
СТРАШНЫЙ СОН
ИЛИ...
ТРАГЕДИЯ



Автор:
Андрей Малявин мл.

«Это было по-настоящему идеальное снотворное, – рассказывал профессор медицины, прогуливаясь с дочерью по лондонскому Тауэру. – Снотворный эффект после приема талидомида был потрясающий! Ничего подобного не выпускалось фармацевтикой ни до, ни после. Но тогда никто не знал, какой ужас ожидает будущих детей пациентов». Внезапно в толпе людей две пожилые женщины обратили на себя внимание профессора: у них были маленькие руки, больше похожие на крылышки. В Европе таких людей называют «талидомидными детьми». Фокомелия (от греч. *phoke* – тюлень и *mélos* – часть тела, конечность) – редкое генетическое заболевание, одна из самых печальных трагедий в истории современной медицины и фармацевтики, о которой и говорил профессор своей дочери.

***

Начало 1950-х годов. Вторая мировая война разрушила не только европейские города, но и серьезно сказалась на психическом состоянии людей. Люди страдали от постоянных неврозов, панических атак и депрессии. А где депрессия, там и ее вечная спутница – бессонница. Поэтому спрос на снотворные и успокоительные препараты был чрезвычайно высок. Но кроме токсичных, вызывающих зависимость и смертельных при передозировке барбитуратов, других в то время на рынке не существовало. Срочно требовался седативный препарат, менее агрессивно воздействующий на центральную нервную систему. И этим препаратом стал – талидомид.

Такое не раз случалось в истории фармацевтики – создавали один препарат, а получился другой. Так вышло и у немецкой фармацевтической компании Chemie Grünenthal, занимавшейся в 1954 году разработкой недорогого антибиотика на основе пептидов. Но в результате исследований химики Chemie Grünenthal сумели синтезировать препарат талидомид (англ. thalidomide), после чего стали искать сферы его применения.

Сначала талидомид решили применить в качестве противосудорожного средства. Но уже после первых опытов на животных выяснилось, что нужным эффектом талидомид не обладает. Зато седативное и снотворное действия оказались потрясающими! Что самое главное, талидомид, в отличие от устаревших барбитуратов, не убивал животных, оставаясь безвредным при любых дозировках. Это давало основа-



В недрах исследовательской лаборатории Chemie Grünenthal, 1965 год

ние считать, что талидомид будет безопасен и для людей.

Напомним, что в 50-е годы клинических исследований новых препаратов по сути… не было! Вернее, они были совершенно необязательными и часто проводились формально.

Уже в 1955 году Chemie Grünenthal распространила талидомид среди своих сотрудников, а также отправила бесплатные образцы препарата врачам ФРГ и Швейцарии. Докторами и пациентами талидомид был встречен на ура. Страдающие бессонницей пациенты, восторженно отзывались о препарате, рассказывая о глубоких, естественных снах, длящихся всю ночь. Доктора, в свою очередь, отмечали безопасность передозировки талидомидом, что способствовало продвижению препарата на массовом рынке.

Чуть позднее выяснилась еще одна особенность талидомида – он помогал бороться с тошнотой. Это свойство впоследствии сыграет роковую роль, так как препарат станет популярным среди беременных женщин, страдающих от токсикоза и бессонницы, характерной для первого триместра.

Оставалось немногое – получить лицензию. Для этого нужно было убедить комиссию в эффективности препарата. Chemie Grünenthal пошла на хитрость. Несмотря на то что талидомид оказывал значительное седативное воздействие на людей, у животных (в частности, у мышей) седативный эффект был менее выражен. Тогда в компании изготовили особую клетку, фиксирующую малейшие движения подопытных животных. Мыши после введения препарата не засыпали, однако их движения заметно сокращались в сравнении с мышами, которым вводили другие седативные препараты. Разумеется, особое внимание уделялось безопасности талидомида, что в конечном счете и убедило комиссию по лицензированию дать зеленый свет для выхода препарата на рынок.



Так выглядела упаковка талидомида на 24 таблетки, продаваемая под торговой маркой Contergan



Доктор Фрэнсис О. Келси

В 1957 году Chemie Grünenthal выпускает талидомид на рынок ФРГ под торговым названием Contergan. Важный момент: препарат продавался свободно – рецепт от врача не требовался. В апреле 1958 года талидомид появляется на рынке Соединенного Королевства – уже выпускает английская компания Distillers Company под торговым названием Distaval.

К концу 50-х препараты с талидомидом выпускают 14 фармацевтических компаний в 46 странах мира под 37 торговыми названиями! Причем лекарства предлагались для самых разных случаев и болезней, например, Asmaval – при бронхиальной астме, Tensival – против артериальной гипертензии, Valgraine – от мигрени. Помимо того, что основой всех этих препаратов был талидомид, их объединяло и то, что ни одна страна не провела дополнительных исследований.

***

Страшно представить, что ждало бы целое поколение детей в США, появись талидомид на американском рынке, учитывая высокую приверженностью населения США различным

успокоительным и седативным препаратам. Трагедии удалось избежать благодаря доктору Фрэнсис О. Келси.

Отучившись на фармаколога, Фрэнсис написала письмо известному ученому Ю.М.К. Геиллингу из Чикагского университета, чтобы тот помог ей с дипломной работой. К письму было приложено резюме. Геиллинг решил, что резюме прислал мужчина, и в ответном письме предложил Фрэнсис место ассистента и стипендию Чикагского университета.

Письмо начиналось словами «Уважаемый мистер Олдхэм!» (Олдхэм – девичья фамилия Фрэнсис), что смутило Фрэнсис и вынудило обратиться за советом к своему наставнику, профессору Макгиллу. «Может мне стоит позвонить и объяснить, что мое имя пишется через «е» (Frences), и это женский род?» «Не будь смешной и не делай глупостей, – ответил престарелый профессор, – просто соглашайся на работу, подпиши письмо своим именем и прибавь в скобках miss». Так в 1936 году Фрэнсис была принята на работу в Чикагский университет.

По иронии судьбы Фрэнсис занималась исследованием еще одного опасного препарата из группы сульфаниламидов, появившихся на американском рынке в 1935 году. Сульфаниламиды были эффективны в борьбе с бактериальными инфекциями, но ужасно противными на вкус. Поэтому один из производителей, компания S. E. Massengil улучшила вкус, добавив в формулу краситель и вишневый ароматизатор. Обновленный препарат Elixir Sulfanilamide стал пользоваться бешеной популярностью, особенно у мам, дававших препарат детям.

Но вскоре после появления Elixir на рынке стали поступать сообщения о смертельных случаях, связанных с приемом препарата. Поначалу было непонятно, какой компонент Elixir опасен – сульфаниламид или краситель? Еще будучи студенткой, Френсис сумела выяснить, что причина в красителе – диэтиленгликоле – ядовитом веществе, поражающим почки и печень.

В результате приема Elixir умерло более 100 человек, половина из которых были дети. Химик компании S. E. Massengil, создавший препарат, покончил жизнь самоубийством. Но сама компания не понесла ответственности. Дело в том, что согласно закону о пищевых продуктах и лекарственных средствах 1906 года, компания могла продавать лекарства, предварительно не доказывая их безопасность.

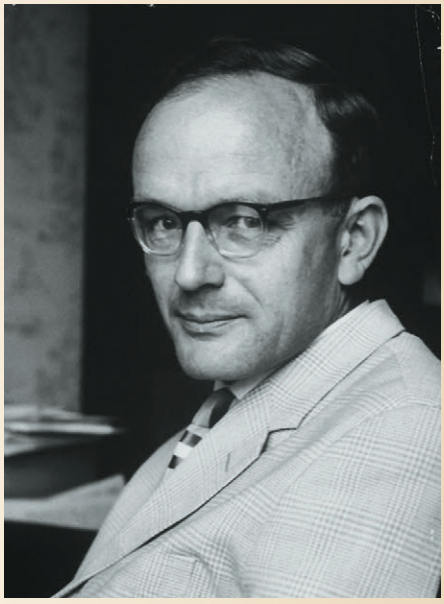
FDA смогло лишь оштрафовать S. E. Massengil, выписав самый большой из возможных,



Доктор Уильям Макбрайд

на тот момент, штрафов – 26 100 долларов – «за неправильную маркировку». Но благодаря давлению общественности, в США приняли Федеральный закон о продуктах питания, лекарствах и косметике, обязывающий фармацевтические компании и производителей косметических средств доказывать безопасность выпускаемых средств перед выходом на рынок, а также размещать предупреждения об опасности лекарств на упаковках.

В 1960 году Фрэнсис О. Келси предложили должность фармаколога FDA в Вашингтоне.



Доктор Вилхелмина Ленц



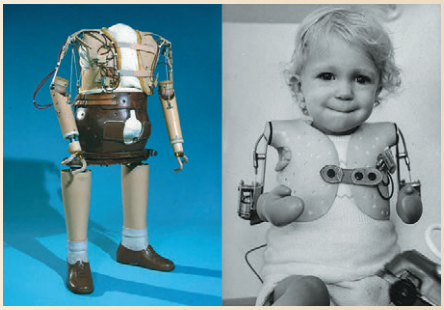
Президент США Джон Кеннеди награждает Фрэнсис О. Келси и благодарит за выдающуюся гражданскую службу

Заявка на разрешение продажи талидомида на территории США, поданная фармацевтической компанией Richardson-Merrell, стала ее первым заданием на новом рабочем месте. Richardson-Merrell, собирающаяся выпустить препарат Kevadon, полагала, что одобрение FDA – всего лишь формальность. Ведь препарат уже признан безопасным в Европе, поэтому и с одобрением в США не должно быть проблем. По законам тех лет, FDA имело 60 дней на одобрение препарата. Но если медицинский сотрудник FDA по каким-то причинам заявку отклонял, компании приходилось вновь направлять заявку в FDA и ждать еще 60 дней.

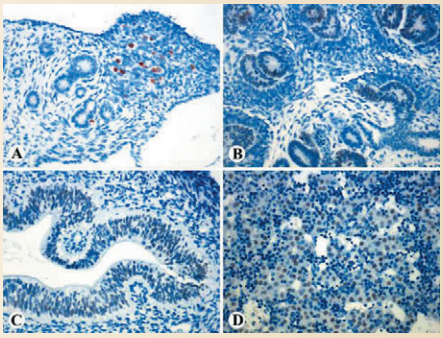


Из материалов расследования талидомидной трагедии

С самого начала Фрэнсис, фармаколог и химик, вместе с ней изучавшие предоставленную Richardson-Merrell сопроводительную документацию по препарату, отнеслись к талидомиду с подозрением. Исследования токсичности Kevadon были недостаточно продолжительными, данные о всасывании и выведении препарата из организма неадекватными, вопросы о контроле производства неурегулированными. «Тот факт, что препарат оказался безопасным для животных и людей, еще ни о чем не говорил. Возможно, токсичность препарата проявится при определенных заболевани-



Механические протезы для детей, пострадавших от талидомида. Выпускались в Соединенном Королевстве



Черные точки на схеме А – деградация белка SALL4 у 10-дневного эмбриона

ях, состояниях организма, либо под влиянием других лекарственных средств», – вспоминала Фрэнсис. Свои опасения она подробно изложила в письме к Richardson-Merrell, после чего компания прислала дополнительную информацию и пояснения, которые также не удовлетворили Фрэнсис.

≤Клинические отчеты скорее походили на отзывы, чем на результаты хорошо спланированных, надлежащим образом проведенных исследований≥.

Фрэнсис О. Келси

Напряжение нарастало. Склады Richardson-Merrell переполняли упаковки Kevadon. Кроме этого, компания разослала 2,5 млн тестовых доз врачам, которые постоянно донимали визитами, звонками и письмами Фрэнсис, требуя немедленного одобрения препарата. Директор компании Richardson-Merrell доктор Джозеф Мюррей несколько раз посещал Фрэнсис лично и неустанно жаловался руководству FDA на слишком придирчивую сотрудницу. Неудивительно, ведь дело близилось к Рождеству и на кону стояла огромная прибыль. Но Фрэнсис, испытывая колоссальное давление, не сдалась!

≤Richardson-Merrell были в ярости, поскольку Рождество – сезон успокоительных и снотворных. Они продолжали мне звонить и наносить визиты, настаивая: "Мы хотим увидеть это лекарство на рынке до Рождества – сезона наших лучших продаж!"≥.

Из воспоминаний Фрэнсис О. Келси

Спустя несколько месяцев после того, как Richardson-Merrell подала заявку в FDA, Фрэнсис наткнулась на письмо врача Лесли Флоренса, опубликованное в Британском медицинском журнале. Доктор Флоренс назначал пожилым пациентам талидомид и заметил, что у людей, принимавших препарат длительное время, наблюдаются случаи периферического неврита – воспалительного заболевания, вызывающего болезненные покалывания, а также снижение чувствительности рук и ног. Фрэнсис немедленно запросила дополнительную информацию у Richardson-Merrell об этом побочном эффекте. Попутно обнаружилось, что исследования воздействия талидомида на плод не проводились. Фрэнсис вспомнила, что при опытах на кроликах некоторые лекарства, в частности, хинин, преодолевали плаценту и наносили непоправимый вред плоду. Фрэнсис предположила, что раз талидомид способен повредить нервы, то он в равной степени способен повредить и плод человека. Тогда она еще не знала, насколько верна эта мрачная догадка.

ИССЛЕДОВАНИЯ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА KEVADON БЫЛИ НЕДОСТАТОЧНО ПРОДОЛЖИТЕЛЬНЫМИ

***

Тем временем со всей Европы стали приходить тревожные вести. Все большее число



Принцесса Маргарет наблюдает, как Питеру (слева) и Луизе устанавливают протезы в только что открытой экспериментальной мастерской и учебном центре для лечения последствий талидомида, построенных при больнице в Сассексе, 1963 год

женщин рожали младенцев с жуткими аномалиями. У одних были аномально короткие конечности – пальцы ног росли прямо из бедер, а маленькие руки напоминали ласты тюленя (фокомелия). У других наблюдались деформации ушей, носа и внутренних органов. Отмечались случаи выкидышей и мертворождения.

Изначально никто не понимал причины. Весной 1961 года австралийский врач-акушер Уильям Макбрайд принял ребенка с деформированными конечностями, при дальнейшем его обследовании выявились деформации внутренних органов. Еще через несколько недель ситуация повторяется с двумя другими новорожденными. В своей статье, опубликованной в журнале *The Lancet*, Макбрайд пишет, что все матери принимали препарат талидомид, который Макбрайд прописывал им для борьбы с приступами утренней тошноты.

«В последнее время я заметил, что частота множественных тяжелых аномалий у детей от женщин, принимавших талидомид во время беременности, составляет почти 20%».

Уильям Макбрайд

Почти одновременно с Макбрайдом, в ноябре 1961 года, немецкий педиатр Видукинд Ленц выяснил, что причиной деформаций у младенцев является талидомид. Чтобы убедиться в этом, он опросил своих пациенток, и оказалось, что 50% матерей, у которых рождались дети с аномалиями, принимали талидомид в первом триместре беременности.

Ленц немедленно предупредил Chemie Grünenthal об опасности талидомида. История быстро доходит до журналистов и властей. Спустя десять дней препарат изымают из продаж в Германии, а позднее и в других странах. Несмотря на то, что компания Chemie Grünenthal активно пыталась оспорить свои исследования, Richardson-Merrell в марте 1962 года отзывает свою заявку из FDA. Доктор Фрэнсис О. Келси фактически спасла будущее поколение американцев, за что получила от президента Джона Кеннеди премию «За выдающуюся гражданскую службу», став второй женщиной в США, заслужившей эту награду.

Но даже несмотря на то что в США талидомид не был одобрен, оказалось, что его уже получили более чем 20 000 американцев, так как Richardson-Merrell заранее продвигала не одобренный препарат. В итоге, 1 августа 1962 года президенту Кеннеди пришлось выступить с обращением.

≤Каждая женщина в этой стране, я думаю, должна знать: важно проверить свою аптечку и убедиться, что вы не принимали талидомид≥.

Джон Кеннеди в своем обращении к гражданам Соединенных Штатов

За несколько дней до этого FDA поручило своим инспекторам опросить каждого врача, получившего талидомид, и выяснить, не пострадали ли дети.

***

Дальнейшее расследование талидомидной трагедии выявляет немало шокирующих деталей. Например, о роковом письме, отправленном в 1958 году неустановленным сотрудником Chemie Grünenthal в адрес Distiller, в котором говорилось, что «талидомид – лучшее лекарство для беременных и кормящих матерей». Distiller впоследствии использовала это в маркетинго-



На фото салон автомобиля, принадлежавшего инвалиду с врожденными деформациями конечностей



Современная упаковка талидомида. Видны многочисленные предостерегающие надписи об опасности приема препарата беременным женщинам. Даже на самих капсулах нанесены предупреждающие пиктограммы

вом продвижении своего препарата на территории Соединенного Королевства, что сильно поспособствовало популярности талидомида среди беременных женщин. Сейчас это кажется абсурдным – фактически не исследованный должным образом препарат предлагали будущим роженицами на основании анонимного письма.

Также выясняется, что еще в 1956 году у одного из работников Chemie Grünenthal родилась дочь без ушей. Его жена принимала невыпущенный официально талидомид, который он взял на работе. Но тогда никто и не подумал связать рождение неполноценного ребенка с приемом новейшего препарата.

Из материалов дела стало известно, что компания Chemie Grünenthal не только игнорировала сообщения врачей о случаях периферического неврита, но и старалась скрыть любую негативную информацию о своем лекарстве. Для чего приобретала положительные отзывы у фармацевтов, а также оплачивала критику тем, кто был недоволен препаратом.

«Общественность не знала, что у Chemie Grünenthal не было надежных доказательств, подтверждающих ее заявления о безопасности препарата. Они игнорировали растущее число сообщений о вредных побочных эффектах, поступающих по мере использования препарата. На самом деле, начиная с 1959 года, Chemie Grünenthal была завалена жалобами врачей на легкие, тяжелые, а иногда и необратимые повреждения нервов, особенно у пожилых людей, которые использовали препарат в качестве снотворного. Компания с таким же пренебрежением отнеслась к опасениям, связанным с врожденными аномалиями. Препарат широко рекламировали как средство против тошноты для беременных

женщин. Когда компания столкнулась с сообщениями об уродствах детей и предположениями о том, что эти пороки развития могут быть связаны с талидомидом, она никак не отреагировала. Вместо того, чтобы серьезно отнестись к информации, Chemie Grünenthal ответила мерами по сохранению препарата на рынке».

Общественный резонанс усугублялся еще и тем, что в научной группе по разработке талидомида состояли бывшие нацисты. Так, руководителем группы по разработке недорогого антибиотика, который в итоге стал талидомидом, был ученый Хайнрих Мюктер, работавший над синтезированием лекарств против сыпного тифа для нужд Вермахта во времена Второй мировой войны. Этот неприглядный эпизод биографии породил многочисленные конспирологические теории в обществе.

Всего от действия талидомида, по разным оценкам, пострадали от 8000 до 12 000 детей, половина из которых умерли вскоре после рождения. Выжившие остались инвалидами на всю жизнь. Еще 40 000 человек заболели периферическим невритом в результате длительных приемов препарата.

Уже к концу 1961 года прокуратура и суды Германии были завалены многочисленными исками к Chemie Grünenthal со стороны пострадавших от талидомида пациентов. Лишь спустя 7 лет, в 1968 году, были собраны все материалы дела по талидомидной трагедии. Судебный процесс закончился в декабре 1970 года после того, как Chemie Grünenthal согласилась выплатить пострадавшим компенсации на общую сумму 100 000 000 немецких марок (примерно 50 млн евро).

Аналогичные судебные процессы прошли в других странах Европы и мира. Также для пострадавших пациентов создавали специальные фонды, которые формировались как фармацевтическими компаниями, так и правительством стран. Но в результате всех этих судебных разбирательств никто не оказался в тюрьме. Заключения избежали не только сотрудники Chemie Grünenthal, но и персонал многочисленных дистрибьюторов препарата, а также лечащие врачи, прописывающие талидомид своим пациентам.

«Где все виноваты, там никто не виноват».

Тацит

В 2012 году Chemie Grünenthal извинилась за то, что производила талидомид.

«Мы просим вас расценивать наше долгое молчание как признак молчаливого шока, который ваша судьба вызвала у нас. Мы поняли, как важно вести открытый диалог с пострадавшими. Мы бы хотели, чтобы этой трагедии не было».

Из заявления Chemie Grünenthal

***

Сам механизм воздействия талидомида на эмбрион долго оставался неизученным. Лишь в 2018 году ученые из Института раковых исследований Дана–Фарбер в США в журнале *eLife* опубликовали данные о том, что талидомид вызывает деградацию белка SALL4 либо полное удаление его из клеток. Белок SALL4 отвечает за развитие плода и конечностей. В ряде случаев беременной было достаточно одной таблетки талидомида, чтобы вызвать необратимые нарушения.

Несмотря на трагедию, талидомид применяют и по сей день для профилактики ВИЧ-инфекции, рака, а также ряда редких тяжелых заболеваний. В 1998 году талидомид был одобрен FDA на территории США для лечения проказы, а также как химиотерапевтическое средство для терапии множественной миеломы. Разумеется, талидомид противопоказан беременным. Пациенты принимают его под строгим контролем врача в медицинских учреждениях. Отпуск лекарства осуществляется в соответствии с программой S.T.E.P.S (программа просвещения по талидомиду и безопасности выписывания рецептов), разработанной в Celgene Pharmaceuticals и реализуемой в аптеках, где продается препарат.

Исследования свойств талидомида не прекращаются до сих пор, о чем свидетельствует растущее количество публикаций в ведущих медицинских журналах. Для ученых эти исследования очень важны, так как с их помощью станет ясно, возможна ли в будущем разработка более безопасной формулы. Ведь, невзирая на мрачное прошлое, талидомид – универсальный препарат, помогающий при многих серьезных заболеваниях. Да и его седативное свойство до сих пор не превзошло ни одно современное лекарство. Кто знает, может, в будущем ученым удастся сделать формулу талидомида абсолютно безопасной.