https://doi.org/10.34883/PI.2023.26.2.001
УДК 614.2

Кучко А.М., Ефремова И.Н.✉, Федосеева И.И.
Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении, Минск, Беларусь

Безопасность применения препаратов гидроксиэтилкрахмала в программах инфузионной терапии

Конфликт интересов: не заявлен.
Вклад авторов: Кучко А.М. – сбор, анализ, обобщение и систематизация данных; Ефремова И.Н. – план написания статьи, редактирование статьи, анализ и систематизация данных; Федосеева И.И. – сбор и анализ данных литературы.

Подана: 24.03.2023
Принята: 20.04.2023
Контакты: rcpl@rceth.by

Резюме

Применение инфузионных растворов гидроксиэтилкрахмала (ГЭК) сопряжено с повышенным риском смертности и повреждения функции почек (в том числе потребностью в заместительной почечной терапии). Следует избегать использования растворов ГЭК по не одобренным Министерством здравоохранения Республики Беларусь показаниям в общей характеристике лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. С целью минимизации рисков неблагоприятного воздействия при использовании растворов ГЭК Министерством здравоохранения утвержден ряд мер, направленных на обеспечение применения при превышении пользы над риском инфузионных растворов ГЭК у пациентов, находящихся в критическом состоянии, включающих информирование специалистов системы здравоохранения.
Ключевые слова: коллоидные растворы, гидроксиэтилкрахмал, фармаконадзор

Kuchko A., Yefremava I., Fedaseyeva I.
Center for Examinations and Tests in Health Service, Minsk, Belarus

Safety of Using Hydroxyethyl Starch Preparations in Infusion Therapy Programs

Conflict of interest: nothing to declare.
Authors' contribution: Kuchko A. – collection, analysis, generalization and systematization of data; Yefremava I. – plan for writing an article, editing an article, analysis and systematization of data; Fedaseyeva I. – collection and analysis of literature data.

Submitted: 24.03.2023
Accepted: 20.04.2023
Contacts: rcpl@rceth.by

Abstract

The use of infusion solutions of hydroxyethyl starches (HES) is associated with an increased risk of mortality and damage to kidney function (including the need for renal replacement therapy). The use of HES solutions for indications not approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus in the general characteristics and instructions for medical use should be avoided. As part of the functioning of the pharmacovigilance system, in order to minimize the risks of adverse effects when using HES solutions, the Ministry of Health approved a number of measures aimed at ensuring the use of HES in critically ill patients, when the benefit exceeds the risk, including informing healthcare professionals.
Keywords: colloidal solutions, hydroxyethyl starch, pharmacovigilance

Инфузионная терапия является неотъемлемой частью лечения пациентов в критических состояниях. Современная интенсивная терапия включает достаточно широкий арсенал препаратов для формирования программ инфузионной терапии, имея главной целью эффективное оказание медицинской помощи в каждой конкретной ситуации. Группа коллоидных инфузионных сред содержит в своем составе крупные молекулы, которые могут быть представлены белками (альбумин, желатины) или молекулами глюкозы, сцепленными в крупные конгломераты (декстраны, гидроксиэтилкрахмал (ГЭК)) [1].

Коллоидные растворы способны быстро восстанавливать объем циркулирующей крови (ОЦК), увеличить коллоидно-осмотическое давление крови, нормализовать центральную и периферическую гемодинамику в случае гиповолемии. Наиболее широко используемыми растворами в мире для восполнения ОЦК во время выполнения операций в общей хирургии, а также кардиохирургии являются 6% ГЭК [2].

ГЭК – это синтетические коллоиды, обладающие фармакологическими свойствами, максимально близкими к свойствам природных коллоидов, основной функцией которых является повышение онкотического давления в сосудистом русле, что используется с целью коррекции волемического статуса при кровопотере. Растворы ГЭК идентифицируются по следующим характеристикам: концентрация, молекулярная масса, степень замещения, отношение замещения (С2/С6-отношение), за счет чего имеются различия препаратов внутри группы [1].

Концентрация

Данный показатель в основном влияет на эффект восполнения объема. Растворы 6% ГЭК являются изоонкотическими по отношению к нормальной плазме, и это означает восполнение одного объема потери ОЦК (кровопотери) одним объемом 6% раствора ГЭК. 10% растворы являются гиперонкотическими с волемическим эффектом, превышающим инфузируемый объем (около 145%). При этом даже среди 6% растворов есть разброс в значениях онкотического давления. Например, ГЭК 200/0,5 имеет физиологическую величину онкотического давления, тогда как 6% ГЭК 130/0,4 имеет онкотическое давление несколько выше физиологических величин.

Молекулярная масса

Определение молекулярной массы выражается средней величиной масс представленных в растворе молекул. Когда полидисперсный коллоидный раствор попадает в сосудистое русло, маленькие молекулы с молекулярной массой меньше 70 кДа не задерживаются почечным барьером и быстро экскретируются, тогда как крупные молекулы остаются в сосудистом русле в течение времени, необходимого для их расщепления. Разные растворы ГЭК имеют молекулярную массу от 670 до 70 кДа.

Степень замещения

Разные растворы ГЭК имеют различное число гидроксиэтильных групп, присоединенных к глюкозному полимеру. Гидроксиэтильные группы улучшают растворимость крахмала в воде и препятствуют разрушению полимера амилазой. Число 0,7 в формуле препарата означает, что к 7 из 10 субъединиц глюкозы в полимере присоединены гидроксиэтильные остатки. Крахмалы с такой степенью замещения называются гетакрахмалами. Крахмалы со степенью замещения 0,6 называются гексакрахмалами, 0,5 – пентакрахмалами и 0,4 – тетракрахмалами. Не замещенные гидроксиэтильными остатками крахмалы легко расщепляются α-амилазой. Гидроксиэтилирование значительно замедляет скорость энзимного расщепления и пролонгирует время нахождения молекулы в сосудистом русле.

C2/C6-отношение

От расположения присоединенных гидроксильных групп значительно зависят фармакокинетические свойства растворов ГЭК. Гидроксиэтилирование молекул глюкозы преимущественно происходит в позициях С2 и С6 атома углерода. Гидроксильные группы в позиции С2 ингибируют способность α-амилазы растворять полимерную молекулу более эффективно, чем гидроксильные группы, присоединенные к С6-позиции. Полимерные молекулы в растворах ГЭК с высоким С2/С6-отношением гораздо медленнее расщепляются. Например, если сравнить 6% ГЭК, имеющий отношение С2/С6 9:1, с 6% ГЭК, имеющим отношение 6:1, то у первого 100% объемный эффект длится около 5–6 часов, а у второго – 3–4 часа.

По мере циркуляции молекула ГЭК постепенно разрушается α-амилазой и обрывки молекул величиной ниже 70 кДа могут быть профильтрованы через почечный барьер и быть выведенными из организма. Часть молекул ГЭК, а также крупные обрывки расщепленной молекулы поглощаются клетками ретикулоэндотелиальной системы (как в сосудистом русле, так и в тканях). Публикуемые фармакокинетические данные для различных типов растворов демонстрируют, что чем более высока

молекулярная масса и более высока степень замещения, тем медленнее расщепляются молекулы и тем ниже клиренс плазмы [1].

Одновременно с этим лабораторные, экспериментальные и клинические исследования демонстрируют, что растворы ГЭК имеют значительное воздействие на почечную функцию, гемостаз, а также накопление в тканях. Согласно более ранним исследованиям, основным механизмом нарушения функции почек при использовании ГЭК считалось повышение онкотического давления в капиллярах почечных клубочков, что препятствовало полноценной клубочковой фильтрации [1]. При внутривенном введении большого объема коллоидных препаратов у пациента, находящегося в состоянии дегидратации, вероятность повреждения почек возрастала. Более поздние исследования продемонстрировали наличие разницы в вероятности развития почечной дисфункции при применении ГЭК с высокой молекулярной массой (гекса- и гетакрахмалы) и более низкой (пента- и гексакрахмалы), а также значительное повышение риска нарушения клубочковой фильтрации при применении гиперонкотических растворов [1]. О возможности накопления молекул растворов ГЭК в тканях было известно с начала их использования. При применении низких доз ГЭК может быть обнаружен в гистиоцитах, однако при применении высоких доз молекулы ГЭК могут быть обнаружены в слюнных железах, эпителии, эндотелиальных клетках, перинефрии, печени, коже [1]. Кожный зуд считается клиническим проявлением накопления молекул в клетках кожи. Чем быстрее происходит деградация молекул ГЭК амилазой, тем меньше вероятность накопления. Таким образом, применение ГЭК в качестве препаратов выбора по показанию лечения гиповолемии при острой кровопотере ограничивается риском острого повреждения почек.

Несмотря на длительное применение инфузатов в медицинской практике, с течением времени стали очевидны потенциальные негативные исходы у тяжелых пациентов при применении растворов ГЭК – повышение риска смертности и повреждения функции почек (в том числе потребность в заместительной почечной терапии). Стало очевидным, что использование инфузионных растворов ГЭК должно быть ограничено узкими показаниями к применению с учетом индивидуальных особенностей пациентов, при этом их необоснованного использования следует избегать.

Впервые пересмотр профиля безопасности лекарственных препаратов на основе ГЭК был инициирован в 2013 году регуляторным агентством Германии исходя из результатов, полученных в ходе трех клинических исследований, целью которых являлось сравнение растворов ГЭК с другими солевыми плазмозамещающими растворами у пациентов в критическом состоянии. По результатам данных исследований было установлено, что пациенты с сепсисом имеют более высокий риск серьезного нарушения функции почек, требующего проведения диализа, по сравнению с такими же пациентами, получающими в качестве плазмозамещающих препаратов солевые растворы. В двух исследованиях был продемонстрирован также более высокий риск летальных исходов у данной категории пациентов в группе ГЭК. На основании полученных данных было рекомендовано ограничить применение ГЭК только при гиповолемии, вызванной острой кровопотерей, когда применение растворов кристаллоидов не может быть эффективным, исключив их применение у пациентов в критическом состоянии, включая пациентов с сепсисом и нарушениями функции почек. В Республике Беларусь приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 07.10.2013 № 1029 было принято решение о внесении в инструкцию по

медицинскому применению лекарственных препаратов на основе ГЭК соответствующих изменений.

В октябре 2017 г. на основании данных обсервационных исследований, исследований потребления лекарственных препаратов, клинических испытаний Европейское медицинское агентство начало новый пересмотр соотношения польза – риск лекарственных препаратов на основе ГЭК. В ходе анализа результатов исследований были выявлены нарушения применения ГЭК специалистами системы здравоохранения введенных в 2013 году ограничений по применению данных плазмозамещающих растворов у пациентов в критическом состоянии, включая пациентов с сепсисом (в критическом состоянии примерно у 9%, с сепсисом – 3–4%, с нарушением функции почек – 5–8%). На основании полученных данных в январе 2018 г. Комитет по оценке рисков Европейского медицинского агентства (PRAC EMA) с целью снижения риска повреждения почек и летального исхода рекомендовал приостановить действие регистрационных удостоверений лекарственных препаратов на основе ГЭК [3, 4]. Тем не менее, оценка применения ГЭК в клинической практике некоторых стран показала определенную эффективность предыдущих мер минимизации рисков.

В 2018 г. на территории стран Европейского союза было принято решение о возможном дальнейшем применении инфузионных растворов на основе ГЭК при условии реализации дополнительных мер защиты пациентов, которые могли бы эффективно снижать риски, связанные с применением ГЭК, что послужило основанием для внедрения программы контролируемого доступа на вышеуказанных территориях [3, 4]. Управлением по контролю продуктов питания и лекарственных препаратов США (FDA) по результатам обзора и анализа информации по безопасности лекарственных препаратов на основе ГЭК, включая данные рандомизированных клинических испытаний, метаанализов, обсервационных исследований, было подтверждено наличие сигнала, включающее новые данные о повышенном риске смертности, острого повреждения почек, включая необходимость применения заместительной почечной терапии, и массивного кровотечения у хирургических пациентов, а также о повышенном риске смертности и острого повреждения почек у пациентов с закрытой (тупой) травмой, получающих терапию ГЭК [5].

В Республике Беларусь в начале общей характеристики лекарственного препарата и инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов на основе ГЭК указаны предостережения для специалистов системы здравоохранения относительно недопустимости применения лекарственных препаратов на основе ГЭК у пациентов с сепсисом, нарушением функции почек или у пациентов в критическом состоянии [6]. Для обеспечения полного информирования специалистов системы здравоохранения в качестве дополнительной меры минимизации риска повреждения функции почек и смертности держателями регистрационных удостоверений разработан и распространен документ «Непосредственное обращение к работникам системы здравоохранения», содержащий сведения об условиях применения лекарственного препарата и о группах пациентов, которым не следует назначать данные препараты ввиду повышенного риска повреждения почек и летального исхода. Дальнейшее применение инфузионных растворов на основе ГЭК возможно при условии реализации дополнительных мер защиты пациентов, что поможет эффективно снижать риски, связанные с их применением.

Рекомендации для специалистов системы здравоохранения содержат следующие положения:

1) инфузионные растворы на основе ГЭК следует использовать для обеспечения адекватной гемодинамической стабильности в случае гиповолемии при острой кровопотере, когда применение только кристаллоидов не может быть эффективным. ГЭК не следует применять для поддержания водного баланса;
2) инфузионные растворы на основе ГЭК противопоказаны пациентам в критическом состоянии, включая пациентов с сепсисом, а также пациентам с:

- нарушением функции почек или получающим заместительную почечную терапию;
- дегидратацией;
- гипергидратацией (включая пациентов с отеком легких);
- внутричерепным или церебральным кровоизлиянием;
- ожогами;
- тяжелой гиперкалиемией, гипернатриемией, гиперхлоремией;
- тяжелой коагулопатией;
- застойной сердечной недостаточностью;
- нарушениями функции печени;
- пациентам после трансплантации органов;

3) при появлении первых признаков повреждения почек следует прекратить применение ГЭК. Необходимо продолжать контролировать функцию почек у всех пациентов, которым вводились растворы ГЭК, на протяжении 90 дней после прекращения введения;
4) при возникновении первых признаков развития коагулопатии введение ГЭК следует прекратить. В случае длительного предшествующего применения следует тщательно контролировать показатели свертываемости крови;
5) рекомендуется избегать применения растворов ГЭК у пациентов, подвергающихся операции аортокоронарного шунтирования;
6) применение ГЭК необходимо ограничить начальным периодом восполнения объема циркулирующей крови при максимальном интервале времени не более 24 часов. Следует проводить непрерывный гемодинамический мониторинг. Инфузионное введение ГЭК следует прекратить, как только целевые гемодинамические параметры будут достигнуты;
7) ожидаемую пользу применения растворов ГЭК следует тщательно оценивать с учетом отсутствия полных данных в отношении отдаленных неблагоприятных последствий инфузионной терапии;
8) в клинической практике существуют доступные альтернативные варианты лечения (включая растворы альбумина, желатина и декстранов), которые необходимо выбрать в соответствии с действующими протоколами лечения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ключевым условием безопасного применения лекарственных препаратов на основе ГЭК является изучение общей характеристики лекарственного препарата и соблюдение инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата на основе ГЭК. Перед назначением лекарственного препарата необходимо еще раз ознакомиться с вышеуказанными документами, в которых содержится полная

информация о лекарственном препарате на основе ГЭК. Дополнительной мерой минимизации риска повреждения почек и летального исхода со стороны держателей регистрационных удостоверений является распространение «Непосредственного обращения к работникам системы здравоохранения», содержащего сведения об условиях применения лекарственных препаратов на основе ГЭК и о группах пациентов, которым не следует назначать данные препараты.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Butrov A.V. The usage of hydroxyethyl rachmal in intensive care. *Consilium Medicum. Hirurgiya (pril.).* 2013. Available at: https://omnidoctor.ru/upload/iblock/239/2392eb0093469f1b76526e42aea99c40.pdf (accessed 22.03.2023). (in Russian)
2. Halikova E.Yu. Safe and effective use of hydroxyethyl rachmal in infusion therapy programs. *Difficult patient.* 2012. Available at: https://t-pacient.ru/articles/412/ (accessed 22.03.2023).
3. *Hydroxyethyl starch solutions: CMDh introduces new measures to protect patients. Medicines to remain on the market provided that training, controlled access and warning on the packaging are implemented 29 June 2018 EMA/422341/2018.* Available at: https://www.ema.europa.eu/en/news/hydroxyethyl-starch-solutions-cmdh-introduces-new-measures-protect-patients (accessed 23.03.2023).
4. *Scientific conclusions and CMDh's detailed explanation on the scientific grounds for differences with the PRAC recommendation 19 July 2018 EMEA/H/A-107i/1457/.*
5. *Labeling Changes on mortality, kidney injury, and excess bleeding with hydroxyethyl starch products. FDA Safety Communication – July 7, 2021.* Available at: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/labeling-changes-mortality-kidney-injury-and-excess-bleeding-hydroxyethyl-starch-products (accessed 23.03.2023).
6. *The state register of medicines of the Republic of Belarus.* Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/19_01_1629_s.pdf (accessed 23.03.2023). (in Russian)