



Некоммерческая организация

## **Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов**

---

Исх. No: AAAR-32-16  
23.11.2016

**Директору Департамента лекарственного обеспечения и регулирования обращения медицинских изделий  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
доктору фармацевтических наук  
профессору Максимкиной Елене Анатольевне**

**Директору Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
доктору медицинских наук  
профессору Байбариной Елене Николаевне**

### **Актуальная ситуация с препаратами гидроксиэтилкрахмала, зарегистрированными на территории Российской Федерации**

Препараты гидроксиэтилированного крахмала относятся к группе плазмозаменяющих растворов, применяемых для восполнения острой кровопотери и являются жизненно-важными и необходимыми препаратами для лечения кровотечений любой этиологии. Наиболее современными и безопасными являются препараты ГЭК третьего поколения (более подробная информация представлена в приложении №1).

В последние годы (2008-2014 г.г.) опубликованы противоречивые данные, полученные в клинических исследованиях, (далее – «Исследования»), посвященных сравнению эффективности растворов ГЭК и кристаллоидных растворов при применении у пациентов, находящихся в критических состояниях (Приложение №2). Исследования широко обсуждались международным медицинским сообществом, имея сторонников и подвергаясь серьезной обоснованной критике.

Исследования явились основанием для инициирования процедуры рассмотрения внесения изменений в инструкции к применению ГЭК в странах Евросоюза, которая приняла окончательную форму в декабре 2013 года как Решение Европейского медицинского агентства (ЕМА). Согласно решению ЕМА, использование препаратов ГЭК ограничивается применением только у взрослых пациентов с доказанной гиповолемией вследствие кровопотери, если применение кристаллоидных препаратов не является достаточным.

В то же время Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) также рассмотрело вопрос применения ГЭК, основываясь на том же самом перечне Исследований. Однако рекомендации по внесению изменений в инструкции по применению ГЭК FDA (США) отличаются от таковых в странах ЕС (Приложение 2).



Некоммерческая организация

## Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов

---

Министерством Здравоохранения РФ в 2013 и 2014 годах было опубликовано два письма (№ 20-2-2079227-О от 06.08.2013 и № 20-2/10/1-4729 от 26.06.2014), обязывающих производителей препаратов ГЭК, зарегистрированных на территории РФ, внести изменения в инструкцию в части показаний и противопоказаний к применению. Однако среди 21 зарегистрированного препарата только у части внесены все рекомендованные изменения, а некоторые препараты имеют старую инструкцию (обзор ГЭКи сравнение инструкций к препаратам ГЭК, зарегистрированных на территории РФ, представлен в Приложении №3). Кроме того, обращает внимание:

- 1) различный подход к максимальной разрешенной суточной дозе препаратов ГЭК – она варьирует от 18 до 50 мл/кг МТ;
- 2) различие в допустимости применения ГЭК у детей.

В письмах Министерства Здравоохранения РФ нет указания ни на изменение максимальной суточной дозы, ни на разрешение или запрет применения препаратов у детей. Однако, эти характеристики в большой степени определяют безопасность применения препаратов ГЭК.

Решение этого вопроса имеет важное значение при лечении пациентов с массивной кровопотерей, так как такое широкое варьирование дозы препарата (от 18 до 50 мл/кг) МТ, различающегося по существу только фирменными названиями опасно развитием его осложнений, снижает качество проведения экспертизы оказания медицинской помощи.

Предлагаем решить вопрос о разработке единой инструкции препаратов ГЭК, зарегистрированных на территории РФ, (в части максимальной допустимой дозы, показаний, противопоказаний и применения в педиатрии).

С уважением, д.м.н., профессор,

Президент Ассоциации акушерских

анестезиологов-реаниматологов

Е. М. Шифман



Некоммерческая организация

## Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов

### ПРИЛОЖЕНИЕ №1

Название	Автор и год	Исследуемые препараты	Основные результаты
<b>WISEP</b>	Brunkhorst et al. 2008	10%ГЭК 200/0,5 vsРингер-лактат	В группе 10%ГЭК 200/0,5 достоверное увеличение частоты возникновения нарушений свертывающей системы крови, острой почечной недостаточности (ОПН) и применения заместительной почечной терапии (ЗПТ); тенденция к увеличению 90-дневной смертности
<b>CRYSTMAS</b>	Guidet et al. 2012	6% ГЭК 130/0,4 (Волювен) vs NaCl 0,9%	В группе 6% ГЭК 130/0,4 достоверно меньший объем перелитой жидкости, нет различий в частоте возникновения ОПН и применения ЗПТ
<b>6S</b>	Perner et al. 2012	6% ГЭК 130/0,42 (Тетраспан) vsРингер-лактат (Стерофундин)	В группе 6% ГЭК 130/0,42 достоверное увеличение 90-дневной смертности и частоты применения ЗПТ
<b>CHEST</b>	Myburgh et al. 2012	6%ГЭК 130/0,4 (Волювен) vs NaCl 0,9%	Различий в частоте летальных исходов нет.
<b>CRISTAL</b>	Annane et al. 2014	Любой коллоид vs любой кристаллоид	У пациентов реанимационного профиля с гиповолемией использование коллоидных (в том числе ГЭК) препаратов против кристаллоидных не привело к значительной разнице в 28-дневной смертности. 90-дневная смертность была ниже среди пациентов, получающих коллоидные препараты преимущественно за счет группы ГЭК 130/0,4



Некоммерческая организация

## Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов

### ПРИЛОЖЕНИЕ №2

Решение ЕМА	Решение FDA
<b>Дата принятия окончательного решения</b>	
<i>19 декабря 2013 года</i>	<i>25 ноября 2013 года</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>ГЭК не должны более использоваться у пациентов с сепсисом, ожогами или у пациентов в критических состояниях</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Не используйте растворы ГЭК у взрослых пациентов с сепсисом.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Растворы ГЭК противопоказаны у пациентов с нарушенной функцией почек или при проведении ЗПТ. Использование ГЭК должно быть прекращено при первых признаках поражения почек.</li><li>Следует мониторировать функцию почек в течение 90 дней после применения.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Избегайте использование у пациентов с исходной дисфункцией почек.</li><li>Следует мониторировать функцию почек 90 дней у всех <b>госпитализированных</b> пациентов.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>Растворы ГЭК противопоказаны у пациентов с тяжелой коагулопатией.</li><li>Не хватает информации о долгосрочной безопасности применения растворов ГЭК у пациентов, перенесших хирургические вмешательства и у пациентов с травмой. Ожидаемую пользу от лечения следует тщательно сопоставлять с неопределенностью в отношении долгосрочной безопасности, и другие возможные варианты лечения должны быть также рассмотрены.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Следует мониторировать параметры коагуляции в случае применения ГЭК первого поколения у пациентов при проведении операций на открытом сердце с использованием искусственного кровообращения.</li><li>Не используйте препараты ГЭК у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени.</li></ul>



Некоммерческая организация

## Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов

---

<ul style="list-style-type: none"><li>• Растворы ГЭК должны использоваться в объеме самой низкой эффективной дозы в течение короткого периода времени. При лечении следует руководствоваться непрерывным мониторингом гемодинамики. Вливание следует остановить как только будут достигнуты гемодинамические цели.</li><li>• Растворы ГЭК могут быть использованы только для лечения гиповолемии, возникшей по причине острой кровопотери, когда применение только кристаллоидных препаратов не достаточно эффективно.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Мониторите функцию печени у пациентов, получающих препараты ГЭК.</li></ul>
--	--



### **ПРИЛОЖЕНИЕ №3**

Препараты гидроксиэтилированного крахмала (ГЭК) - лекарственные средства (растворы) группы искусственных плазмозаменителей коллоидов.

Цель применения коллоидов – возмещение объема потерянной плазмы (гиповолемии) или профилактика ее возникновения при различных патологических состояниях. Данная группа включает, наряду с препаратами ГЭК, лекарственные средства на основе желатина, декстраны и поливинилпирролидон. Однако препараты группы ГЭК - наиболее современные, безопасные и изученные.

Первый препарат ГЭК, Hespan® (ДюПонтФармасьютикалс, Уиллингтон, шт. Делавэр), создан в США в 1970-х годах. В последующие годы с целью повышения безопасности и эффективности в мире последовательно создано три поколения препаратов ГЭК, которые отличаются друг от друга тремя параметрами:

- величиной средней молекулярной массы (в дальнейшем - СММ),
- степенью молярного замещения (СМЗ)

**Средняя молекулярная масса** раствора ГЭК определяет скорость выведения препарата из организма. Малые молекулы, размеры которых ниже величины почечного порога (45-60 кДа), быстро выводятся, в то время как более крупные молекулы остаются в кровеносном русле более длительное время. Оптимальной с этой точки зрения является молекулярная масса 130 кДа

**Степень молярного замещения** – характеризует растворимость крахмала в воде, что обуславливает скорость разрушения ГЭК. Крахмалы с уровнем замещения 0,7 называют гетакрахмалами, 0,6 – гексакрахмал, 0,5 – пентакрахмал, 0,4 – тетракрахмал. Чем выше СМЗ, тем медленнее скорость расщепления молекул ГЭК и тем дольше время циркуляции в кровеносном русле. Наиболее оптимальными является этот параметр у ГЭК последнего поколения – тетракрахмалов (СМЗ = 0,4)

Исследования показали, что препараты ГЭК ранних поколений, имеющие высокую СМЗ (гета-, гекса- и пента-крахмалы), накапливаются в плазме, полная их элиминация из крови превышает 24 часа, что приводит к увеличению частоты побочных реакций. Тетракрахмалы последнего поколения практически не накапливаются в организме.

Обычно гидроксиэтилкрахмалы (ГЭК) описывают тремя числами: концентрацией, молекулярной массой и степенью молярного замещения. Например,

- **10% ГЭК 200/0,5**
- **6% ГЭК 130/0,4**

Первое число (10%, 6%) отражает концентрацию раствора, второе (200, 130) – СММ и третье число (0,5, 0,4), являющееся наиболее важным в характеристике ГЭК, - СМЗ.

**Концентрация раствора ГЭК** влияет на объемозамещающее действие: при переливании 1 л раствора ГЭК 6% замещается около 1 л крови (т.е. 100%); при переливании 1 л 10% раствора ГЭК объем плазмы увеличивается на 145%.

#### **Тетракрахмалы – ГЭК третьего поколения.**

С целью повышения безопасности ГЭК путем уменьшения СММ и СМЗ были получены тетракрахмалы – ГЭК третьего поколения. Они имеют менее продолжительный период полувыведения и лучшие фармакокинетические и фармакодинамические свойства, что минимизирует число неблагоприятных реакций при их использовании.



Некоммерческая организация

## Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов

---

Однако было бы ошибочным рассматривать ГЭК третьего поколения как однородную группу препаратов, так как они были получены из различных источников: из крахмала кукурузы восковой спелости – ГЭК 130/0,4 и из крахмала картофеля – ГЭК 130/0,42

Согласно данным многочисленных исследований растворы ГЭК, созданные на основе картофеля и кукурузы восковой зрелости не являются биоэквивалентными.

### **Структурные различия и биоэквивалентность.**

1. Крахмал кукурузы восковой спелости - ГЭК 130/0,4 (препараты «Волювен» и «Волюлайт»; Фрезениус Каби; Германия) главным образом (98%) состоит из амилопектина, разветвленного в высокой степени, а крахмал картофеля - ГЭК 130/0,42 (препараты «Венофундин», «Тетраспан» Б/Браун Мельзунген, Германия, «РеоХЕС» ОАО «Компания Вилана», Россия) представляет собой гетерогенную смесь амилопектина (75%) и линейных цепей амилозы, т.е. имеет более низкую степень разветвления.
2. Картофельный крахмал содержит фосфатные группы, в то время как в крахмале восковой кукурузы они не определяются.
3. Степень замещения крахмала из кукурузы - 0,4, у крахмала из картофеля - 0,42
4. В ГЭК 130/0,4, полученных на основе крахмала кукурузы восковой спелости, величина соотношения С2:С6 составляет 9:1, а в тетракрахмалах, полученных на основе картофельного крахмала – 6:1. Более высокая величина отношения С2:С6 частично препятствует гидролизу, осуществляемому альфа-амилазой.

Таким образом, в связи с различием в сырье, которое обуславливает различия в структуре, препараты ГЭК 130/0,4 («Волювен» и «Волюлайт») и 130/0,42 («Венофундин», «Тетраспан», «РеоХЕС») нельзя считать биоэквивалентными. Поэтому неправомерно переносить данные, полученные в исследованиях, в которых был использован один тип крахмала, на другой его тип.

Сводная характеристика всех зарегистрированных препаратов ГЭК на территории РФ приведена в Таблице №1.