

DGAI Präsident • Direktor der Klinik für Anästhesiologie
Klinikum der Universität München • Marchioninstr. 15
81377 München

European Commission
To His Excellency Mr Vytenis Andriukaitis
EU Commissioner for Health and Food safety
Rue de la Loi / Wetstraat 200
1049 Brussels
Belgium

By email: cab-andriukaitis-webpage@ec.europa.eu

PRÄSIDENT

Professor Dr. med. Bernhard Zwißler

Telefon: +49 / 89 / 4400 - 74550

Telefax: +49 / 89 / 4400 - 78885

E-Mail: direktion.anaesthesie@med.lmu.de

14th of March 2018

Open letter to the European Commission:

Marketing Authorization of colloid solutions containing hydroxyethyl starch (HES)

**Ref: Studies HC-G-H-1504 and HC-G-H-1505 Information on Health Authority
Activities for HES Products**

ПЕРЕВОД

Открытое письмо в Европейскую комиссию

**Разрешение на продажу коллоидных растворов, содержащих гидроксиэтилкрахмал
Ref: Studies HC-G-H-1504 and HC-G-H-1505 Information on Health Authority Activities
for HES Products**

Уполномоченному

От имени 16-ти Европейских Обществ Анестезиологии мы хотели бы этим открытым письмом выразить нашу серьезную озабоченность по поводу решения органов фармаконадзора по поводу плазмозамещающих препаратов на основе гидроксиэтилкрахмала (ГЭК) и попросить вас отстоять разрешение на продолжение продажи ГЭК. Мы также согласны с заявлением Совета директоров Европейского общества анестезиологии (ESA), сделанным в их письме от 5 марта 2018 года

В 2013 г., по инициативе Европейского медицинского агентства (ЕМА), были внесены изменения в инструкции по применению ГЭК-содержащих растворов, предусматривающие уменьшение максимальной дозировки (30 мл/кг) и ограничение продолжительности применения (до 24 ч), а также добавление новых противопоказаний: сепсиса и критического состояния пациента. На данный момент времени применение ГЭК показано пациентам хирургического профиля и пострадавшим с травмой с гиповолемией, возникшей в результате острой кровопотери, когда использование одних только кристаллоидных растворов оказывается недостаточным.

С 2013 г. вся доступная информация, полученная в ходе клинических исследований, подтвердила безопасность и эффективность ГЭК у пациентов этих категорий. Международные рекомендации, основанные на последних данных, указывают, что безопасность ГЭК эквивалентна кристаллоидным растворам, потому что нет данных за то, что ГЭК увеличивают смертность или частоту возникновения почечной недостаточности.¹ Поэтому мы были очень удивлены тем, что ЕМА в соответствии со Ст. 107i инициировало процедуру пересмотра и рекомендовало полностью запретить растворы ГЭК с 2017 г. ЕМА обосновало эту рекомендацию данными, полученными при проведении двух ретроспективных исследований (DUS) двух фармацевтических компаний, выполненных с использованием одного и того же опросника Ретроспективная и обезличенная база данных получена на более 6000 историй болезни, в которых не было выявлено каких-либо неблагоприятных эффектов. В исследовании DUS показано, что требования по новой дозе и продолжительности её введения соблюдалось почти в 100 % случаев.

Тем не менее врачи больниц, по-видимому, в ходе опроса документировали высокую степень несоответствия требованиям пересмотренного Сводного описания продукта (SmPC), особенно в отношении использования ГЭК у обезвоженных пациентов. По отношению к волеическому статусу, и это неправильно, основное показание к ГЭК (внутрисосудистая гиповолемия) в отчетной электронной форме по пациенту не было доступно для отмечания в качестве отдельной опции (клеточки), среди противопоказаний были просто выделены дегидратация и гипергидратация. Поскольку большинство врачей выбрали наименее неправильный ответ (дегидратация), результаты, касающиеся использования ГЭК у пациентов при наличии противопоказаний оказались искусственно завышены. Вместе с тем у пациента может встречаться и дегидратация, и гиповолемия. Если пациент был зарегистрирован как получивший ГЭК, и классифицировался как имеющий некоторую степень гипогидратации во время пребывания в больнице, это вовсе не означает, что ГЭК фактически вводили для лечения гипогидратации. Из-за ограниченного количества документированных данных и особенности дизайна исследования оценка результатов невозможна, оно порождает больше вопросов, чем ответов.

Кроме того, при проведении DUS задокументировано, что некоторые из пациентов, получивших ГЭК, имели в период госпитализации сепсис. Важно отметить, что в опроснике DUS спрашивалось только о том, «была ли инфузия ГЭК проведена во время сепсиса». Каждый врач знает, что сепсис может развиваться после любых крупных абдоминальных операций. Точный момент начала сепсиса трудно или практически невозможно определить в ретроспективных исследованиях, также как, конечно же, проследить его связь с использованием ГЭК.

Послеоперационный анализ 460 пациентов, первоначально включенных в DUS, в 5 центрах с высокими показателями несоблюдения требований, показал, что среди пациентов с первоначально документированными противопоказаниями для применения ГЭК, сепсис был только у 8 пациентов, но на момент применения ГЭК он ни у кого из этой группы не был зафиксирован. Все эти аспекты были отмечены и подвергнуты критике со стороны независимой специальной экспертной комиссии, назначенной ЕМА.² Кроме того, эти эксперты подчеркнули, что применение ГЭК осуществлялось по лицензированным показаниям, и рекомендовали сохранить разрешение на продажу, тем

более, что для ГЭК соотношение «преимущество/риск» у периоперационных пациентов является положительным.

С ужасом мы осознали, что Комитет по оценке рисков, связанных с безопасностью лекарственных средств Европейского Агентства по лекарственным средствам (PRAC ЕМА) игнорировал и выступил против заключения своей собственной экспертной комиссии, а также заявлению международных анестезиологических сообществ и положениям существующих признанных рекомендаций. Причины и мотивация для такого невежества непонятны и неприемлемы. Очевидно, что ЕМА ориентировалось на мнение двух обществ, интересующихся сепсисом, и отдельных реаниматологов. Это особенно поразительно, так как для пациентов, которые лечатся у таких специалистов, существует явное противопоказание к использованию ГЭК, и это не вызвало ни у кого никаких вопросов. Еще более непонятен тот факт, что дискуссии о ГЭК были начаты после 3-х исследований, проведенных у критически больных пациентов.³⁻⁵ VISEP и 6S подверглись критике за их методологические недостатки, противоречивые результаты, а также за большой объем ГЭК, введенного в течение нескольких дней после начала интенсивной терапии.⁶ Первоначально, в обоих исследованиях больные с тяжелым сепсисом полностью восполнялись коллоидами, а из группы, получавшей кристаллоиды, больше 50% пациентов в какой-то момент времени получили ГЭК. В VISEP у 40% пациентов группы, получавшей ГЭК, была выявлена передозировка. Недавно опубликованное проспективное обсервационное исследование в 65 немецких отделениях интенсивной терапии показало, что продолжительность и количество коллоидов, используемых в повседневной практике, значительно ниже, чем в двух вышеупомянутых исследованиях. В нем не выявлено данных за увеличение летальности или частоты возникновения почечной недостаточности, вызванных применением коллоидов, и, в частности, ГЭК. Третье исследование - CHEST, вызвало подозрение, что исследователи манипулировали своими данными, поскольку первоначальный протокол, план статического анализа и различные цифры были изменены с момента первоначальной публикации.⁸ Запрос на независимый аудит и повторный анализ данных, предложенные различными национальными обществами, независимым комитетом ЕМА и международными журналами (например, BMJ), были отклонены авторами. В то же время, так называемый «независимый» повторный анализ был опубликован в качестве письма редактору теми же авторами. Он вызвал больше вопросов, чем ответов.⁹ К нашему недоумению, ЕМА не инициировало расследование данной ситуации. Это особенно удивительно, поскольку основные авторы данных сомнительных исследований являются сторонниками приостановления продаж растворов ГЭК. Их недавнее открытое письмо, адресованное ВОЗ (WHO)¹⁰, показывает, как отчаянно они защищают данные своих исследований и стремятся завершить все дискуссии на эту тему.

В отличие от вышеупомянутых исследований, пациенты, включенные в исследование CRISTAL, были рандомизированы до начала интенсивной терапии, и исследовательские центры отслеживали соответствующие группы.¹¹ В этом исследовании 90-дневная смертность значительно снизилась в группе, получавшей коллоиды, по сравнению с группой, получавшей кристаллоиды. Анализ подгруппы показал, что ГЭК является единственным полезным коллоидом. Это является дополнительным вопросом к тому, почему приостанавливается использование ГЭК, тем более что альтернативные коллоиды

не превосходят их по своим характеристикам, имеют ограниченную доступность и также очень дорогостоящие (альбумин). Безопасность применения желатина недостаточно изучена, и этот коллоид характеризуется низкой эффективностью. Хотя у декстранов, безусловно, соотношение польза/риск самое плохое среди всех коллоидов, на сайте ЕМА они упоминаются в качестве альтернативы ГЭК.

В Великобритании система фармаконадзора никогда не фиксировала более одного серьезного случая побочного эффекта ГЭК в течение года, а у кристаллоидов было выявлено около 100 случаев. После прекращения продаж ГЭК в 2013 году показатель неблагоприятных событий при применении кристаллоидов увеличился на 262%, что ясно показывает, что они не являются лучшей альтернативой ГЭК.

Не учитываются также некоторые клинические ситуации, такие как плазмоферез, использование в педиатрии (особенно в кардиохирургии) и предотвращение гипотонии у пациенток во время кесарева сечения под спинальной анестезии. ЕМА инициировало 2 больших исследования у пациентов с травмой и хирургического профиля. Эти, уже начавшиеся, исследования должны ответить на открытые вопросы и предоставить доказательства безопасности и эффективности ГЭК в клинических условиях. Решение о приостановлении использования ГЭК у этих групп пациентов без признаков наносимого вреда, не дожидаясь результатов исследований, является политическим, не основанным ни на клинических, ни на научных основаниях. Это подтверждается тем фактом, что большинство национальных анестезиологических обществ в Европе не поддерживают решение о приостановлении разрешения на продажу ГЭК. Только 6 из 36-ти национальных обществ поддерживают данное решение, 3 из них не являются членами Евросоюза.

Также следует отметить, что члены Комитета по оценке рисков, связанных с безопасностью лекарственных средств Европейского Агентства по лекарственным средствам (PRAC) имеют другое мнение, они не согласны не только с рекомендациями, но и особенно с самим процессом принятия решения и тем, как его принимает ЕМА. Специальная группа экспертов, назначенная ЕМА, также опубликовала письмо, в котором подчеркивается, что она категорически не согласна с данной рекомендацией и всей проводимой процедурой.²

Аргументы, которые привело ЕМА: а) что врачи игнорируют противопоказания; б) что слишком сложно дифференцировать пациентов, которые могут пострадать или получить пользу от использования ГЭК; в) что дальнейшие исследования будут неэффективными, ложными и дискредитирующими врачей всей Европы.

Если этот процесс сформирует прецедент, то отныне никакое существующее лекарственное средство не может считаться безопасным, т.к. любая политически активная группа может инициировать прекращение использования лекарственного средства, основываясь на том факте, что у некоторых пациентов могут проявляться побочные эффекты, и потому, что не всегда можно прекратить использование лекарственного средства «off label».

Мы, Национальное Европейское Общество Анестезиологов, требуем, чтобы ЕМА обратило внимание на медицинских экспертов и пересмотрело свое полностью

необоснованное решение. Настало время обосновать решение на основе клинических фактов и научных данных, а не на основе политических взглядов и сомнительных данных, которые скрываются и не предоставляются, несмотря на многочисленные просьбы.

Список литературы.

Prof. Dr. B. Zwißler

President

подпись