

спортивная фармакология ▶▶

ГОРМОН РОСТА, КАК ПРОДУКТ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ИНДУСТРИИ, В НАШЕЙ СПОРТИВНОЙ ЖИЗНИ ПОЯВИЛСЯ НЕ ТАК ДАВНО, А ЕСЛИ ПОСМОТРЕТЬ НА ПОСТСОВЕТСКИЕ ПРОСТОРЫ, ТАК РЕКОМБИНАНТНЫЙ СОМАТОТРОПИН ВООБЩЕ НОВИЧОК. ОДНАКО ЗА ЭТОТ СРАВНИТЕЛЬНО КОРОТКИЙ ПЕРИОД ВРЕМЕНИ ОН СМОГ ПРОЧНО ЗАКРЕПИТЬСЯ В АРСЕНАЛЕ ПРАКТИЧЕСКИ ЛЮБОГО ПРЕДСТАВИТЕЛЯ СИЛОВЫХ ВИДОВ СПОРТА. ХОТЯ ЦЕНЫ НА НЕГО ДО СИХ ПОР «КУСАЮТСЯ» И КАЧЕСТВОМ ПРОДАВЦЫ НАС ИНОГДА НЕПРИЯТНО УДИВЛЯЮТ, НО ВСЕ ЖЕ ПОЧИТАТЕЛЕЙ ЭТОГО ПРОДУКТА СТАНОВИТСЯ ВСЕ БОЛЬШЕ И БОЛЬШЕ

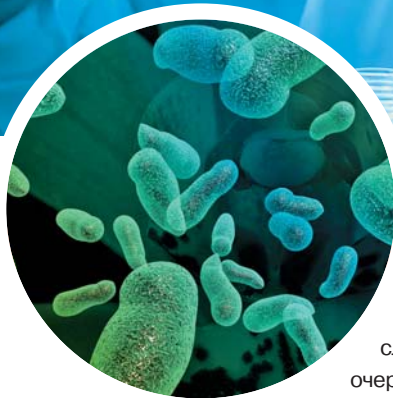
ПРОФИЦИЦИОНАЛИ

ПРОФИЦИОНАЛИ

ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ
ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ

Автор: Дмитрий Устименко

ВНИМАНИЕ!
РЕДАКЦИЯ НЕ ОДОБРЯЕТ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ БЕЗ НАДЛЕЖАЩЕГО ВРАЧЕБНОГО КОНТРОЛЯ. ВСЯ ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДОСТАВЛЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ ОЗНАКОМЛЕНИЯ. БЕСКОНТРОЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ МОЖЕТ НАНЕСТИ СЕРЬЕЗНЫЙ ВРЕД ВАШЕМУ ЗДОРОВЬЮ



Данная статья, как видно из ее названия, посвящена следующему этапу развития

рекомбинантного гормона роста, а именно гормону роста длительного действия. Наука в целом (как и фармакология в частности) не стоит на месте, и зачастую ее двигателем выступает бизнес. В принципе, это вполне естественно, поскольку зарабатывать на гормоне роста хотят не только продавцы, но и производители.

А зарабатывать, как показала практика применения соматотропина, есть на чем. Вот только наряду со всеми положительными качествами данного продукта есть у него один большущий минус (который, правда, добавляет ему некий элитарный характер) – это его цена. А если принять во внимание и высокую «хрупкость» рекомбинантного соматотропина и частоту инъекций (ведь период полураспада у него всего несколько часов), то для многих двух-трехмесячный курс соматотропина становится по-настоящему недостижимой целью. Порой доходит до того, что выступающие спортсмены прекращают свою подготовку к соревнованиям либо отказываются от участия вследствие нехватки денег на «полноценный» (с их точки зрения) курс гормона роста. На вопрос «Почему?» часто можно услышать ответ о том, что «без гормона нормально не «просушишься»». Но это своеобразная специфическая сторона применения соматотропина. Давайте не

забывать, что это вообще-то лекарство, и служит оно в первую очередь для борьбы с

нарушением роста. Дозировки при таком лечении не такие «ударные», как, например, в бодибилдинге, но продолжительность лечения порой достигает шести, восьми месяцев. Неудобство (ведь пациенты – это дети, ежедневные инъекции – это серьезный стресс), совместно со стоимостью гормона роста, как вы понимаете, существенно корректирует планы использования ГР. В общем, с этим нужно было что-то делать, и выход был найден. Нужно было оставить высоким качество, уменьшить частоту инъекций и постараться снизить цену (или хотя бы оставить ее на том же уровне, ведь если выполнить первые два условия, то цена уже не будет иметь решающего значения). Все более-менее просто, но, как всегда, достигаются такие цели не быстро (и, как показывает практика, не так уж и просто). Хотя некоторым компаниям все же улыбается удача в этих нелегких изысканиях.

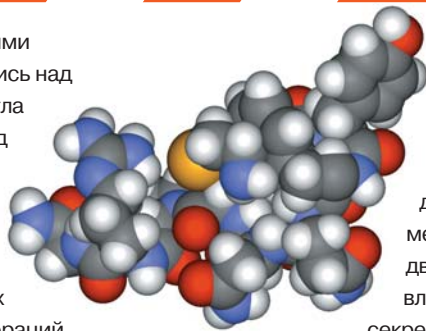
NUTROPIN DEPOT. ПОПЫТКИ В ПРОМЫШЛЕННЫХ МАСШТАБАХ

Если вы думаете, что над продлением жизни (периода полураспада) гормона роста ученые стали ломать свои и без того «уставшие» головы только недавно, то вы ошибаетесь. Как только удалось синтезировать гормон роста, научные деятели, подкрепляемые и стимулируемые



интересными финансовыми перспективами, задумались над структурой, которая смогла бы замедлить полураспад соматотропина. Первыми, кому удалось перейти от мыслей к действию, была одна из крупнейших фармацевтических корпораций Genentech, Inc.

В далеком 1999 году этот фармакологический титан из США вывел на рынок поистине революционный продукт под названием Nutropin Depot. Ученым удалось молекулу рекомбинантного гормона роста «встроить» в биосовместимые, биоразлагаемые микросферы из полилактид-ко-гликолид кислоты. После подкожного введения эти микросферы постепенно разрушались, тем самым постепенно высвобождая гормон роста. Полное растворение происходило приблизительно за один месяц после инъекции. У взрослых пациентов с дефицитом гормона роста однократная эффективная дозировка составляла 0,25-0,5 мг/кг, что позволяло добиться секреции инсулиноподобного фактора роста – 1 (ИФР-1) в пределах нормальных значений



на протяжении 14–17 дней. У детей, в препубертатном периоде, Nutropin Depot применялся в диапазоне от 1,5 мг/кг в месяц до 0,75 мг/кг дважды в месяц, что влияло на положительную секрецию ИФР-1 на протяжении 16–20 дней.

С вашего позволения немного отвлекусь, дабы пояснить, почему именно привязка идет к ИФР-1. Дело в том, что недостаток роста у пациента (ведь вы не забыли, что гормон роста – это лекарство?) во многом связывают с дефицитом инсулиноподобного фактора роста – 1. Данный белково-пептидный гормон, помимо его эффективного влияния на скелетную мускулатуру, также отвечает за развитие и рост костей. Влияние ИФР-1 на костную ткань выражается в стимуляции дифференциации остеобластов (костные стволовые

клетки). Кроме того, в ряде источников отмечают, что ИФР-1 стимулирует активность остеокластов – клеток, разрушающих старую костную ткань. Таким образом (конечно, весьма упрощенно) происходит обновление и рост костей. Очень важно отметить, что действие ИФР-1 сильно модулируется посредством семейства из семи специфических связывающих белков (IGF-1 binding proteins,





Depot оказался эффективнее, чем ежедневные инъекции ГР, и в результате его применения (на один раз в 14 дней на протяжении 32 недель) отмечалось снижение жировой массы и увеличение сухой мышечной массы тела у испытуемых (я знаю, о чем вы подумали. Вы подумали: вот бы и мне поучаствовать в подобных тестах и «на шарика» «курсануть» гармошкой на 32 недельки. Да, уважаемые читатели, это было бы неплохо, но пока такие эксперименты у нас не проводят).

Как я уже говорил, Genentech удалось в 1999 году вывести Nutropin Depot на рынок США, и этот препарат весьма неплохо продавался. Стоимость Nutropin Depot в 2004 году составляла в среднем \$ 100–150 за 18 мг (этого хватило бы на 15–30 дней «не ударной», я бы даже сказал, нормальной терапии обычного аптечного рекомбинантного гормона роста). Но, как все хорошее, история Nutropin Depot тоже закончилась. В 2004 году Genentech Inc и Alkermes PLC (еще один биофармацевтический гигант из США) сделали совместное заявление о прекращении производства Nutropin Depot. Причиной они назвали

«невозможность производства из-за отсутствия ресурсов, необходимых для производства и коммерциализации продукта». Как по мне, они просто красиво сформулировали нежелание тратить деньги на производство данного весьма перспективного лекарства.

Давайте еще раз пробежимся по плюсам и минусам Nutropin Depot. К плюсам относили реальную способность данного продукта положительно

влиять на рост у детей и на конституцию тела у взрослых.

Недостатками же Nutropin Depot, как отмечалось в ряде исследований, являлись ранний пик гормона роста после инъекции (то есть все-таки особо плавного высвобождения гормона роста из микросфер не удалось добиться) и небольшие раздражения в местах инъекций. Самым же главным минусом данного продукта является то, что его уже не производят...

IGFBP). Подробно описывать каждый из белков в рамках данной статьи я не буду, отмечу лишь, что, будучи связанным с каким-либо из этих белков, ИФР-1 способен оказывать совершенно разное влияние на ткани человека. Наиболее «положительными» с точки зрения нормального развития скелетной мускулатуры является IGFBP-3 (высокая концентрация которого зависит от гормона роста), а также для развития и роста костей важен IGFBP-5 (который в больших концентрациях находится непосредственно

в костях).

Но вернемся к Nutropin Depot. В одном любопытном исследовании в 2005 году ученым удалось с помощью 135 взрослых добровольцев с дефицитом гормона роста сравнить влияние Nutropin Depot, ежедневных инъекций «простого» рекомбинантного гормона роста и, конечно же, плацебо на рост, массу и конституцию тела. Так вот, было отмечено, что Nutropin



LB03002. ИНЪЕКЦИЯ ОДИН РАЗ В НЕДЕЛЮ

Как говорится, свято место пусто не бывает, а тем более, если это «место» может принести существенную прибыль. После ухода с рынка Nutropin Depot вопросом продления периода полураспада у гормона роста совместно занялись специалисты южнокорейской компании LG Life Sciences и польской компании Bioton S.A. Официально заявляется, что разработки и активные фазы испытаний продукта под кодовым названием LB03002 стартовали в 2006 году. Что же это за «зверь»?

LB03002 – это рекомбинантный человеческий гормон роста, помещенный в микрочастицы гиалуроната натрия, смешиваемый перед инъекцией с триглицеридами со средней длиной цепочек, что позволяет замедлять

высвобождение гормона роста и производить инъекции только один раз в неделю. Проще говоря, это масляный раствор, в котором содержится заключенный в «шарики» (глобулы) гормон роста. Производится данный гормон роста с использованием пекарских дрожжей (сахаромисцетов). При этом подобная технология позволяет получить молекулу с первичной структурой в 22 кДа, что идентично эндогенному гормону роста, секретируемому гипофизом человека. Рассматривая эффективность LB03002, учеными, как и в случае с Nutropin Depot, особое внимание уделялось уровню и продолжительности концентрации ИФР-1. Было установлено, что максимальный уровень ИФР-1 демонстрировался на протяжении семи суток с

Пегилирование представляет собой присоединение к молекуле действующего вещества, в нашем случае к молекуле рекомбинантного гормона роста, молекулы высокомолекулярного соединения полиэтилен гликоля

момента подкожной инъекции и был на 34–41 % выше, чем после инъекции

обычного рекомбинантного гормона роста. При этом, чтобы исключить влияние «своего» эндогенного гормона роста на результаты исследований, добровольцам предварительно, на протяжении семи дней до начала эксперимента, производились инъекции обычного рекомбинантного гормона роста в дозировке 0,03 мг/кг. Сравнивая результаты исследований 2006 года, проведенных на группе взрослых людей с дефицитом роста, с исследованиями 2009 года, проведенных на детях с таким же отклонением, было отмечено, что максимальный уровень гормона роста в крови достигал в первые несколько дней отметки 20–50 мкг/л (при норме 11–17 мкг/л для детей в допубертатном периоде и 3,4–4,4 мкг/л для взрослых). На протяжении последующих дней (до седьмого дня включительно) концентрация гормона роста снижалась до отметки 2 мкг/л. Что касается связывающего белка IGFBP-3, то его уровень также достиг весьма внушительных значений. Следует также





обратить внимание на то, что LB03002 хорошо переносился как детьми, так и взрослыми, причем в дозировках 0,2–0,7 мг/кг. Никакого влияния на уровень глюкозы также продемонстрировано не было.

В 2012 году были обнародованы еще одни результаты исследований по применению LB03002 на детях допубертатного периода. Ученые продемонстрировали, что использование LB03002 на протяжении 24 и 36 месяцев не снижает эффективности данного препарата, а также не вызывает каких-либо существенных побочных явлений даже у таких маленьких, хрупких «испытателей». Также в рамках данного эксперимента удалось установить оптимальную дозировку для лечения отклонений в росте. Такой дозировкой является 0,5 мг/кг в неделю. К сожалению, каких-либо данных о влиянии LB03002 на скелетную мускулатуру как у детей, так и у взрослых добровольцев ни один источник не содержит. Но если учесть столь высокие концентрации гормона роста и инсулиноподобного фактора роста – 1, то можно с определенной долей уверенности сказать, что на скелетную мускулатуру, а также на ткани суставов, хрящей и связок LB03002 сможет оказать позитивное (как с точки зрения «бытовой терапии», так и с точки зрения спорта) воздействие.

Что касается коммерциализации этого

продукта, то на данный момент на рынке его нет. LG Life Sciences в 2012 году подала заявку в Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для получения одобрения на запуск изготовления и реализации LB03002. Однако до сих пор Управление не ответило.

Что ж, нам ничего не остается, как ждать и надеяться, что LB03002 все же попадет на рынок и будет доступен для населения, ведь, как вы могли увидеть, определенные перспективы (в спортивной практике) у данного продукта есть.

ПЕГИЛИРОВАНИЕ И ГОРМОН РОСТА

Помнится, о пегелировании мы с вами уже говорили в прошлом году, рассматривая формы механического фактора роста. Если вдруг вы пропустили или читали невнимательно указанную тему, возьму на себя смелость немного повторить. Пегелирование представляет собой присоединение к молекуле действующего вещества, в нашем случае к молекуле рекомбинантного гормона роста, молекулы полиэтилен гликоля (ПЭГ). Молекулы ПЭГ – это водорастворимые полимеры окиси этилена с двумя терминальными гидроксильными группами. Эта технология не нова и по своей стоимости может быть меньше, чем вышеперечисленные аналоги.

ПЭГ применялся и применяется весьма обширно в современной фармакологии. Как говорится, зачем изобретать всякие глобулы и специфические масляные растворы, когда можно взять старый добрый ПЭГ? Однако, ввиду очень сложной структуры гормона роста, с выбором оптимального веса молекулы ПЭГ, а также с выбором места для присоединения данной молекулы к гормону роста, ученым из Novo Nordisk A/S пришлось нелегко. Почему именно Novo Nordisk? Дело в том, что именно производитель всем известных «Нордитропина» и «Новорапида» выступил инициатором и финансировал (и сейчас финансирует) испытания нового продукта под «названием» NNC126-0083. Как заявляет производитель, этот пегелированный NNC126-0083 рассчитан на применение один раз в неделю. Инъекции должны производиться подкожно. Основной идеей для создания данного продукта является улучшение удобства, ведь подкожные инъекции по 1-2 раза в сутки – это не совсем удобные процедуры. Хотя мы-то с вами знаем, что одними из самых преданных (и сознательных) пользователей гормона роста являются представители различных видов спорта, и для них 1-2 инъекции в сутки – это совсем не проблема. Но производитель старается совсем не для когорты спортсменов, а для деток с проблемами роста. Ладно, не будем отвлекаться.

ПРЕЗЕНТУЯ NNC126-0083, NOVO NORDISK A/S УКАЗЫВАЕТ, ЧТО БЫЛА ИСПОЛЬЗОВАНА МОЛЕКУЛА ПЭГ ВЕСОМ В 43 КДА, КОТОРУЮ «ПРИКРЕПИЛИ» К 141 АМИНОКИСЛОТНОМУ ОСТАТКУ (ГЛЮТАМИНУ) В СТРУКТУРЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ГОРМОНА РОСТА. ПРОДЛЕНИЕ «ЖИЗНИ» ГОРМОНА РОСТА В РАССМАТРИВАЕМОМ СЛУЧАЕ ДОСТИГАЕТСЯ БЛАГОДАРЯ СНИЖЕНИЮ КЛИРЕНСА ДАННОГО ПРОДУКТА В ПОЧКАХ (ПРОДЛЕВАЕТСЯ ФАЗА УСТРАНЕНИЯ ГОРМОНА РОСТА В ПОЧКАХ), А ТАКЖЕ БЛАГОДАРЯ МЕДЛЕННОМУ ПОГЛОЩЕНИЮ (АБСОРБЦИИ) ГОРМОНА РОСТА КЛЕТКАМИ-МИШЕНЯМИ.

Проверяя действие NNC126-0083, норвежцы с 2008 года проводили ряд экспериментов, в которых поначалу в качестве добровольцев принимали участие взрослые люди в возрасте от 20 до 65 лет.



При этом ученые не ограничивались жителями какой-либо одной страны, а ставили эксперименты даже на добровольцах из Страны восходящего солнца. Лишь на второй год после первых положительных результатов в качестве добровольцев были приглашены дети в возрасте от 6 до 12 лет. Характерным свойством, которым обладали все испытуемые, как взрослые, так и дети, было наличие дефицита гормона роста и, как результат, замедление роста, ожирение.

Результаты исследований продемонстрировали, что при одноразовом применении дозировки 10 мкг/кг средний уровень концентрации гормона роста в крови составлял 60,8 нг/мл; дозировка в 20 мкг/кг вызвала концентрацию на уровне 105,3 нг/мл; дозировка 40 мкг/кг (как оказалось, самая эффективная) вызвала среднюю концентрацию на уровне 152 нг/мл; дозировка в 60 мкг/мл не смогла тождественно увеличить концентрацию гормона роста в крови, а лишь добралась в среднем до отметки 42,0 нг/мл. Для того чтобы вам были понятны различия в концентрациях гормона роста после инъекций, приведу простой пример. 10 единиц классического аптечного «Джинтропина» от компании GeneScience Pharmaceuticals Co., LTD

равны 3,7 мг действующего вещества. Максимальная (я бы даже сказал, желаемая) концентрация гормона роста в крови после применения 10 единиц составляет 20–25 нг/мл. И эта концентрация держится недолго. Более реальным является уровень гормона роста в размере 12–15 нг/мл, который будет держаться в таких пределах на протяжении пяти часов после инъекции. Теперь взгляните на результаты исследований NNC126-0083, а именно на дозировку 10 мкг/кг. Если такую дозировку теоретически применить к атлету весом 90 кг, то мы используем 0,9 мг гормона роста, что эквивалентно 2,4 единицам, и получим недельную (168 часов) среднюю концентрацию в пределах 60,8 нг/мл. Если же к нашему теоретическому атлету весом 90 кг применить дозировку 40 мкг/кг, то это уже будет равно 3,6 мг, что почти соответствует 10 единицам гормона роста. Такая дозировка удержит недельную концентрацию гормона роста на уровне 152 нг/мл. Как видите, очень даже неплохие показатели. Но в наши расчеты справедливости ради стоит внести одну поправку (хотя и несущественную). Вышеуказанные дозировки и соответствующие показатели уровня гормона роста были определены в результате проведения

эксперимента на детях в возрасте до 12 лет. По идее, в этом возрасте у детей и так будет неплохой уровень своего гормона роста, однако дети, участвующие в исследованиях, страдают дефицитом гормона роста, а также они подвергались инъекциям рекомбинантного ГР («Нордитропина») за неделю до исследований, что способствовало полному подавлению выработки своего ГР. В общем, как видите, результаты очень многообещающие как в плане лечения, так и в плане спортивного применения. Однако пока неизвестно, как скоро NNC126-0083 появится на рынке. О будущей цене нам остается только предполагать.

Интересным является и то обстоятельство, что NNC126-0083, применяемый в экспериментах, представлял собой классический флакончик с лиофилизатом внутри, и перед применением его растворяли самой обычной водой для инъекций. ■

