

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ

History of Medicine and Pharmacy

Обзор

УДК 615.9

DOI: 10.14489/icmp.2023.01.pp.050-059

НЕПРЕДСКАЗУЕМАЯ ИСТОРИЯ ТАЛИДОМИДА

В. В. Балуцкий¹, А. В. Балуцкая²

¹ФГКУ «1586 Военный клинический госпиталь» Минобороны России, Подольск, Россия, viktor-baluckij@yandex.ru

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

В статье отражена история препарата «Талидомид», который был синтезирован в 1954 году западногерманской фармакологической компанией Chemie Grünenthal. После испытаний препарат стал продвигаться как эффективное снотворное, лишенное побочных свойств барбитуратов. Средство стало очень популярным, и вскоре вышло за пределы Германии, постепенно завоевав более чем 40 стран. На определенном этапе талидомид стал предлагаться как безопасный препарат от тошноты у беременных. Однако постепенно отметился рост числа возникновения врожденных уродств у детей, чьи матери принимали талидомид во время беременности. Известны имена врачей, таких как Видукинд Ленц и Уильям МакБрайд, обративших внимание общественности на опасные проявления препарата. Фирмы-производители вначале отказывались признать вину, но вскоре прокатился целый вал судебных процессов, обязавших производителей талидомида выплачивать колоссальные средства жертвам препарата. В США получила известность сотрудница FDA Френсис Келси, не давшая разрешение на проникновение талидомида в США в период триумфального шествия препарата. В статье указаны некоторые жертвы препарата, сумевшие приобрести известность. На какое-то время история талидомида казалась завершенной. Однако в 1964 году практически случайно израильский врач Яков Шескин открыл эффект препарата в отношении некоторых видов лепры. В последующие годы выявлена эффективность препарата при целом ряде заболеваний. Однако тератогенный скандал из истории талидомида сдерживает его широкое применение. «Печальный опыт» препарата должен стать серьезным уроком для фарминдустрии: однако история может повториться, чему примером является скандал вокруг препарата от ожирения, произошедший в этом году.

Ключевые слова: Талидомид, Хеми Грюненталь, фокомелия, Френсис Келси.

Для цитирования: Балуцкий В.В., Балуцкая А.В. Непредсказуемая история талидомида // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2023. Т. 3, № 1. С. 50 – 59. DOI: 10.14489/icmp.2023.01.pp.050-059

Review

THE UNPREDICTABLE HISTORY OF THALIDOMIDE

V. V. Balutsky¹, A. V. Balutskaya²

¹Federal 1586 Military Clinical Hospital, Podolsk, Russia

²First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The article reflects the history of thalidomide, synthesized by the West German pharmaceutical company Chemie Grünenthal in 1954. Initially the drug was promoted as an effective hypnotic, devoid of the adverse effects of barbiturates. The drug became very popular in Germany and beyond its borders, and had been used in more than 40 countries. At some point thalidomide began to be offered for the treatment of nausea in pregnancy. However with time a gradual increase in the incidence of congenital malformations in children whose mothers took thalidomide during pregnancy was noted. Two doctors – Widukind Lenz and William McBride – are known for drawing public attention to the dangerous consequences of the drug usage in pregnancy. Initially, thalidomide manufacturers denied their guilt, however a numerous

number lawsuits obliged pharmaceutical companies to pay huge financial compensations to the victims of thalidomide. In the United States, FDA employee Francis Kelsey became famous for not giving permission for thalidomide for the US pharmaceutical market despite its unrestricted usage in European countries. The article provides information about some thalidomide victims who were able to live an active life and become famous. After the recognition of the thalidomide tragedy the therapeutic usage of the drug seemed to be irrevocably terminated. However, in 1964 the Israeli doctor Yakov Sheskin almost by occasion discovered the therapeutic effect of thalidomide on some types of leprosy. In subsequent years the effectiveness of the drug was reported in a number of other diseases. However, the "thalidomide tragedy" with its teratogenicity is still holding back the widespread use of the drug. The bad experience of thalidomide should be a painful lesson for the pharmaceutical industry, but unfortunately, the story can be repeated, that is exemplified by the obesity drug scandal this year.

Key words: Thalidomid, Chemie Grünenthal, phocomelia, Frances Kelsey.

For citation: Balutsky VV, Balutskaya AV. The unpredictable history of thalidomide. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy.* 2023;3(1):50-59. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2023.01.pp.050-059

История фармакологического препарата «Талидомид» напоминает триллер – в ней есть и таинственное начало, взлет, падение и новое восхождение; с ним связаны тысячи погубленных человеческих судеб и тысячи спасенных. Темная сторона этого препарата должна стать серьезным уроком для фарминдустрии; однако, как показывает жизнь, от повторения трагедии абсолютной страховки нет.

Традиционно считается, что талидомид был синтезирован в 1954 году западногерманской фарм-фирмой «Хеми Грюненталь» (Chemie Grünenthal). Компания была основана в 1946 году в Штольберге. Первоначально сферой деятельности фирмы была парфюмерия; после окончания Второй мировой войны, когда немецким предприятиям было разрешено производить пенициллин, Грюненталь была первой компанией, выведшей этот антибиотик на рынок Германии. В поисках новой продукции, для расширения фармакологического арсенала компании, и был синтезирован талидомид.

Однако существует и «конспирологическая» версия рождения препарата [1]. Согласно ей, молекула была синтезирована еще в 1944 году нацистскими учеными в поиске возможного антидота от нервно-паралитического газа Зарин, исследования проводились над заключенными концлагерей. Как минимум трое из бывших врачей-нацистов, получив разные виды наказаний за свое прошлое, влились в последующем в коллектив Chemie Grünenthal. Сторонники теории «нацистского следа» считают, что кто-то из этих ученых «поделился» знаниями о талидомиде. Однако данная теория происхождения талидомида не является общепринятой.

Как бы там ни было, но официальным годом рождения талидомида в лоне Хеми Грюненталь значится 1954-й. Первоначально препарат рассматривался как возможный антикольвунсант, а также спазмолитик или местный анестетик, однако проведенные исследования не подтвердили этого. В следующем, 1955 году, Chemie Grünenthal неофициально разослало талидомид для апробации врачам ФРГ и Швейцарии (такая тактика не противоречила правилам того времени). В результате проведенных исследований был выявлен седативный и снотворный эффект препарата, и именно как седатик и гипнотик препарат начал свое триумфальное шествие по континентам.

С 1957 года на территории ФРГ препарат был зарегистрирован под коммерческим названием *Contergan*. При продвижении на фармрынке акцентировалось, что, в отличие от продукции конкурирующих фирм, талидомид не является барбитуратом (и, соответственно, свободен от присущих барбитуратам негативных эффектов), а также безопасен (что, в первую очередь, понималось как отсутствие токсического и летального эффекта). И, действительно, пациенты на фоне приема Контергана отмечали крепкий сон без утренней астении; что касаясь безопасности, то по состоянию на 2013 год было зарегистрировано 18 случаев передозировки препарата до 14 граммов (при стандартной дозе таблетки Контергана 50 мг) без смертельных эффектов. «Глубокий естественный сон, длящийся всю ночь» – этот слоган применялся для распространения средства.

Помимо дозировки в 50 мг, появился Контерган-форте дозой в 100 мг. Для детей выпускалась

жидкая форма. Исходя из заявленной безопасности препарата, он начал продаваться безрецептурно. Талидомид использовался в ряде комбинированных препаратов: Grīprex – для лечения респираторных инфекций, Asmaval – как средство от астмы, Tensival – гипотензивный препарат, Valgraine – противомигренозный. Талидомид вскоре перешагнул границы ФРГ и быстро стал распространяться по многим странам мира; вскоре 14 фармацевтических компаний продавали его в 46 странах под 37 (а по некоторым данным, 51) различными торговыми названиями. В 1959 году около 1 млн человек в Германии принимало талидомид. Только в одном, 1960 году, было продано 14,5 т препарата. На пике популярности каждый месяц Chemie Grünenthal выпускало около 20 млн таблеток Контергана. Талидомид стремительно взбирался на Олимп самых успешных препаратов в истории медицины.

С 1958 года фирма Distillers Company (относительно молодая к тому времени фармкомпания, ранее занимавшаяся выпуском алкогольной продукции) начала производить талидомид под названием *Distaval* в Соединенном Королевстве, Австралии и Новой Зеландии. В том же году эта фирма начала активно пропагандировать новое свойство препарата – как эффективное средство от тошноты, бессонницы и беспокойства у беременных и кормящих женщин. При этом какого-либо исследования безопасности у данной категории пациенток не проводилось, что, впрочем, отвечало общему представлению того времени о невозможности прохождения лекарств через трансплацентарный барьер. Вскоре использование талидомида для купирования тошноты беременных распространилось за пределы Великобритании. «Лучшее средство для беременных и кормящих матерей» – этот слоган привел к еще большему успеху препарата, в том числе и коммерческому (*фото 1*). К 1961 году талидомид стал одним из самых продаваемых седативных препаратов, а в ФРГ и вовсе занял лидирующие позиции. Помимо беременных, препарат также рекомендовался беспокойным детям.

Первыми тучками на лучезарном небе триумфа талидомида явились случаи дистальной полиневропатии, чаще отмечаемой у пожилых пациентов, пользовавшихся препаратом.

В октябре 1959 года дюссельдорфский врач-невролог, профессор медицины Ральф Восс в течение нескольких месяцев наблюдал за развитием полиневропатии у 68-летнего пациента и пришел к выводу о возможной причинно-следственной связи с приемом талидомида. Врач направил сообщение в Хеми Грюненталь с вопросом, может ли это быть нежелательным проявлением медикамента? Фирма категорически отвергла данное предположение. Однако появлялись все новые случаи невропатии у пациентов, принимавших талидомид, и отмахнуться от них становилось все труднее. Фармфирмы вынуждены были объявить талидомид препаратом, отпускаемым по рецепту. По приблизительным подсчетам, нейропатия развилась у 40 тыс. человек, принимавших талидомид.

Однако нейропатия была еще только «цветочком». Своей печальной «славой» талидомид обязан врожденными уродствами, которые стали проявляться у тех детей, чьи матери принимали препарат во время беременности. По злой иронии судьбы одной из первых беда постучалась в двери сотрудника фирмы Chemie Grünenthal в городе Штольберг. 25 декабря 1956 года в его семье родился ребенок без ушных раковин (в большинстве источников упоминается девочка, хотя есть указание на мальчика и даже приводится имя – Грегор). Как оказалось впоследствии, работник фирмы приносил для своей беременной жены еще не лицензированный препарат. Первоначально уродство не было связано с воздействием лекарства, однако впоследствии данный ребенок, по некоторым дан-



Фото. 1. Дженерики талидомида и реклама препарата
Thalidomide and its generic and drugs advertisement

ным, стал считаться первой жертвой-инвалидом талидомида – «нулевой пациент».

К 1960 году выявлялось все больше случаев врожденных уродств у младенцев. Осенью 1960 года на конференции в Касселе (Германия) несколько врачей отметило резкое учащение врожденных патологий. Доктор медицины, педиатр Ганс-Рудольф Видеман (H.R. Wiedemann) назвал шквал детских уродств «эпидемией» [2]. Преимущественно отмечались дефекты конечностей, получившие название «фокомелия» (дословно – тюленья конечность, от др.-греч. φοκῆ – «морской котик» и μέλος – «конечность») (фото 2). В список возможных уродств добавлялись отсутствия ушных раковин, дефекты глаз, нарушение развития внутренних органов, отставание в умственном развитии – и на этом список поражений не заканчивался.

Итак, факт трагедии был озвучен. Оставалось только найти причину. Практически одновременно это сделали два врача, находившиеся по разные стороны от экватора, в Германии и Австралии.

Педиатр и медицинский генетик из Гамбурга Видукинд Ленц (Widukind Lenz) проанализировал около 212 тыс. записей о детях, родившихся в Гамбурге за 25 лет (с 1930 по 1955) и выявил

только один (!) случай «доталидомидовой» фокомелии (в последующем появились данные статистики, что к 1959 году в ФРГ отмечалось 17 случаев фокомелии, в 1960 – 126, а к 1961 году – уже 477). Кроме того, Ленц установил, что не менее 50 % матерей пострадавших детей во время беременности принимали талидомид. В ноябре 1961 года о своих подозрениях врач сообщил по телефону в офис Хеми Грюненталь, а уже через несколько дней опубликовал в газете *Welt am Sonntag* письмо, в котором он отметил более 150 случаев врожденных пороков у новорожденных и напрямую указал на факт приема женщинами талидомида в период беременности. (Интересный факт: отец Видукинда, профессор расовой гигиены Фриц Ленц, в свое время выступал за расширение пространства для немцев, в том числе путем «стерилизации всех непригодных и неполноценных»; к таким в будущем были бы причислены дети с фокомелией).

В то же время в Австралии акушер Уильям МакБрайд (W. McBride) (фото 3), работавший в Сиднее, в течение двух недель принял роды у троих матерей, закончившиеся появлением детей с уродствами. Причем некоторым из этих рожениц во время беременности МакБрайд сам назначал талидомид.

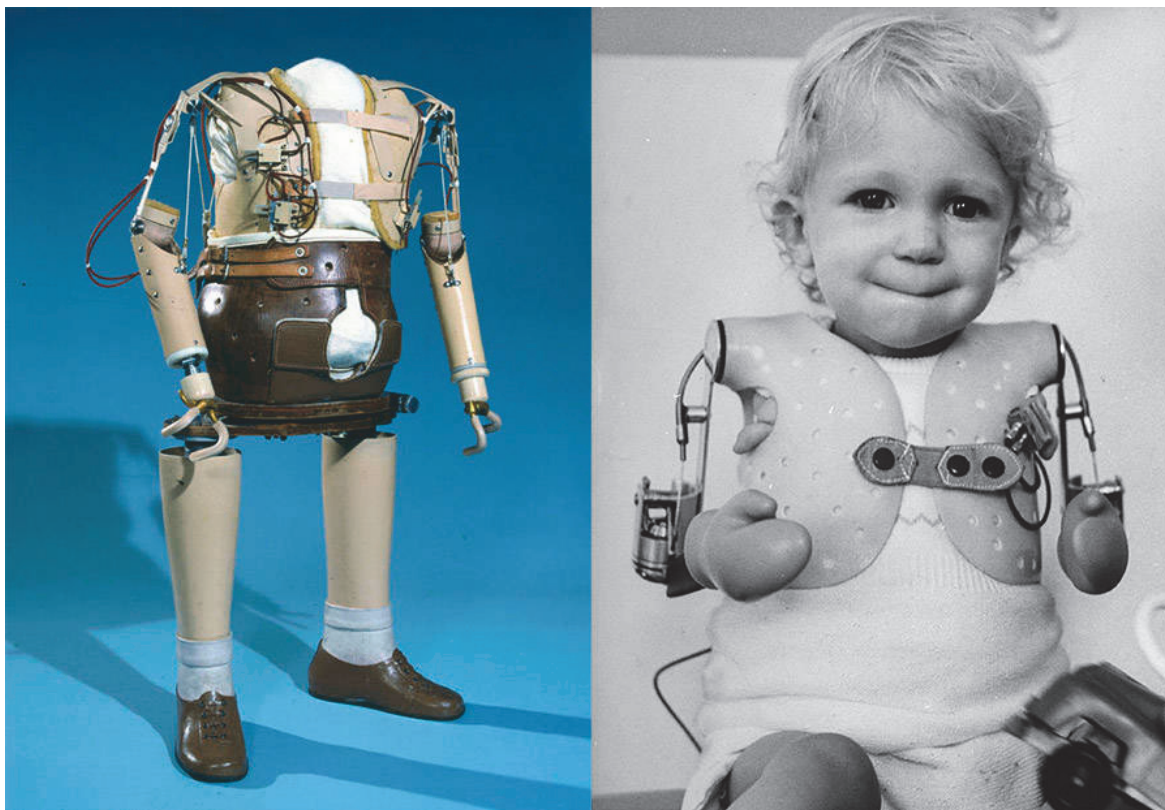


Фото 2. Жертва фокомелии и протезные устройства
Victims of phocomelia and prosthetic devices

В декабре 1961 года врач опубликовал краткое сообщение в журнале *Lancet*, где связал случай уродств с талидомидом [3]. (Интересный факт: поступок доктора вызвал череду награждений, он был признан Человеком года за 1962 год, получил престижную французскую медаль от L'Institut de la Vie, стал кавалером ордена Британской империи и кавалером ордена Австралии. Впоследствии он опубликовал сообщение о связи антидепрессанта имипрамина с врожденными уродствами у троих новорожденных, но проведенные в последующем исследования данный факт не подтвердили. В 1980 году врач вновь обвинил очередной препарат от тошноты и рвоты, Дебендокс, в тератогенном эффекте. Фирме пришлось снять продукт с производства, однако проведенные исследования не только не нашли вины за препаратом, но и обнаружили факты сознательной фальсификации. Вышел скандал, в августе 1993 года трибуналом Нового Южного Уэльса МакБрайд был обвинен в мошенничестве и на время исключен из медицинского реестра. В защиту доктора можно указать, что побудительным мотивом его поступка, вероятно, была искренняя уверенность в потенциальной вреде медикаментов для беременных и желание недопущения повторения трагедии талидомида).

Итак, публикации двух докторов вызвали большой резонанс. В ФРГ уже через десять дней после публикации Ленца Chemie Grünenthal была вынуждена отозвать *Contergan* с продажи. В декабре 1961 года в Великобритании Distillers Company отозвала *Distaval*, сообщив об этом в авторитетных медицинских изданиях *Lancet* и *British Medical Journal*. Талидомид начал срочно отзываться с мирового фармрынка. Но тем не менее в некоторых странах, например в Бельгии, Бразилии, Канаде, Италии и Японии, препарат продолжал продаваться до девяти месяцев беременности.

Тератогенные последствия талидомида были ужасающие. Данные о количестве прервавшихся беременностях и мертворожденных из-за влияния препарата отсутствуют, однако статистика очевидно отмечала значительный рост подобных случаев. Считается, что в конце 50-х – начале 60-х годов в полсотни государств планеты родилось до 12 тыс. детей с уродствами. До 40 % таких детей не дожили до года. Оставшиеся всю жизнь были обречены на инвалидность. Семьи пострадавших детей также страдали от психологического и материального бремени. К настоящему времени в мире живет от 5 до 6 тыс. жертв талидомида, из них в Великобритании – 458.



Фото 3. Уильям МакБрайд
William McBride

Советский Союз избежал ужасов талидомидовой трагедии. В этом случае спасительным оказался курс страны на развитие фармацевтической независимости.

А из стран «западной коалиции» практически без потерь вышли Соединенные Штаты Америки. И у этого чуда есть своя героиня, чье имя – Фрэнсис Кэтлин Олдхэм Келси (Frances Kathleen Oldham Kelsey). В тот период Френсис Келси, доктор медицины и доктор философии, была сотрудником FDA, и только ее подпись требовалась для прорыва талидомида на просторы США. Продвижением препарата занималась фирма Richardson-Merrell Company, обратившаяся 8 сентября 1960 года в FDA за лицензией на талидомид под торговым названием *Kevadon*. Представлялось, что все дело уже было «в шляпе» – действительно, уже имелся ошеломительный успех во всем мире; мало того, фирма заручилась мнением 1267 (!) терапевтов США, проводивших тестирование препарата на 20 тыс. пациентов, которые

употребляли 2,5 млн таблеток – и все с положительным результатом. Оставалось дело за подписью госпожи Келси. Но подпись получить не удалось.

Как представитель FDA Келси имела право затребовать у фирмы разъяснения или дополнительную документацию по любому смущающему вопросу по препарату и после этого имела законные 60 суток на вынесение решения – либо же на уточнение следующего вопроса со следующей двухмесячной отсрочкой. И Келси задавала все новые вопросы – 6 раз подряд.

Что сподвигло доктора Келси от пропуска талидомида на просторы США – ведь к моменту обращения фирмы о жутких последствиях препарата на плод еще не было известно? Сама женщина вспоминала впоследствии, что ее насторожило абсолютно «безоблачное» описание препарата, а также отсутствие упоминаний о периферическом неврите на фоне лечения (первые случаи уже были известны, но Richardson-Merrell Company решила об этом умолчать). Кроме того, в своей предшествующей карьере Келси занималась вопросами трансплацентарного барьера и могла сомневаться в господствовавшем на тот момент представлении о непреодолимости данного барьера для лекарств [2].

К концу же испытательного срока уже появились шокирующие сведения о тератогенном эффекте препарата – и вопрос об экспансии талидомида на просторы США отпал сам собой. Считается, что принципиальная позиция Френсис Келси спасла несколько тысяч судеб (по имеющимся данным, в США было отмечено только 17 случаев уродств у новорожденных).

Вызывает удивление, как эта женщина, которая к тому периоду только месяц (!) работала в системе FDA, смогла выдержать прессинг Richardson-Merrell Company. Фирма планировала начать триумфальный марш по США в период рождественских каникул, и на складах были приготовлены тонны таблеток Кевадона. На нее оказывали давление, изматывали письмами и звонками, пытались действовать через руководство, упрекали в некомпетентности и бюрократии. Однако Френсис выстояла.

За свой удивительный вклад в предотвращение трагедии в 1962 году президент США Джон Кеннеди вручил ей государственную награду «За выдающуюся гражданскую службу» (фото 4). Интересный факт – Френсис Келси прожила долгую жизнь, 101 год, и скончалась в 2015 году менее чем через сутки, после того как получила

награду от генерал-губернатора Онтарио – Орден Канады – за ее роль в истории с талидомидом. В честь этой женщины в 2012 году был назван астероид (Kelsey, 6260).

После оглушительного провала талидомида в ряде «пострадавших» стран начались судебные процессы. На родине препарата, в Германии, суд над Хеми Грюненталь начался только с мая 1968 года и завершился в декабре 1970-го. Пресса той поры сравнивала суд с Нюрнбергским процессом по масштабам изученных документов. Около 120 свидетелей дали показания, были заслушаны 60 экспертов, изучено более 2000 документов. Судебные издержки для Германии оценивались в 13,6 млн долларов. В результате длительных слушаний никто из Chemie Grünenthal не понес персональной ответственности. Суд постановил фирме выплатить пострадавшим детям в Германии 100 млн дойчмарок. Кроме того, в 1971 году был организован государственный фонд Hilswerk für behinderte Kinder, в результате его деятельности к 1992 году выплачивались около 538 млн марок для 2866 пострадавших немецких детей.

В Великобритании компания Distillers в 1970-х годах выплатила семьям пострадавших 28 млн фунтов стерлингов. В январе 2010 года британский Минздрав принес официальные извинения жертвам талидомида; выплаты пострадавшим будут продолжаться пожизненно.

Подобные процессы проходили в Японии, Австралии и других странах.



Фото 4. Президент Кеннеди награждает Френсис Келси
President Kennedy awards Frances Kelsey

Что касается морального извинения, то по не совсем понятным причинам «прародитель» талидомида – Chemie Grünenthal – почти полвека хранило молчание. И только в 2012 году председатель правления компании Харольд Шток произнес: «Извините нас за то, что почти столетия мы молчали и не находили способа обратиться к вам по-человечески... Мы горько сожалеем о произошедшей трагедии». В память жертв трагедии в Штольберге был установлен памятник Бонифациуса Штирнберга, изображающий ребенка-инвалида на стуле и рядом пустой стул, хранящий отпечаток чьего-то тела. Под стульями подпись: «В память о погибших и выживших в катастрофе с талидомидом».

Сейчас большинству жертв талидомида около 60 лет. Судьба всех их непроста; некоторые из них получили известность, добившись признания упорством и способностью преодолевать трудности. Среди них – художница из Великобритании Элисон Лаппер, член Ассоциации художников, пишущая ртом и ногами. Пресса освещала ее свадьбу и рождение здорового сына. Она написала книгу про свою судьбу «Моя жизнь в моих руках», на Трафальгарской площади в 2005 – 2007 годах выставлялась скульптура, изображающая ее искалеченное тело (тем же скульптором, Марком Куинном, в 2000 году была выполнена менее известная скульптура Элисон с сыном Перисом – (фото 5).



Фото 5. Скульптура Элисон Лаппер и ее сына
Alison Lapper and Parys sculpture

В Германии получили известность звезда документалистики Нико фон Глазова и бас-баритон Томас Квастхофф, в Великобритании актер и музыкант Мэтт Фрейзер в 2005 году написал пьесу, переработанную впоследствии в мюзикл «Thalidomide! A Musical».

После оглушительного провала, казалось, талидомид обречен на вечное изгнание из просторов фармации. Однако история препарата имела неожиданное продолжение. Рожденный в Германии талидомид получил новое возрождение в Израиле. Произошло это в 1964 году в Иерусалимском госпитале Хадасса. «Вторым отцом» талидомида стал врач, выходец из Российской империи Яков (Джейкоб) Шескин (фото 6). Один из его пациентов страдал от злокачественной формы лепры – лепрозной узловатой эритемы (ENL), мучился от выраженных болей, не мог спать и передвигаться. Проводимая терапия не облегчала состояние несчастного. Трудно сказать, как доктор Шескин, зная об изъятии из оборота талидомида, решился назначить его своему пациенту. Не менее удивительно, почему этот препарат все еще находился на хранении в госпитале. Как бы там ни было, врач прибегнул к «терапии отчаяния» без особой надежды на успех. Какого же было всеобщее удивление, когда, проспав почти 20 ч, пациент стал поправляться и вскоре самостоятельно встал на ноги.



Фото 6. Джейкоб Шескин
Jacob Sheskin

Решительный доктор продолжил исследования эффективности талидомида у пациентов с проказой, переместившись впоследствии в Венесуэлу. Эффект был потрясающий – по некоторым данным, из пролеченных 173 прокаженных излечение наступило у 92 % больных [5]. В рамках ВОЗ проводилось расширенное исследование талидомида – при лечении 4552 прокаженных эффект отмечался у 99 % больных.

Помимо некоторых форм проказы, талидомид официально используется в комплексном лечении множественной миеломы – при этих двух заболеваниях FDA разрешает использовать ранее запрещенный препарат. Кроме того, проводимые многочисленные исследования позволяют предполагать эффективность прежде опального препарата в лечении множества других заболеваний и состояний – при туберкулезном менингите, синдроме истощения при СПИДе и саркоме Капоши, целого ряда онкологических и гематоонкологических заболеваний, болезни Крона, болезни Бехчета, синдрома Рандю–Ослера, ревматоидного артрита, тяжелого рецидивирующего афтозного стоматита, и этот список не полный [6]. К настоящему времени талидомид «примерялся» в лечении около 130 нозологий. Эпидемия Ковида тоже не оставила препарат без внимания – по имеющимся данным, в Китае медицинский университет Вэньчжоу исследует эффективность талидомида при новой коронавирусной инфекции [7]. Все эти грани применения талидомида экспериментальные и не имеют официального разрешения. Разумеется, тератогенный эффект препарата не исчез. Можно привести пример Бразилии, где талидомид применяется в лечении проказы со всеми предосторожностями, за период с 2005 по 2010 год там выявлено не менее 100 случаев тератогенных эмбриопатий.

В целях поиска более эффективных и безопасных препаратов появились производные талидомида, такие как леналидомид и помалидомид; оба препарата официально разрешены для лечения множественной миеломы.

В плане новых горизонтов талидомида показательна судьба Рона Бриннера – сына легендарного Юла Бриннера (известного в свое время в СССР как «ковбой Мальборо» и лидер «Великолепной семерки»). Рон в течение пяти лет страдал от тяжелого течения гангренозной пиодермии; стероиды и цитостатики не помогали. Тогда Бриннер самостоятельно, не будучи врачом, начал

интересоваться возможностью альтернативного лечения, в результате чего испробовал талидомид – и отметил значительный эффект. Впоследствии в соавторстве с профессиональным медиком он описал историю талидомида в книге «Темное средство» [8].

Талидомидовая трагедия имела последствия и для процесса тестирования и лицензирования лекарств. Были разработаны более жесткие правила, такие как Поправка Кефопера–Харриса (США) и Закон о лекарственных средствах 1968 года (Великобритания). В США новые правила стали требовать от заявителей доказывать эффективность и раскрывать все побочные эффекты, обнаруженные при тестировании, включая тератогенный эффект. Были разработаны механизмы сообщений о неблагоприятных эффектах препаратов, названные по цвету бланка-извещения «желтой картой».

Талидомид получил отражение в культуре. Так, история препарата стала известна на территории СССР во многом благодаря роману Артура Хейли «Сильнодействующее лекарство» (изд. 1984 г.). Талидомидовая тема присутствует в романах Дугласа Коупленда «Нормальных семей не бывает» и Фредерика Форсайта «Псы войны», а также в рассказе нашего соотечественника Григория Сухмана «Талидомид и частные роды». В рассказе современного польского писателя Януша Леона Вишневого «Правовращающая конфигурация» описываются эмоции жертвы талидомида, которой предстоит лечение опухоли этим же препаратом. В кинематографе тема талидомида представлена в фильмах «Частное дело» и «Контерган: Одна-единственная таблетка». Даже в культовом сериале «Докор Хаус» («Проклятый», сезон 1, серия 13) упоминается талидомид в связи с проказой.

P.S. Талидомидовая трагедия должна стать предостережением для будущего, однако история повторяется. В марте 2021 года французскую фармкомпанию Servier признали «виновной в обмане приотягчающих обстоятельствах, мошенничестве и непредумышленных убийствах» из-за сокрытия опасных побочных эффектов препарата для контроля веса Mediator, который стал причиной гибели до 2 тыс. человек. Компания оштрафована почти на 3 млн евро. Суд считает, что фармкомпания сознательно скрывала неблагоприятные действия препарата.

Национальное агентство по безопасности лекарственных средств (ANSM) также обвиняется в халатности, так как, несмотря на многочисленные жалобы и исследования, на многие годы затянуло процесс отзыва препарата. В борьбе за запрещение Mediator активное участие приняла пульмонолог из французского города Брест Ирэн Фрашон (Irène Frachon), опубликовавшая масштабное исследование о негативном влиянии препарата на сердечно-сосудистую систему.

Список литературы

1. Thalidomide's Secret Past: The Link with Nazi Germany. Onco'Zine. Retrieved 11 May 2020.
2. Wiedemann H.R. Hinweis auf Eine Derzeitige Häufung Hypo- und Aplastischer Fehlbildungen der Gliedmaßen // Die Medizinische Welt. (September 1961). S. 1863 – 1866.
3. McBride W.G. Thalidomide and Congenital Abnormalities // The Lancet. 1961. Vol. 2. P. 1358.
4. Bren L. Frances Oldham Kelsey: FDA Medical Reviewer Leaves Her Mark on History // FDA Consumer. 2001. Vol. 35, No. 2. P. 24 – 29.
5. Penna G.O., Martelli C.M., Stefani T. et al. Thalidomide in the Treatment of Erythema Nodosum Leprosum (ENL): Systematic Review of Clinical Trials and Prospects of New Investigations // Anais Brasileiros de Dermatologia. 2005. Vol. 80, No. 5. P. 511 – 522.
6. Hofland P. Reversal of Fortune: How a Vilified Drug Became a Life-saving Agent in the 'War' Against Cancer. Onco'Zine. Retrieved 11 May 2020.

7. Xia J. The Efficacy and Safety of Thalidomide Combined With Low-Dose Hormones in the Treatment of Severe COVID-19 // Clinical Trials. 2020.

8. Stephens T., Brynner R. Dark Remedy: The Impact of Thalidomide and its Revival as a Vital Medicine. Cambridge, MA: Perseus, 2001. 228 p.

References

1. Thalidomide's Secret Past: The Link with Nazi Germany. Onco'Zine. Retrieved 11 May 2020.
2. Wiedemann HR. Hinweis auf Eine Derzeitige Häufung Hypo- und Aplastischer Fehlbildungen der Gliedmaßen. *Die Medizinische Welt*. (September 1961): 1863-6. (In German).
3. McBride WG. Thalidomide and Congenital Abnormalities. *The Lancet*. 1961;(2):1358.
4. Bren L. Frances Oldham Kelsey: FDA Medical Reviewer Leaves Her Mark on History. *FDA Consumer*. 2001;35(2):24–9.
5. Penna GO, Martelli CM, Stefani T, et al. Thalidomide in the Treatment of Erythema Nodosum Leprosum (ENL): Systematic Review of Clinical Trials and Prospects of New Investigations. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2005;80(5):511-22.
6. Hofland P. Reversal of Fortune: How a Vilified Drug Became a Life-Saving Agent in the 'War' Against Cancer. Onco'Zine. Retrieved 11 May 2020.
7. Xia J. The Efficacy and Safety of Thalidomide Combined With Low-Dose Hormones in the Treatment of Severe COVID-19. *Clinical Trials*. 2020.
8. Stephens T, Brynner R. Dark Remedy: The Impact of Thalidomide and its Revival as a Vital Medicine. Cambridge, MA: Perseus. 2001;228.

Поступила в редакцию / Received 25.12.2022

Принята к публикации / Accepted 01.03.2023

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was conducted without sponsorship.

Вклад авторов.

Балуцкий В. В. – 100 % участия в разработке концепции и дизайна статьи, 50 % сбор материалов, 20 % участия в оформлении статьи по правилам для авторов.

Балуцкая А. В. – 50 % сбора материалов, 100 % участия в работе над компиляцией материалов, 80 % участия в оформлении статьи по правилам для авторов, 100 % участия в написании абстрактов на русском и английском языках.

Authors' contributions.

Balutsky V. V. – 100 % participation in the development of the concept and design of the article, 50 % of the materials collection, 20 % participation in the preparation of the manuscript according to the rules for authors.

Balutskaya A. V. – 50 % of the materials collection, 100 % participation in the work of compiling materials, 80 % participation in the preparation of the manuscript according to the rules for authors. 100 % participation in the writing of abstracts in Russian and English.

Сведения об авторах / Information about authors

Виктор Викторович Балущий – к.м.н., заведующий гастроэнтерологическим отделением ФГКУ «1586 ВКГ» Минобороны России, Подольск, Московская область, Россия.

Viktor V. Balutsky – Cand. Sci. (Med), head of gastroenterology Department, Federal 1586 Military Clinical Hospital, Podolsk Moscow region, Russia.

E-mail: viktor-baluckij@yandex.ru. **SPIN РИНЦ:**

ORCID: 0000-0002-0353-795X



Анастасия Викторовна Балущая – ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Anastasia V. Balutskaya – First Moscow State Medical University (Sechenov University) Moscow, Russia.

E-mail: viktor-baluckij@yandex.ru. **SPIN РИНЦ:**

ORCID: 0000-0003-3179-9364