

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ПИСЬМО
от 10 июля 2013 г. N 16И-746/13

О НОВЫХ ДАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛА

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, сообщает следующее.

14.06.2013 Комитет по оценке рисков, связанных с безопасностью лекарственных средств, Европейского Агентства по лекарственным средствам (PRAC EMA) завершил анализ данных клинических исследований применения инфузионных препаратов гидроксиэтилкрахмала у пациентов в критическом состоянии <1, 2, 3>.

<1> <http://www.neim.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1204242>

<2> <http://www.neim.org/doi/full/10.1056/NEJMoa070716>

<3> <http://www.neim.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1209759>

Рассмотрение PRAC вопроса о безопасности гидроксиэтилкрахмала было вызвано результатами проведенного Федеральным институтом по лекарственным средствам и медицинским изделиям ФРГ (BfArM) сравнительного анализа безопасности гидроксиэтилкрахмала и кристаллоидов, проведенном в марте 2013 года <4>.

<4> http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/BfArM/publ/bulletin/2013/1-2013.pdf?_blob=publicationFile

По заключению PRAC, в сравнении с кристаллоидами, применение растворов гидроксиэтилкрахмала сопряжено с более высоким риском развития повреждения почек, требующего диализа, а также с риском увеличения летальности.

В связи с этим, Комитет принял решение рекомендовать Европейской Комиссии приостановить на территории Европейского Союза обращение данных лекарственных средств <5>.

<5> http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl_starch-containing_solutions/human_referral_prac_000012.isp&mid=WC0b01ac05805c516f

Ранее, 11.06.2013 Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США по результатам анализа новых данных по безопасности гидроксиэтилкрахмала, пришло к выводам о риске повышенной летальности и повреждений почек, требующих трансплантации, у взрослых пациентов в критическом состоянии, включая больных с сепсисом и пациентов, находящихся в отделениях реанимации. <6>

<6> <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicaiProducts/ucm358349.htm>

В связи с этим, FDA ограничило сферу использования данных лекарственных средств. В частности, рекомендовано не использовать препараты гидроксиэтилкрахмала у взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии, включая больных в реанимации и пациентов с сепсисом, не использовать данные растворы у пациентов с заболеваниями почек в анамнезе;

прекратить использование препаратов при первых симптомах нарушений функции почек; контролировать функцию почек как минимум 90 дней после применения растворов гидроксиэтилкрахмала у всех пациентов, учитывая риски поражения почек в отдаленном периоде.

Одновременно с этим, FDA рассмотрело мета-анализ исследований, проводившихся у пациентов, которым выполнялись операции на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения. Управление пришло к выводу о необходимости включить в инструкцию препаратов гидроксиэтилкрахмала дополнительное предупреждение о риске кровотечений при их использовании.

В связи с этим, FDA рекомендовало включить в инструкции препаратов гидроксиэтилкрахмала новое противопоказание, запрещающее их использование у пациентов, которым показана хирургическая операция на открытом сердце, связанная с проведением искусственного кровообращения. Также Управлением было рекомендовано прекращать использование растворов при первых признаках нарушений свертывания крови.

В соответствии с [приказом](#) Минздравсоцразвития России от 26.08.2010 N 757н "Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения" (зарегистрирован Минюстом России 31.08.2010 N 18324) данная информация, а также результаты мониторинга безопасности лекарственных препаратов гидроксиэтилкрахмала в Российской Федерации, направлены в Министерство здравоохранения Российской Федерации для решения вопроса о порядке дальнейшего обращения указанных лекарственных средств.

Одновременно с этим, Росздравнадзор доводит до сведения специалистов здравоохранения [письмо](#) российского представительства ООО "Берлин-Хеми/А.Менарини" по вопросу безопасности лекарственных препаратов гидроксиэтилкрахмала.

Также Росздравнадзор обращает внимание, что в соответствии со [статьей 64](#) Федерального закона от 12.04.2010 N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" субъекты обращения лекарственных средств обязаны сообщать в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения о серьезных нежелательных реакциях и непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, включая описанные выше нежелательные реакции на лекарственные средства, содержащие гидроксиэтилкрахмал.

Вр.и.о. руководителя
М.А.МУРАШКО

Приложение
к письму Росздравнадзора
от 10 июля 2013 г. N 16И-746/13

Специалистам здравоохранения
2 июля 2013 г.

ИНФУЗИОННЫЕ РАСТВОРЫ С ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛОМ (ГЭК)
ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О БЕЗОПАСНОСТИ

Касательно: Важная информация о безопасности растворов плазмозаменителей, содержащих гидроксиэтилкрахмал (ГЭК)

Уважаемые работники системы здравоохранения,
Компания "Берлин-Хеми АГ" хотела бы сообщить Вам следующую важную информацию о

безопасности:

Результаты нескольких клинических испытаний показали значительное повышение смертности в течение первых 90 дней <1> у пациентов с сепсисом или повышение необходимости проведения заместительной почечной терапии <1, 2, 3> при критических состояниях, включая пациентов с сепсисом, после применения ГЭК в сравнении с растворами кристаллоидов.

<1> Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A, Madsen KR, Moller MH, Elkjar JM, Poulsen LM, Bendtsen A, Winding R, Steensen M, Berezowicz P, Soe-Jensen P, Bestle M, Strand K, Wiis J, White JO, Thornberg KJ, Quist L, Nielsen J, Andersen LH, Hoest LB, Thormar K, Kjaldgaard AL, Fabritius ML, Mondrup F, Pott FC, Moller TP, Winkel P, Wetterslev J. Hydroxyethyl Starch 130/0.4 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis. N Engl J Med 2012; 367(2): 124-34. Erratum in: N Engl J Med. 2012; 367(5):481.

<2> Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Poussel JF, Maizel J, Forceville X, Feissel M, Hasselmann M, Heininger A, Van AH. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 versus 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. Critical care (London, England) 2012; 16: R94.

<3> Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SA. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. N Engl J Med 2012; 367(20): 1901-1911.

На основании результатов данных испытаний, а также одного более раннего исследования <4> Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) провело изучение (Статья 31 Директивы 2001/83/ЕС) соотношения "польза/риск" при применении ГЭК.

<4> Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med 2008; 358: 125-139.

После этого Комитет фармаконадзора по оценке риска (PRAC) EMA рекомендовал "отозвать регистрационные удостоверения для данных лекарственных препаратов" <5>. Данная рекомендация является предварительной и, таким образом, не является обязательной.

<5> http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001814.jsp (assessed 2013, June 17).

Ряд компаний - на основании результатов собственных испытаний и постмаркетингового наблюдения - не согласны с данной рекомендацией PRAC и будут оспаривать данную процедуру. Мы предполагаем, что прояснение ситуации займет еще несколько месяцев.

До окончания процедуры компания "Берлин-Хеми АГ" рекомендует следующие меры предосторожности в отношении использования растворов плазмозаменителей, содержащих ГЭК:

Общие:

- Инфузию растворов ГЭК для лечения при гиповолемии необходимо прекратить, как только достигнуто состояние нормоволемии. Дальнейшее применение раствора разрешено только при повторном появлении гиповолемии.

- Рекомендован тщательный контроль концентрации электролитов в плазме, содержания жидкости в организме и функции почек. Не исключена необходимость корректировки дозы.

При критических состояниях:

- Раствор ГЭК должен применяться только в случае, если применения только растворов кристаллоидов для лечения гиповолемии недостаточно. После первоначальной нормализации объема плазмы возобновление применения ГЭК разрешено только при повторном появлении гиповолемии. Лечащий врач должен принимать решение об использовании ГЭК, только тщательно взвесив соотношение "польза/риск" при применении данного продукта.

- ГЭК можно применять только, если гиповолемия была предварительно подтверждена у пациента положительной пробой на нагрузку жидкостью (например, пассивный подъем ног и другие виды нагрузки жидкостью). После этого назначают наименьшую возможную дозу.

Инфузионные растворы ГЭК применять не следует:

- у пациентов с сепсисом;
- у пациентов в почечной недостаточностью (при наличии олигурии, анурии или креатинина в плазме ≥ 2 мг/дл (177 мкмоль/л) или у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии);
- у пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

В дополнение к данной информации мы рекомендуем врачам при применении инфузионных растворов ГЭК учитывать действующие противопоказания, предупреждения и меры предосторожности, указанные в Общей характеристике продукта.

Дополнительная информация

Следующая актуальная информация будет предоставлена компанией "Берлин-Хеми АГ" после окончания процедуры. При возникновении вопросов или необходимости дополнительной информации, обращайтесь в: ООО "Берлин-Хеми/А.Менарини" по телефону (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01, email: info@berlin-chemie.ru.

Сообщения о возможных побочных реакциях

Мы просим подавать сообщения о возможных побочных реакциях в ООО "Берлин-Хеми/А.Менарини" или в Росздравнадзор.

Генеральный директор
ООО "Берлин-Хеми/А.Менарини"
Ю.В.ГРИГОРЬЕВ

Медицинский директор
О.Г.АКСЕНОВА
