



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
WISEP	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
CRYSTMAS	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
6S	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
CHEST	Myburgh et al. 2012	6%ГЭК 130/0,4 (Волювен) vs NaCl 0,9%	Различий в частоте летальных исходов нет.
CRISTAL	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
Дата принятия окончательного решения	
<i>19 декабря 2013 года</i>	<i>25 ноября 2013 года</i>
<ul style="list-style-type: none">ГЭК не должны более использоваться у пациентов с сепсисом, ожогами или у пациентов в критических состояниях	<ul style="list-style-type: none">Не используйте растворы ГЭК у взрослых пациентов с сепсисом.
<ul style="list-style-type: none">Растворы ГЭК противопоказаны у пациентов с нарушенной функцией почек или при проведении ЗПТ. Использование ГЭК должно быть прекращено при первых признаках поражения почек.Следует мониторировать функцию почек в течение 90 дней после применения.	<ul style="list-style-type: none">Избегайте использование у пациентов с исходной дисфункцией почек.Следует мониторировать функцию почек 90 дней у всех госпитализированных пациентов.
<ul style="list-style-type: none">Растворы ГЭК противопоказаны у пациентов с тяжелой коагулопатией.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.	<ul style="list-style-type: none">Следует мониторировать параметры коагуляции в случае применения ГЭК первого поколения у пациентов при проведении операций на открытом сердце с использованием искусственного кровообращения.Не используйте препараты ГЭК у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени.



Некоммерческая организация

Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов

<ul style="list-style-type: none">• 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.• Растворы ГЭК могут быть использованы только для лечения гиповолемии, возникшей по причине острой кровопотери, когда применение только кристаллоидных препаратов не достаточно эффективно.	<ul style="list-style-type: none">• Мониторите функцию печени у пациентов, получающих препараты ГЭК.
--	--



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», «Тетрспан» 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.