

РЕОГЕМИН – новое отечественное полиионное инфузионное средство для проведения дезинтоксикационной терапии, коррекции расстройств кислотно-щелочного и водно-электролитного гомеостаза

В.Н. Гапанович¹, Н.И. Мельнова¹, С.В. Андреев¹, М.П. Лапковский¹, Ю.В. Григорьев², П.И. Коховец³, И.Н. Жук¹, Е.Л. Бердина¹, О.А. Потапова¹, Г.Н. Бычко¹, С.Г. Самойленко¹

¹Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр ЛОТИОС», Республика Беларусь, 220034, г. Минск, ул. З. Бядули, 10; lotios@yandex.ru

² Научно-исследовательский институт физико-химических проблем БГУ, Республика Беларусь, 220030, г. Минск, ул. Ленинградская, 14

³ОАО «Несвижский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, 222603, Минская область, Несвижский район, пос. Альба, ул. Заводская, 1

С учетом развиваемой авторским коллективом концепции комплексного многоцелевого действия лекарственных средств, используемых для интенсивной терапии критических состояний, результатом фармацевтической разработки лекарственного средства (ЛС) «Реогемин, раствор для инфузий» явилось включение в его состав активных фармацевтических субстанций, обеспечивающих: увеличение мощности системы энергопродукции в клетке в условиях системной гипоксии за счет нормализации аэробной фазы тканевого дыхания и ко-активирующего влияния легко усваиваемого энергетического субстрата; наличие пластического материала для наработки АТФ и 2,3-дифосфоглицериновой кислоты; сбалансированность состава катионов (Na^+ , K^+ и Mg^{+2}) и анионов, участвующих в регуляции кислотно-щелочного равновесия и водного обмена, электрической активности клеточных мембран, стабилизации конформации клеточных ферментов, что в совокупности обеспечило разработанному лекарственному средству наличие целевых антигипоксических, дезинтоксикационных, реологических и гепатопротекторных свойств.

Реогемин обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывает положительный эффект на аэробные процессы, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая энергетический потенциал клеток; активирует ферментативные процессы цикла Кребса и способствует утилизации жирных кислот и глюкозы; нормализует кислотно-щелочной баланс и газовый состав крови, оказывает позитивное влияние на функциональную активность системы антиоксидантной защиты клеток; обладает умеренным диуретическим действием.

В состав ЛС Реогемин входит натрия сукцинат, а также натрия хлорид, магния хлорид, калия дигидрофосфат и глюкоза. Осмолярность раствора составляет 310 мОсмоль/кг.

Композиционный состав Реогемина обеспечивает возможность использования данного лекарственного средства как для коррекции нарушений центральной гемодинамики и тканевого кровотока, водно-электролитного и кислотно-щелочного гомеостаза при кровопотере, так и для проведения дезинтоксикационной терапии при состояниях, связанных с развитием синдрома эндогенной интоксикации различного генеза. При этом фармакотерапевтическая эффективность Реогемина во многом обусловлена направленным антигипоксическим действием, проявляющимся в отношении затронутых патологическим процессом органов и тканей (печень, ЦНС) системным его проявлением на уровне организма в целом.

В ходе изучения медико-биологических свойств Реогемина в рамках программы доклинических исследований была доказана его хорошая био- и гемосовместимость, установлена безвредность при однократном и повторных введениях (в том числе в дозах, предполагающих развитие токсических эффектов). Лекарственное средство не проявляет аллергизирующего, эмбриотоксического, тератогенного и мутагенного действия.

Исследование фармакодинамики лекарственного средства Реогемин в модельных постановках *in vivo* позволяет сделать следующие выводы.

При моделировании кровопотери у кроликов установлено:

- после кровопотери в размере 25% объема циркулирующей крови (ОЦК) и восполнении ее 2-кратным объемом Реогемина артериальное давление стабилизировалось в течение 2 часов; ректальная температура животных через 24 часа после коррекции гемозкфузии и далее до окончания периода наблюдений не отличалась от исходной;

- восполнение кровопотери Реогемином позволяло избежать гиперхлоремии, ацидоза и снижения избытка оснований, не сопровождалось сдвигом кислотно-щелочного баланса крови, не нарушало оксигенацию крови и не вызывало заметных сдвигов водно-электролитного равновесия в отличие от контрольной серии животных, терапию которым проводили изотоническим раствором натрия хлорида;

- Реогемин оказывал положительное действие на восстановление клеточного состава периферической крови экспериментальных животных;

- использование кровезамещающего раствора Реогемин при возмещении экспериментальной кровопотери способствовало уменьшению токсемии (уровень мочевины и креатинина) и предотвращало интенсификацию процессов цитолиза гепатоцитов;

- инфузии Реогемина не нарушали агрегационных характеристик эритроцитов и на протяжении 7 суток способствовали поддержанию вязкости крови на более низком уровне относительно исходных значений, а также компенсировали воздействие кровопотери на микроциркуляцию – предел текучести и вязкость крови животных при единичной скорости сдвига восстанавливались более эффективно, чем в случае применения 0,9% раствора натрия хлорида.

При моделировании гемической гипоксии у крыс установлено:

- после длительного (на протяжении 10 суток) введения крысам нитрита натрия (NaNO_2) на 1 сутки зафиксировано более чем 2-кратное возрастание в крови метгемоглобина (MtHb), а через 8 суток – 3-кратное повышение содержания лактата в крови экспериментальных животных. Первое же внутривенное введение Реогемина полностью блокировало возрастание уровня MtHb и накопление лактата;

- терапевтическое действие Реогемина проявилось в нормализации концентрации мочевины и креатинина как в острый период интоксикации (1-е сутки), так и к окончанию периода наблюдений (10-15 сутки);

- в остром периоде интоксикации наиболее выраженное антигипоксическое действие Реогемина выявлено по восстановлению баланса между активацией и ингибированием протеолиза и уменьшению пептидемии; снижению содержания продуктов липопероксидации, восстановлению антиоксидантной активности супероксиддисмутазы и содержания SH-групп; уменьшению агрегационных свойств форменных элементов крови и деформируемости эритроцитов; повышению дыхательной активности гепатоцитов;

- максимально выраженные позитивные эффекты Реогемина были зарегистрированы в отдаленном периоде наблюдений (8-15 сутки после нитритной интоксикации): устранение развивающегося лейкоцитоза (15 сутки после NaNO_2 -интоксикации), нормализация весовых коэффициентов внутренних органов жизнеобеспечения крыс (сердца и печени на 8 сутки, почек на 15 сутки).

При моделировании острого токсического гепатита у крыс установлено:

- терапия Реогемином способствовала сохранению функциональной активности печени, о чем судили по динамике показателей белкового обмена и состояния баланса протеиназо-ингибиторной системы;

- коррекция интоксикации Реогемином препятствовала накоплению в плазме крови как первичных, так и вторичных продуктов перекисного окисления липидов;

- введение Реогемина приводило к нормализации клеточного состава периферической крови и способствовало полному восстановлению агрегационных свойств тромбоцитов и эритроцитов крыс; повышало устойчивость эритроцитов к осмотическому гемолизу.

При моделировании хронического токсического гепатита у крыс установлено:

- развитие экспериментального токсического гепатита сопровождалось повышением концентрации в плазме крови мочевины (+36%, $P < 0,05$) и креатинина (+31%, $P < 0,05$), а также

гиперферментемией АЛТ (+43%, $P < 0,05$) и АСТ (+50%, $P < 0,05$). Фармакотерапевтическая эффективность курсовых инфузий Реогемина проявлялась в нормализации большинства регистрируемых показателей;

- инфузии Реогемина уменьшали проявления нарушений водно-солевого гомеостаза в крови животных и позволяли поддерживать уровень пептидемии на уровне физиологической нормы;

- инфузии Реогемина устраняли повышенную агрегационную активность клеток крови и улучшали гемореологические свойства.

В экспериментах in vitro установлена прямая активация Реогеминем дыхания интактных гепатоцитов крыс (повышение дыхательной активности на $38,9 \pm 10,8\%$), сопоставимая с аналогичным действием Реамберина (ускорение дыхания на $37,5 \pm 9,9\%$).

Клинические испытания 1-2 фазы ЛС Реогемин проведены на базе УЗ «ГК БСМП» по протоколу открытого сравнительного рандомизированного контролируемого исследования в параллельных группах пациентов с активным контролем (применение лекарственного средства сравнения Реамберин, «Полисан», Российская Федерация).

Основные выводы:

1. Клиническая эффективность лекарственного средства Реогемин, раствор для инфузий, применяемого в составе комплексной терапии алкогольного абстинентного синдрома была сопоставима с эффективностью ЛС Реамберин.

При этом исследования показали, что по степени выраженности дезинтоксикационного и антиоксидантного эффектов отечественное ЛС превосходило препарат-сравнения.

2. Установлено, что использование Реогемина не вызывало существенных изменений морфологической картины крови, которые могли бы свидетельствовать о его избирательном органотоксическом действии.

У пациентов была выявлена положительная динамика ряда биохимических показателей крови.

3. Полученные результаты в целом свидетельствуют о хорошей переносимости и безопасности ЛС Реогемин. Не было зарегистрировано никаких побочных реакций.

Лекарственное средство «Реогемин, раствор для инфузий» зарегистрировано (регистрационное удостоверение № 12/12/2047 от 04 декабря 2012 г.), его промышленный выпуск осуществляется ОАО «Несвижский завод медицинских препаратов».

ROGEMIN – new domestic polyionic infusion solution for the detoxification therapy, correction of disorders of acid-base and water-electrolyte homeostasis

V.N. Hapanovich¹, N.I. Mialnova¹, S.V. Andreyeu¹, M.P. Lapkouski¹, Y.V. Grigoryeu², P.I. Kohovec³, I.N. Zhuk¹, E.L. Berdzina¹, O.A. Potapova¹, G.N. Bychko¹, S.G. Samoylenko¹

¹Republic Unitary Enterprise «Scientific and practical center LOTIOS», st. Z. Byaduli, 10, Minsk, 220034, Republic of Belarus.

²Establishment of the Belarusian state university «Scientific research institute of physical and chemical problems», st. Leningradskaya, 14, Minsk, 220030, Republic of Belarus

³JSC «Nesvizh plant of medical preparations», 1 Zavodskaya Str. Alba village, Nesvizh District Minsk region, Republic of Belarus

Reogemin is infusion solution which consists of sodium succinate, sodium chloride, magnesium chloride, potassium dihydrogen phosphate and glucose. Osmolarity of the solution is 310 mOsm/kg. Reogemin possess hypoxic and antioxidant action, has positive effects on aerobic processes, reducing the production of free radicals and restoring the energy potential of the cells; activates the enzymatic processes of the Krebs cycle and facilitates utilization of fatty acids and glucose; normalizes the acid-base balance and blood gases, has a positive effect on functional activity of the antioxidant defense system of cells; has a moderate diuretic action.

The industrial production of Reogemin, solution for infusion, is carried out by JSC «Nesvizh plant of medical preparations».