

САТЕЛЛИТНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАЦИИ»

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНФУЗИОННОГО РАСТВОРА РЕОГЕМИН В ЭКСПЕРИМЕНТАХ IN VITRO И IN VIVO

*Бердина Е.Л., Гапанович В.Н., Живень Г.А., Андреев С.В.,
Мельнова Н.А., Лапковский М.П., Парахня Е.В.
РУП «Научно-практический центр ЛОТИОС»*

*Минск, Беларусь
lotios@yandex.by*

Инфузионная терапия является важнейшим компонентом проведения медицинских технологий терапии пациентов, находящихся в критическом состоянии практически любого генеза. Новой действенной группой средств метаболической коррекции критических состояний в клинической практике являются сукцинат-содержащие растворы – нормализующие кислородный режим организма и оптимизирующие метаболические процессы в целом. К данной группе лекарственных средств относятся реогемин и реамберин. Авторами показана фармакотерапевтическая (антигипоксическая) эффективность отечественного лекарственного средства «Реогемин, раствор для инфузий» в модельных постановках in vitro и in vivo.

Ключевые слова: гипоксия, антигипоксанты, реогемин, реамберин

PHARMACOTHERAPEUTIC EFFICACY OF REOGEMIN INFUSION SOLUTION IN EXPERIMENTS IN VITRO AND IN VIVO

*Berdina E.L., Gapanovich V.N., Zhiven G.A., Andreev S.V.,
Melnova N.I., Lapkovsky M.P., Parakhnya E.V.
Scientific and Practical Center LOTIOS*

Minsk, Belarus

Infusion therapy is the most important component of medical technologies for the treatment of patients in critical condition of almost any origin. A new effective group of means of metabolic correction of critical conditions in clinical practice are succinate-containing solutions that normalize the oxygen regime of the body and optimize metabolic processes in general. This group of drugs includes reogemin and reamberin. The authors showed the pharmacotherapeutic (antihypoxic) effectiveness of the domestic drug "Reogemin, solution for infusions" in experiments in vitro and in vivo.

Key words: hypoxia, antihypoxants, reogemin, reamberin

Триггерным фактором патогенеза различных критических состояний организма (шок, кровопотеря, инфаркт миокарда, инсульты и др.) является гипоксия, которая приводит к выраженным расстройствам функционирования различных систем поддержания гомеостаза, включая нарушение регуляции энергообеспечения клетки, что проявляется в развитии дефицита субстратов окисления, обусловленного гипогликемией и блокадой гликолиза;

нарушениями функции митохондрий, в том числе, разобщением окисления и фосфорилирования, деструктивными изменениями в митохондриальных мембранах и др., в итоге приводя, особенно – при экстремальных состояниях, к развитию необратимых изменений в интегрированной разноуровневой системе поддержания функций целостного организма. Между тем использование кристаллоидных и коллоидных кровезаменителей, несмотря на улучшение кровообращения и кислородного режима организма, в должной мере не обеспечивает восстановление клеточной энергетики, в частности, не приводит к нормализации окислительного метаболизма и восстановлению структуры и функции митохондрий [1].

В условиях значительного и длительного кислородного голодания для предотвращения развития необратимой стадии шока или для ликвидации возможных необратимых изменений в организме необходимо применение комплексных полифункциональных гемокорректоров, которые, наряду со способностью восстанавливать системную гемодинамику и микроциркуляцию, улучшать реологические свойства крови, могли бы существенно корригировать энергетический обмен на уровне клетки [2].

Исследования по скринингу эффективных антигипоксантов биоэнергетической направленности показали перспективность включения в состав инфузионных сред соединений из числа субстратов цикла Кребса – fumarата и сукцината, обеспечивающие перенос протонов на цитохромы дыхательной цепи клетки [3].

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, что в совокупности обеспечило разработанному лекарственному средству наличие целевых антигипоксических свойств.

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

Реогемин обладает антигипоксическим действием, оказывает положительный эффект на аэробные процессы, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая энергетический потенциал клеток; активизирует 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 результате исследования фармакодинамики лекарственного средства Реогемин в модельных постановках *in vitro* установлено, что интенсивность

эндогенного дыхания (ИЭД) интактных гепатоцитов составляет $37,6 \pm 2,3\%$ относительно максимальной; при внесении в ячейку (до конечной концентрации $5,5\%$) раствора фумарата ИЭД возрастала на $3,3 \pm 1,4\%$, раствора глутамата – на $1,7 \pm 1,3\%$, раствора Реогемин – на $38,9 \pm 10,8\%$, раствора реамберина (препарат сравнения) – на $37,5 \pm 9,9\%$.

При моделировании гемической гипоксии у крыс (введение на протяжении 10 суток нитрита натрия, NaNO_2) на 1 сутки было 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 в дозе 20 мл/кг полностью блокировало возрастание уровня MtHb и накопление лактата. Терапевтическое воздействие 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): 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).

Полученные результаты указывают на то, что композиционный состав полиионного инфузионного ЛС Реогемин обеспечивает проявление антигипоксических свойств, степень выраженности которых позволяет относить разработанное лекарственное средство к препаратам первой линии инфузионного обеспечения критических состояний различного генеза.

Лекарственное средство «Реогемин, раствор для инфузий» зарегистрировано (регистрационное удостоверение № 17/10/2047 от 11 октября 2017 г.), его промышленный выпуск осуществляется ОАО «Несвижский завод медицинских препаратов».

Список литературы

1. Румянцева, С.А. Критические состояния в клинической практике / С.А. Румянцева., В.А. Ступин, В.В. Афанасьев, А.И. Федин, Е.В. Силина. – М.: Медицинская книга, 2010. – 640 с.
2. Усенко, Л.В., Царев, А.В. Современные возможности энергопротекции при критических состояниях // Медицина неотложных состояний. – 2016. – № 4. – С. 72-78
3. Орлов, Ю.П., Говорова, Н.В. Роль сукцинатов при критических состояниях // Общая реаниматология. – 2014. – № 6. – С. 65-79.