

X-files

Что нужно знать о препарате Гептрал®

Многочисленные жизненные примеры доказывают: **нет ничего невозможного, и если вы еще не достигли успеха, значит, он придет, но чуть позже.**

Мало кто знает, что путь Рэя Крока, одного из основателей всемирно известной сети быстрого питания McDonalds, к вершине славы был не только непростым, но и длительным: в свои 52 года он занимался продажей бумажных стаканчиков и имел «в нагрузку» артрит и сахарный диабет, пока наконец не отважился заложить дом и страховку, чтобы выкупить лицензию на расширение сети.

Для воплощения в жизнь идеи создания романа о мальчике-волшебнике британской писательнице Джоан Роулинг потребовалось около 7 лет: вскоре книги о Гарри Поттере стали настольными для множества детей во всех уголках земного шара, а их автор сменила статус женщины, живущей на социальное пособие, на обладательницу мультимиллионного состояния. К Генри Форду, конструктору марки автомобилей, ассоциирующихся с надежностью и высоким качеством, оглушительный успех пришел только в 45 лет — через 10 лет после создания первого проекта (до этого он трудился рядовым инженером-механиком).

Безусловно, многие достижения, проекты и изобретения, особенно в области медицины, реализуются одновременно благодаря счастливой случайности, знаковому стечению обстоятельств, а порой и невнимательности, непреднамеренной ошибке, вкравшейся в научный эксперимент. Именно таким образом были открыты рентгеновские лучи, йод и пенициллин, создано лекарство для повышения потенции (изначально Виагра разрабатывалась как препарат для терапии стенокардии и артериальной гипертензии, а усиление половой активности стало полезным побочным эффектом лечения), разработан кардиостимулятор. Без преувеличения, перевернуло мир и открытие И. Ньютоном силы тяжести. И все же, как шутят ученые, «уверенное падение яблока на голову сомневающегося Ньютона, несомненно, явилось следствием их обоюдной научной зрелости», и такие несчастные случаи — скорее приятное исключение из правила длительного, настойчивого, самоотверженного научного поиска, характерного для медицины в том числе.

Например, историю открытия адеметионина, ныне известного врачам и пациентам как препарат Гептрал®, стабилизации его молекулы и изучения терапевтических эффектов нельзя назвать простой: на разработку методов повышения устойчивости данного вещества, что позволило применять его в клинической практике, понадобилось более 22 лет активной работы химиков и фармацевтов. Стабильное производное адеметионина, подходящее для перорального использования, появилось в 1974 г. в Италии.

Данный факт — не единственный интересный момент «биографии» популярного гепатопротектора. Но если результаты клинических испытаний и метаанализов вскоре после их опубликования становятся достоянием медицинской общественности, то о нюансах производственного контроля в полной мере осведомлены лишь единицы — такая информация незаслуженно считается «скучной» и «узконаправленной». А ведь именно технологические особенности во многом определяют качество и безопасность лекарственного средства, характер его воздействия на организм.

В чем же заключается секрет неугасаемой популярности препарата Гептрал® и его уникальности?

Можно ли поставить знак равенства между адеметионином 1,4-бутандисульфидом и другими химическими модификациями указанного вещества?

Какие технологические и человеческие факторы влияют на качество лекарственного продукта?

Как оказалось, о препарате Гептрал®, пользующемся заслуженным авторитетом среди медицинского сообщества, можно рассказать много нового и любопытного...

Гептрал®. Личное дело

ФИО. Адеметионин называют активным метионом, поскольку он выступает в качестве донатора метильных групп в реакции трансметилирования. Химическая формула адеметионина — производного незаменимой серосодержащей кислоты метионина и аденозинтрифосфата (АТФ) — была открыта G.L. Catoni еще в 1952 г. Единственным препаратом адеметионина (действующее вещество — адеметионина 1,4-бутандисульфид), представленным на украинском фармацевтическом рынке, является Гептрал® (Abbott) в виде таблеток в кишечнорастворимой оболочке по 400 мг № 20 и лиофилизированного порошка для приготовления раствора для инъекций с растворителем (400 мг / 5мл) № 5. Согласно классификации лекарственных средств АТС адеметионин относится к аминокислотам и их производным группы А — «Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм».

Возраст: инъекционной формы — 62 года, таблетированной — 40 лет.

Национальность: немец. Препарат Гептрал® был разработан сотрудниками химического завода Knoll AG (Германия). В настоящее время таблетки и инъекции препарата Гептрал® производятся и упаковываются на нескольких современных, оснащенных по последнему слову техники предприятиях в Западной Европе. Их деятельность контролируют соответствующие регуляторные органы Европейского союза.

Место жительства: адеметионин синтезируется в печени, присутствует во всех живых клетках (в максимальном количестве — в гепатоцитах и клетках головного мозга) и играет ключевую роль в важнейших биохимических реакциях (трансметилирования, транссульфирования, синтеза полиаминов).



Сфера деятельности: оказывает выраженное положительное влияние при хроническом гепатите различной этиологии, внутрипеченочном холестазе (в т. ч. у беременных), циррозе печени, печеночной энцефалопатии, депрессивных синдромах, абстинентном синдроме.

Специализация: адеметионин известен как эффективный гепатопротектор (в качестве донатора метильной группы принимает непосредственное участие в синтезе фосфатидилхолина, важнейшей составляющей клеточных мембран; задействован в синтезе полиаминов, оказывая благотворное влияние на процессы пролиферации гепатоцитов и регенерации печени; компонент реакций транссульфирования, обеспечивающих продукцию антиоксиданта глутатиона; предшественник таурина, цистеина, коэнзима А).

Данное вещество относится к **супернутриентам** (активированным нутриентам, которые вводятся в организм в случае, когда их эндогенный синтез из предшественников невозможен по причине дисфункции ферментных систем печени). Ряд нутриентов, в т. ч. метионин, не синтезируются в организме и восполняются с помощью продуктов питания. Ученые установили, что для реализации биологической функции необходимы активация метионина и его преобразование в адеметионин. В случае нарушения функции печени этот процесс не может быть компенсирован за счет потребления метионина с пищей (твердым сыром, творогом, мясом, рыбой, гречневой крупой, яйцами, бобовыми и др.): в работе J.D. Finkelstein и соавт. (1986) показано, что даже повышение содержания метионина в рационе в 7 раз не влияет на концентрацию внутрипеченочного адеметионина. При наличии заболеваний печени вместо метионина может использоваться адеметионин.

Опосредованное адеметионином трансметилирование играет ключевую роль в продукции и активации нейротрансмиттеров (норадреналина, адреналина, дофамина, серотонина, гистамина) в центральной нервной системе; помимо воздействия на метаболизм нейротрансмиттеров, адеметионин также влияет на текучесть мембран нервных клеток и активность рецепторов, что позволяет говорить об **антидепрессивном** действии.

Подтверждены **холеретическая** и **холекинетическая** активность, способность реализовывать **антиоксидантный** и **детоксикационный** эффекты.

Личные достижения:

1992-1993 — опубликован наиболее ранний метаанализ испытаний, посвященный использованию адеметионина при внутрипеченочном холестазе, в т. ч. у беременных (M. Frezza, M. Terpin, 1992; M. Frezza, 1993): были отмечены симптоматическое влияние адеметионина и его преимущества в сравнении с плацебо по таким параметрам, как исчезновение кожного зуда (77,6 vs 27,8%), нормализация или улучшение на 50% уровня общего билирубина, прямого билирубина, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и глутатионпероксидазы); констатировалась необходимость оценки влияния гепатопротектора на течение болезни и выживаемость.

2002 — масштабный систематический обзор, оценивавший результативность применения адеметионина при заболеваниях печени, а также у пациентов с депрессией и остеоартрозом (M. Hardy et al. выявили 1624 научные статьи, из которых 99 соответствовали предъявляемым требованиям). Установлено положительное влияние адеметионина в отношении кожного зуда и снижения уровня общего билирубина у беременных с холестазом и в общей популяции. Ввиду неоднородности результатов в этот метаанализ не были внесены данные по применению адеметионина у пациентов с гепатитами, циррозом печени, перенесших ортотопическую трансплантацию печени (во всех работах наблюдалось значимое снижение уровней печеночных трансаминаз). В отношении профиля безопасности адеметионина авторами был сделан вывод, что возможные побочные реакции по своей природе не являются опасными для жизни и в целом маловероятны.

2006 — систематический обзор публикаций с 1950 по 2005 год экспертами Кокрановского сотрудничества, в который включали испытания с участием пациентов с алкогольной болезнью печени (A. Rambaldi, C. Glud). Тщательный анализ результатов различных работ позволил ученым сделать вывод об эффективности продолжительного лечения алкогольного цирроза печени с помощью адеметионина, реализующейся в повышении выживаемости пациентов, особенно контингента с ранними стадиями патологии.

В силу нестабильности пероральной формы во всех ранних клинических исследованиях адеметионин применяли парентерально (внутривенно или внутримышечно). Появление адеметионина в форме таблеток в кишечнорастворимой оболочке катализировало широкое применение данного лекарственного средства и всестороннее его изучение, в рамках которого его полезные эффекты были многократно подтверждены в условиях реальной практики.

Перспективы: учитывая уникальное сочетание гепатопротекторного и антидепрессивного действия, адеметионин (Гептрал®) эффективен у пациентов с коморбидной патологией (соматическая патология + депрессия), в частности, доказана результативность его приема у больных с алкогольной зависимостью и депрессией (R. Agricola et al., 1994). В ряде работ показана целесообразность назначения данного гепатопротектора пациентам гастроэнтерологического профиля с депрессивными проявлениями, что сопровождалось улучшением психоэмоционального состояния на 3-14-е сутки, повышением комплаенса, улучшением сотрудничества больного с лечащим врачом.

Относительно новой сферой научного поиска можно считать применение адеметионина в лечении больных хроническим вирусным гепатитом С. Первые обнадеживающие результаты получены в работах M. Filipowicz и соавт. (2010), J.J. Feld и соавт. (2011). Обсуждается целесообразность включения препарата Гептрал® в схемы лечения пациентов, получающих химиотерапию.

Характерные черты: действующее вещество Гептрала характеризуется высокой стабильностью (для применения адеметионина в виде лекарственного средства необходимо преобразование в стабильную соль), что сопряжено с определенными технологическими сложностями.

В связи с этим компанией Abbott было принято решение сохранить расположение производственных мощностей именно на территории Западной Европы с целью обеспечения стабильно высокого качества и безопасности каждой партии продукции. Все производственные объекты функционируют в соответствии с мировыми требованиями и стандартами качества, установленными Международной конференцией по гармонизации в отношении Надлежащей производственной практики (GMP).

Технология производства разработана и запатентована компанией Abbott: адеметионина 1,4-бутандисульфид (соль SD4) имеет стабильную структуру и срок годности 3 года.

Продолжение на стр. 6.

X-files. Что нужно знать о препарате Гептрал®

Продолжение. Начало на стр. 5.

Гептрал® – препарат необычный, процесс его создания нетривиален и во многом отличается от такового «коллег по цеху». Неудивительно, что это порождает множество слухов, догадок и заблуждений, а его пример развенчивает ряд утверждений, кажущихся неоспоримыми в отношении других вещей и явлений.



Миф № 1. От перестановки слагаемых сумма не меняется

Факт. Каждая мелочь имеет значение

Уникальное явление хиральности (оптической стереоизомерии) было открыто Луи Пастером в 1848 г. Трагиком феномена основывается на древнегреческом названии наиболее узнаваемого хирального объекта – руки. Хотя левая и правая руки – зеркальные отражения друг друга, они не могут быть совмещены в пространстве.

Трагическую известность стереоизомерии получила в 1960-х гг.: оказалось, что левовращающий изомер препарата талидомид обеспечивал мощное транквилизирующее действие, тогда как его правовращающий изомер провоцировал возникновение пороков развития у новорожденных. Впоследствии выяснилось, что свойства оптических изомеров могут различаться в весьма значительной степени. Например, D-изомер изопротеренола, используемого при бронхиальной астме, имеет в 50-70 раз большую бронхорасширяющую активность в сравнении с таковой его L-изомера. Более того, различаются не только терапевтические свойства и их выраженность, но и метаболизм лекарств. Приводятся данные (П.К. Яницкий и соавт., 1991), согласно которым только 15% синтетических препаратов, представленных на европейском рынке, производятся в виде отдельных стереоизомеров, остальные 85% – смесь изомеров.

Сульфониевые препараты (к которым относится и Гептрал®) также имеют хиральную структуру. Это значит, что существует 2 пространственные конфигурации молекулы в зависимости от расположения атома серы и α-углерода аминокислоты – S,S- (левовращающий) или R,S- (правовращающий) изомер. При кажущейся схожести структуры их клинические свойства кардинально различаются: S-изомер демонстрирует высокую фармакологическую активность, в то время как R-изомер инертен.

В качестве стабилизатора в препарате Гептрал® используется 1,4-бутандисульфид, обеспечивающий повышение содержания активного S-изомера.

Встречающийся в естественных условиях и выделяющийся в процессе ферментативного синтеза адеметионин имеет S,S-конфигурацию, однако в условиях хранения хиральный сульфид может самопроизвольно преобразовываться с очень маленькой скоростью, образуя инертный R,S-изомер. Поэтому для предотвращения описываемого явления необходимо строго контролировать условия синтеза и хранения Гептрала – показатель pH, температуру и влажность.

Установлено, что содержание в лекарственных препаратах инертного R-изомера в высоких концентрациях может сопровождаться токсическим действием на клеточные системы, тогда как активный S-изомер совершенно безопасен для организма.



Миф № 2. Лучшее – враг хорошего

Факт. Довольствуйся настоящим, но стремись к лучшему ©

Молекула адеметионина чрезвычайно чувствительна к таким параметрам окружающей среды, как температура (особенно выше 25 °C), давление и влажность. Например, если положить таблетку препарата на ладонь, он будет поглощать влагу и изменит консистенцию (станет липким). Отсутствие должного контроля каждого из этих показателей может негативно повлиять на безопасность, эффективность и срок годности Гептрала. В ходе изготовления препарата измеряется уровень 52 (!) параметров, изучается состав упаковочных материалов. Более того, некоторые стандарты, принятые внутри компании, жестче принятых в мире. Образно говоря, фейс-контроль препарата, осуществляемый Abbott, куда более строгий.

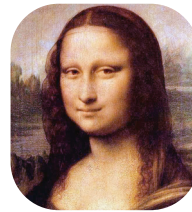
Инвестирование миллионов долларов в усовершенствование процесса производства Гептрала направлено на внедрение программного обеспечения и компьютеризированного оборудования, что в еще большей степени ужесточает контроль безопасности выпущенного продукта.

В одной из работ соль SD4 выпускаемого компанией препаратом Гептрал® ассоциировалась с гораздо меньшей частотой побочных эффектов, чем адеметионина тонзилат: 7 из 298 (2,7%) vs 16 из 277 (5,8%). По профилю безопасности Гептрал® приближается к плацебо.

Поскольку химический синтез ассоциируется с риском загрязнения сырьевыми материалами и реагентами, при производстве таблетированной формы Гептрала предпочтительнее отдано процессу ферментации (к метиону добавляются дрожжи, декстроза и кукурузный сироп). Затем следует этап лизиса (строгий контроль на этой стадии предотвращает появление примесей и инертного R-изомера адеметионина). Технологический цикл многоэтапен и включает выделение активного ингредиента посредством микрофильтрации, очищение путем проведения хроматографии и использования активированного угля, фильтрацию, сушку методом распыления при помощи очищенного НЕРА-фильтром воздуха, полусухое прессование.

Не менее сложен процесс производства внутривенной формы Гептрала: его действующее вещество сначала растворяют в воде, фильтруют, разливают во флаконы, помещают в сублимационную сушилку, а затем высушивают методом замораживания (т. н. лиофилизация, вследствие которой во флаконах остается сухой порошок).

Несмотря на глобальную тенденцию к компьютеризации производственных процессов, руководство компании Abbott доверяет не только высокоточным механизмам, но и людям. Обеспечиваются комфортные и выгодные условия труда, чтобы привлечь опытных и компетентных работников, настоящих профессионалов, способных генерировать инновационные идеи и принимать ответственные решения, базируясь на этической и социально ответственной политике ведения бизнеса. Помимо стабилизации основных параметров окружающей среды (температуры, влажности и т. п.), сотрудники предприятия осуществляют визуальную проверку каждой единицы продукции до ее упаковки, чтобы убедиться в отсутствии изменений, а следовательно, в высоком качестве препарата. При отсутствии дефектов флаконы передаются на упаковочную линию и комбинируются с растворителем лизином.



Миф № 3. Важна не форма, а содержание

Факт. Роскошь – это когда содержание так же прекрасно, как и форма ©

В сознании миллионов потребителей торговая марка Heinz, специализирующаяся на выпуске майонезов, соусов, консервов, замороженной еды и даже детского питания, прочно ассоциируется с... кетчупом. Причинами его бешеной популярности стали не только необычный вкус и активная реклама, но и оригинальная упаковка: в то время как конкуренты выпускали продукт в жестяных банках, «скрывая» его содержимое, Генри Хайнц отважился на поистине революционный шаг, избрав в качестве упаковки узнаваемую стеклянную бутылку необычной шестигранной формы, таким образом представив потребителю товар «во всей красе» и позволив убедиться в яркости цвета, «правильной» консистенции кетчупа, отсутствии осадка, примесей и т. п.

Такая, казалось бы, малозначительная деталь, как упаковка, способна существенно изменить уровень продаж товара, предопределить его узнаваемость, а в случае с некоторыми лекарственными средствами – даже повлиять на их эффективность, безопасность и стабильность действующего вещества. Упаковка Гептрала выполняет защитную функцию: таблетки упакованы в фольгу, чтобы избежать попадания света и разрушения действующего вещества, поэтому лучше всего вынимать лекарство из блистера непосредственно перед приемом.



Миф № 4. Белее белого может быть только зубная паста

Факт. В препарате все должно быть прекрасно

Жемчужный, слоновой кости, лилейный, топленого молока... Такими эпитетами обозначаются различные оттенки белого цвета, представляющего с научной точки зрения смешение всех цветов.

Такая обыденная и привычная деталь, как белая оболочка таблеток Гептрала, также имеет важную точку приложения: это позволяет визуально отметить ее пожелтение, что сопутствует процессу расщепления молекулы под влиянием температуры или влажности. В случае изменения цвета от использования лекарства следует отказаться.

Таблетированная форма препарата Гептрал® покрыта специальной кишечнорастворимой оболочкой, которая обеспечивает хорошую всасываемость лекарственного средства в тонком кишечнике и снижает поглощение влаги, являющейся одним из наиболее значимых факторов риска разрушения молекулы адеметионина.



Миф № 5. Правила существуют для того, чтобы их нарушать

Факт. Правила существуют для того, чтобы их нарушать, если дело не касается приема лекарственных средств

Согласно исследованию британской аптечной сети Lloyds Pharmacy (2014), около 46% (!) пациентов принимают лекарственные средства неправильно. Нарушение режима использования препарата может привести к различным нежелательным последствиям (например, измельчение перед приемом может вызвать передозировку, что особенно характерно для пролонгированных форм антигипертензивных средств; нежелательно принятие солнечных ванн после использования лечебных пластырей; применение НПВП перед занятиями спортом повышает риск гастроинтестинальных осложнений), в ряде случаев требующим госпитализации.

Несмотря на более быстрое действие в сравнении с препаратами-аналогами Гептрал® не относится к скоромощным средствам и рассчитывать на мгновенный эффект не стоит: длительность курса лечения должна составлять до 2 нед при начальной терапии и определяться индивидуально при поддерживающей. По мнению некоторых исследователей, в данном случае актуально правило: «Чем дольше, тем лучше».

Схема приема:

- при использовании инъекционной формы – 400-800 мг в/в или в/м (в зависимости от массы тела) в сутки;
- таблетированной – в зависимости от массы тела 1-2 таблетки 2 р/сут (рекомендуется глотать их, не разжевывая, в перерывах между приемами пищи).

Препарат Гептрал® обладает тонизирующим эффектом, поэтому в случае отсутствия в ближайших планах зажигательных вечеринок, ночных кинопоказов и т. п. от его приема перед сном лучше воздержаться.

Удивительно, но в век инновационных технологий и стремительного прогресса компания Abbott продолжает активно инвестировать средства в изучение новых терапевтических граней хорошо знакомого клиницистам препаратом Гептрал® и оптимизацию его производства, предлагая потребителям гепатопротектор, качество которого проверено временем.

Похоже, история препарата-легенды только начинается...

Подготовила **Ольга Радучич**