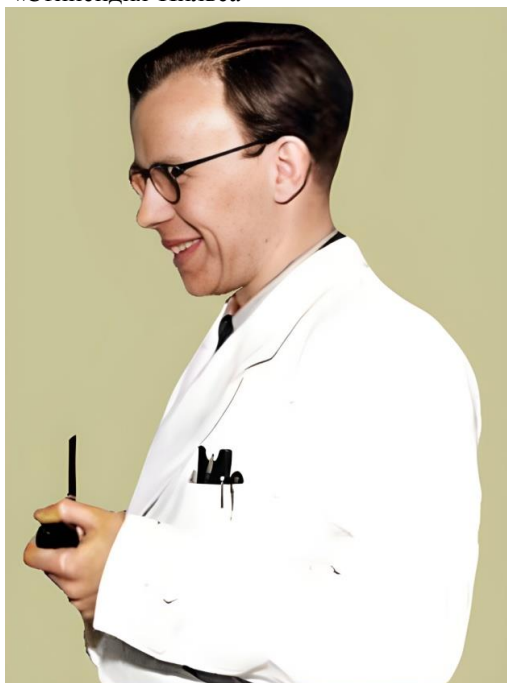


Рис. 17. Бенгт Йозеф Лундквист (1922–1953). Раскрашено автором

Арвида Лундквистов (Göta et Josef Arvid Lundqvist). Его отец имел производственный бизнес. В детстве Бенгт очень любил спортивные состязания: бег по пересеченной местности, плавание, стрельбу. В 1941 г. он окончил Östra реальную гимназию. По математике его оценки были хорошие, хотя, вероятно недостаточно, чтобы изучать медицину в Каролинском институте. Он получил высокие оценки по английскому языку, матема-

тике, химии и удовлетворительные – по религиозным занятиям, рисованию и французскому языку. После окончания школы он пошел на военную службу, а затем поступил в Стокгольмский политехнический институт. Фехтование было хобби, которое в его жизни затмило все другие. Основное оружие – сабля, но он также пробовал себя с рапирой, выступая в составе Шведской национальной команды (рис. 18). Был трехкратным чемпионом Швеции по фехтованию (1948-1950).

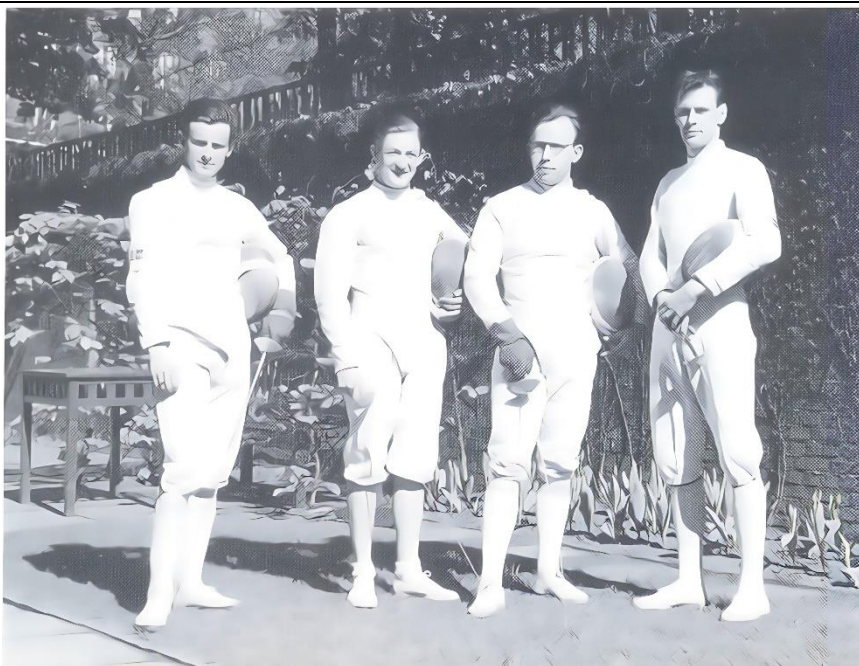


Рис. 18. Фехтовальщики, члены национальной сборной. Слева направо: Стен Рамель, Рольф Магнуссон, «Лункан» и Торстен Вальгрен в 1947 году

Очень интересовался медициной, но выбрал химию. Стал помощником преподавателя (старшим лаборантом) и получил ученую степень по химии. Бенгт Лундквист сопровождал Лёфгрена в Лозанну в Швейцарии. С точки зрения химии время, проведенное там, не принесло ничего нового. Им обоим было довольно скучно, хотя «Лункан» был более позитивным. После того как он прожил там некоторое время, ему захотелось расширить свои горизонты. Лундквист приобрел круизное судно, 20-метровую моторную яхту на верфи в Лидингё. Его целью было отправиться в длительный круиз по Европе и Средиземному морю, взяв с собой несколько своих товарищей по фехтованию. В конце лета 1953 года он был в Швеции, работал над яхтой на верфи. Возникла проблема с винтом, и он совершил большое количество погружений, чтобы произвести ремонт снизу. Возможно, это стало нагрузкой на его кровяное давление, и вместе со старой черепно-мозговой травмой (в 1952 году), привело к инсульту. Лундквисту каким-то образом удалось преодолеть три мили или около того до своей квартиры. К этому времени его состояние, очевидно, значительно ухудшилось. По словам одного из его друзей-фехтовальщиков, в фехтовальном клубе было некоторое беспокойство, когда он не явился на очередную встречу в тот вечер: раньше он всегда

присутствовал. Стик Линдстрем, который был полицейским врачом, отправился в квартиру Лундквиста. Когда ответа не последовало, квартира была вскрыта, и Лундквист был найден мертвым. Это случилось 2 августа 1953 года. Лундквист похоронен на кладбище Норра под Стокгольмом [13].

В память о сыне в 1955 году матерью был создан щедрый мемориальный фонд Бенгта Лундквиста для оплаты обучения многих молодых и перспективных студентов-химиков с первоначальным капиталом в размере около 3 миллионов шведских крон, большая часть которого была получена от роялти за ксилокаин. Получателей грантов выбирают Институт органической химии Стокгольмского университета и Шведское химическое общество [14; 29].

Значение ксилокаина для медицины

Ксилокаин/лидокаин был первым из препаратов группы амидов, широко применяемых в клинике (рис. 19). Его по-прежнему используют в медицине благодаря способности вызывать быстро наступающую, более эффективную и достаточно продолжительную местную и регионарную анестезию, незначительное аллергенное действие [15]. Растворы лидокаина применяют

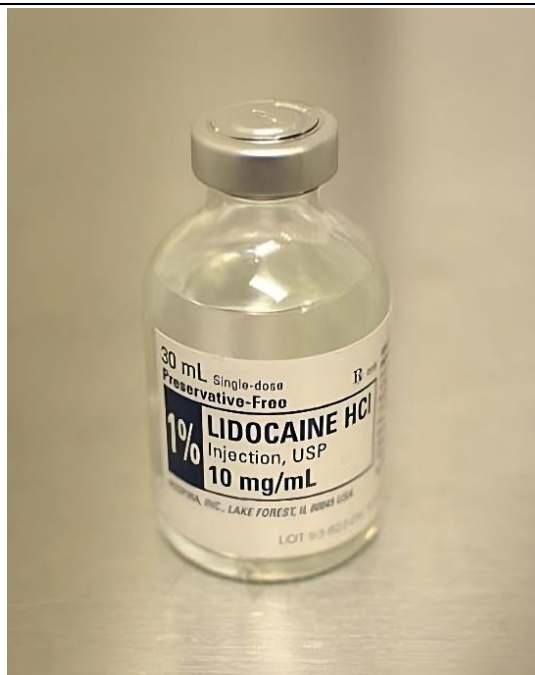


Рис. 19. 1% раствор лидокаина гидрохлорида для инъекций, без консервантов. Иллюстрация J.L. Johnson

для инфильтрационной анестезии, для блокирования периферических нервов и перидуральной анестезии. Кроме того, 5% раствор этого препарата используют для спинальной анестезии продолжительностью 30-60 мин. Лидокаин применяют также в мазях, желе и аэрозолях для местной анестезии слизистых оболочек и кожных покровов (крем и пластырь EMLA).

Внутривенные инфузии лидокаина проводят по показаниям, непосредственно не связанным с анестезией. Этот препарат приобрел широкое применение в кардиологической практике для лечения и профилактики желудочковых аритмий (экстрасистолия, тахикардия, трепетание, фибрилляция), в том числе в остром периоде инфаркта миокарда, при имплантации искусственного водителя ритма, при интоксикации гликозидами, наркозе [16; 17]. Кроме того, внутривенное введение лидокаина начали применять с целью снижения высокой температуры тела, для анальгезии при хронических болях и как дополнение к общей анестезии. На основе изучения лидокаина были разработаны многие другие амидные местные анестетики: мезокаин, прилокаин, мепивакаин, бупивакаин, этидокаин, артикаин, EMLA и др. [6; 27; 28].

В 1957 году фармаколог Бо аф Экенстам и др. [18; 26] синтезировали мепивакаин и бупивакаин; в 1969 году Нильсом Лёфгреном и Клеесом Тегнером был синтезирован прилокаин [19]; а в 1972 году Адамс и др. [20] разработали этидокаин. Первая статья, посвященная артикаину, также появилась в 1972 году [21; 22; 23]. Поиск ученых продолжается...

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Лидокаин по-прежнему является «рабочей лошадкой» для местной (инфильтрационной, проводниковой и поверхностной), регионарной и комбинированной анестезии в большинстве амбулаторных клиник и больниц по всему миру. Лидокаин позволяет проводить ряд процедур

и операций без общей анестезии, с отличным послеоперационным обезболиванием и снижением потребности в опиатах и других сильнодействующих препаратах. Лидокаин включен Всемирной организации здравоохранения в Список основных, наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств, необходимых в системе здравоохранения [24], в России – в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2019 год [25]. Синтез и внедрение лидокаина в клиническую практику стали поворотным этапом в развитии местной анестезии.

Список литературы:

1. Lindqvist K., Sundling S. Xylocaine – a discovery – a drama – an industry. Södertälje: Astra, 1993. 190 p.
2. Соловьев, Ю.И. Сванте Арпениус (1859–1927): Научно-биографическая серия. М.: Наука, 1990. 317 с.
3. Орехов, А.П. Химия алкалоидов: монография. 2-е изд., испр. и доп. М.: Изд-во АН СССР, 1955. 860 с.
4. Орехов А.П., Норкина С.С. // Журнал общей химии. 1937. № 7. С. 673. (Цит. по А.П. Орехову, 1955.)
5. Euler H., Hellström H., Löfgren N. Zur chemischen Genetik chlorofillmutierender Gerstensippen. Hoppe – Seyler's Zeitschrift fuer physiologische Chemie. 1935. Bd. 235. S. 37–42.
6. Столяренко, П.Ю. История обезболивания в стоматологии (от древности до современности): монография. 2-е изд., перераб. и доп. Самара: Офорт; СамГМУ, 2010. 342 с. <https://doi.org/10.17513/np.382>
7. Löfgren, N. Studien über Lokalanästhetika. Arkiv fol Kemi, Mineralogi och Geologi. 1946. Vol. 22 A. № 18.

8. Löfgren N., Lundqvist B. Studies on Local Anaesthetics: II. Svensk Kemisk Tidskrift. 1946;58: 206–217.
9. Löfgren N., Widmark G. Studies on Local Anaesthetics: IV. Svensk Kemisk Tidskrift. 1946;58: 323–335.
10. Löfgren, N. Xylocaine. A New Synthetic Drug (Inaugural dissertation). Stockholm, Sweden: Högströms, 1948. 151 p.
11. Gordh T., Gordh T.E., Lindqvist K., Warner D.S. Lidocaine: The Origin of a Modern Local Anesthetic. *Anesthesiology*. 2010;113(6): 1433–1437. [PubMed][CrossRef]. Text: electronic URI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181fcef48> (date of reference: 24.05.2023).
12. Lundqvist B., Löfgren N., Persson H., Sjögren B. Metal ions as a Cause of Swelling after Local Anaesthesia in Dental Practice. *Acta Chirurgica Scandinavica*. 1948;97: 239–258.
13. SvenskaGravar. Lundqvist, Bengt Josef. [in Swedish]. Текст: электронный. URI: <https://www.svenskagravar.se/gravsatt/45723790> (date of reference: 15.05.2022).
14. Svenska Kemisamfundet - Stiftelsen Bengt Lundqvists Minne. Текст: электронный. URI: <https://kemisamfundet.se/om-oss/utskott/stiftelsen-bengt-lundqvists-minne/> (date of reference: 15.05.2022).
15. Ковино, Б.Г. Локальные анестетики // Послеоперационная боль: руководство / Пер. с англ.; Под ред. Ф. Майкла Ферранте, Тимоти Р. Вейд-Бонкора. М.: Медицина, 1998. С. 202–250.
16. Дощицин, В.Л. Применение лидокаина для лечения больных с нарушением сердечного ритма // Кардиология. 1970. № 9. С. 80–86.
17. Лоскутов О.А., Данчина Т.А., Колесников В.Г., Дружина О.М. Лідокану мультимодальній анестезії: панацея сьогодення чи новий модний напрям? // Медицина невідкладних станів. 2019, № 2(97). С. 82–89. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.2.97.2019.161647> [in Ukrainian].
18. Ekenstam B., Egner B., Pettersson G. Local anaesthetics: I. N-alkyl pyrrolidine and N-alkyl piperidine carboxylic acid amides. *Acta Chem. Scand* 1957; 11: 1183–1190.
19. Löfgren N., Tegner C. Studies on local anesthetics: XX. Synthesis of some α -monoalkylamino-2-methylpropionanilides: A new useful local anesthetic. *Acta Chem. Scand*. 1960; 14: 486–490. [in Swedish].
20. Adams H.J., Kronberg G.H., Takman B.H. Local anesthetic activity and acute toxicity of (\pm) 2-(N-Ethylpropylamino)-2', 6'-butyroxylidide, a new long-acting agent. *J. Pharm. Sci.* 1972; 61: 1829–1831.
21. Winther J.E., Nathalang B. Effectivity of a new local analgesic Hoe 40 045. *European Journal of Oral Sciences*. 1972; 80(4): 272–278. PMID: 4560609 <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1972.tb00291.x>
22. Stolyarenko, P. Articaine – the history of creation and introduction into clinical practice. *DSJ*. 2021; 1(55): 33–44.
23. Calatayud J., González, A. History of the Development and Evolution of Local Anesthesia Since the Coca Leaf. *Anesthesiology* June 2003; 98: 1503–1508. <https://doi.org/10.1097/00000542-200306000-00031>
24. WHO Model List of Essential Medicine: Lidocaine. Text electronic: URI: <https://list.essentialmeds.org/medicines/8> (date of reference: 21.05.2023).
25. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2022 год. Распоряжение Правительства РФ от 23 декабря 2021 г. № 3781-р. Текст: электронный. URI: <http://static.government.ru/media/files/gGR64GGr0trcTnxA-VXA0y4KwW9iUHGI.pdf> (дата обращения: 22.05.2023).
26. Reigstad A., Reigstad O. Lokalbedøvelsens historie – fra kokablader til effektiv analgesi. *Tidsskriftet den Norske Lægeforening*. Publisert: 13. desember 2021. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.21.0381> Text: electronic. URI: <https://tidsskriftet.no/2021/12/i-tidligere-tider/lokalbedovelsens-historie-fra-kokablader-til-effektiv-analgesi> (date of reference: 19.05.2023). [In Norwegian].
27. Dahlgren, N. Snille och tur har format svensk regionalanalgesi. *Lakartidningen* 2011; 108: 739–741. [PubMed].
28. Björn H., Huldt S. The efficiency of Xylocain as a dental terminal anesthetic as compared with that of procaine. *Sven Svensk Tandläkare Tidskrift*. 1947; 40: 831–851.
29. Bengt Lundqvist (kemist). Text: electronic. URL: [https://sv.wikipedia.org/wiki/Bengt_Lundqvist_\(kemist\)](https://sv.wikipedia.org/wiki/Bengt_Lundqvist_(kemist)) (date of reference: 24.05.2023). [In Swedish].