

Zmierzch produktów HES i co dalej

Rosnące znaczenie roztworów żelatyn – mity i fakty

Dr. Paweł Węgrzyn

farmakolog kliniczny, farmaceuta kliniczny

Polskie Towarzystwo
Farmakologii Klinicznej
i Terapii



Polskie Towarzystwo
Farmacji Klinicznej



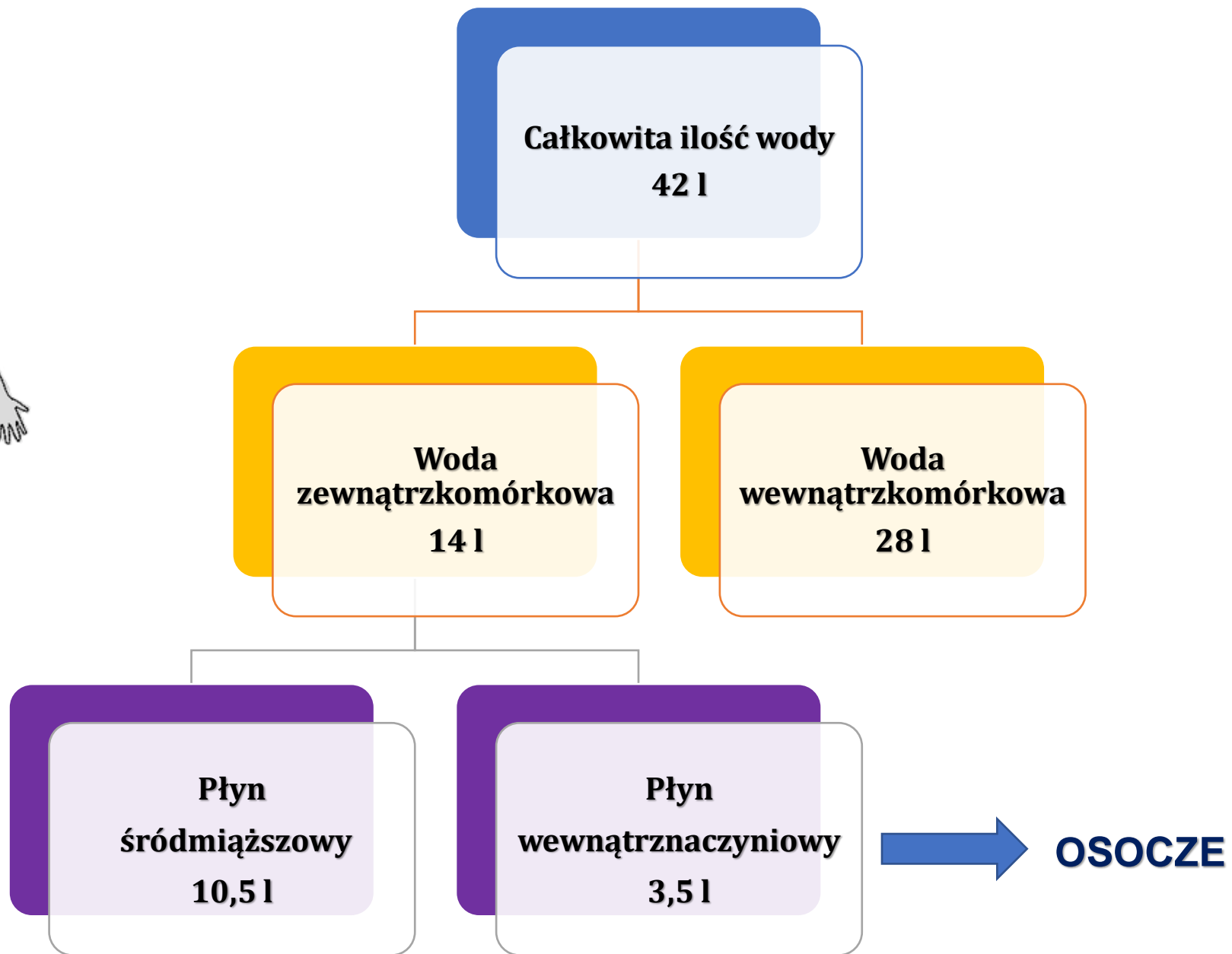
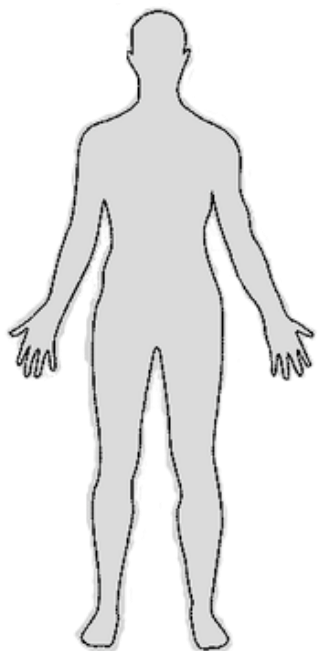
Warszawa 07.11.2023

Duże znaczenie płynoterapii i roli płynów osoczozastępczych:

- pokrycie zapotrzebowania organizmu w wodę,
- uzupełnienie niedoborów elektrolitowych, energetycznych itp.
- utrzymanie prawidłowej czynności układu krążenia,
- zapewnienie fizycznych warunków dla przepływu włósczkowego,
- utrzymanie prawidłowej perfuzji tkankowej,
- zapewnienie przenoszenia tlenu,
- usprawnienie wydalania produktów przemiany materii.

PŁYNY TO LEKI !





Błędna płynoterapia to duży problem terapeutyczny

Według aktualnych danych aż **20%** pacjentów otrzymujących płyny drogą dożylną dotkniętych jest powikłaniami z powodu błędów w płynoterapii.

Z danych zgromadzonych przez Narodowy Instytut Doskonałości Zdrowia i Opieki (*NICE - National Institute for Health and Care Excellence*) wynika, że duża liczba hospitalizowanych dorosłych pacjentów wymaga płynoterapii dożylną w celu wyrównania zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej lub ich zapobiegania

Na temat płynoterapii dziś wiemy dużo ale czy wystarczająco dużo... ?

Podstawowe prawa fizykochemiczne kierujące płynoterapią:

1. PRAWO ELEKTROOBOJĘTNOŚCI

- płyny ustrojowe są elektrycznie obojętne
- $\square_{\text{ANIONÓW}} = \square_{\text{KATIONÓW}}$

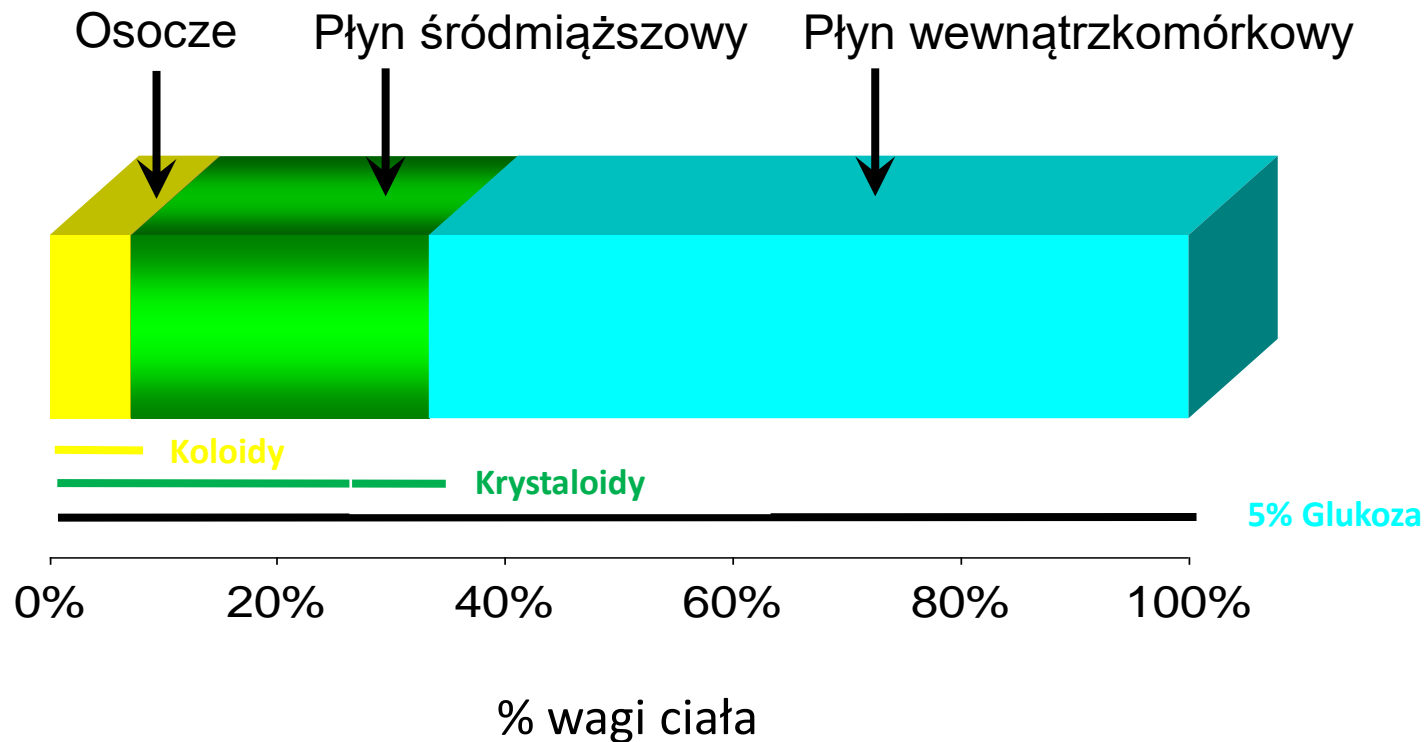
2. PRAWO IZOMOLALNOŚCI

- ciśnienie osmotyczne wszystkich płynów ustrojowych jest jednakowe
- jeżeli osmolalność ECV = 290 mmol/kg H₂O, to osmolalność ICV jest taka sama

3. PRAWO IZOJONII

- ustroj dąży do zachowania stałego stężenia jonów
- w szczególności dotyczy **to jonu H⁺**

Dystrybucja podanych dożylnie roztworów w przestrzeniach płynowych organizmu



Co należy brać pod uwagę podczas wyboru płynów

- *czas skutecznego i optymalnego wypełnienia łóżyska naczyniowego*
- *ew. działania niepożądane*
- *wpływ na układ krzepnięcia*
- *wpływ na nerki*
- *koszty*

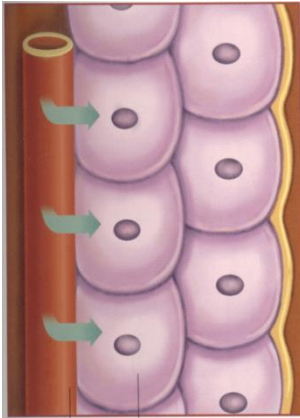
- **wpływ na** perfuzję narządów
- **wpływ na** mikrokążenie i utlenowanie tkanek
- **wpływ na** układ immunologiczny
- **wpływ na** reakcję zapalną

**Zbilansowany/zrównoważony,
dostosowany do składu elektrolitowego osocza
roztwór elektrolitów oznacza, że:**

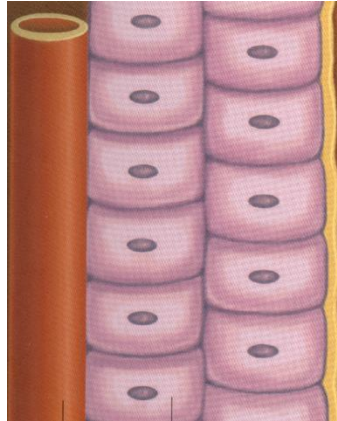
1. Roztwór musi być izotoniczny
2. Zawartość elektrolitów musi być zgodna ze składem osocza
3. Roztwór nie może zaburzać równowagi kwasowo - zasadowej
4. Zawarte w roztworze aniony ulegające metabolizmowi do wodorowęglanów muszą być odpowiednio dobrane.

Dlaczego izotoniczność jest tak ważna?

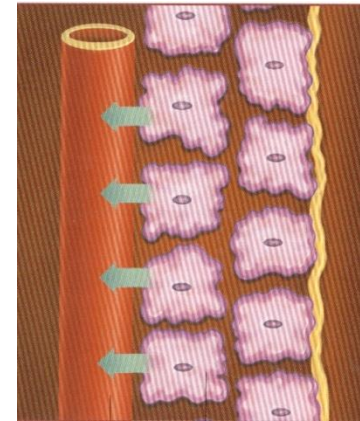
Płyn hipotoniczny
(poniżej 290 mOsm/l)



Płyn izotoniczny
(290–300 mOsm/l)



Płyn hipertoniczny
(powyżej 300 mOsm/l)



- Izotoniczność roztworów infuzyjnych zapobiega niezamierzonemu przemieszczeniu płynów ustrojowych do przestrzeni śródmiąższowej i śródkomórkowej.
- Po infuzji dużych ilości hipotonicznych płynów może dojść do obrzęków, upośledzenia dyfuzji, obrzęku mózgu lub niewydolności krążenia, niewydolności oddechowej.

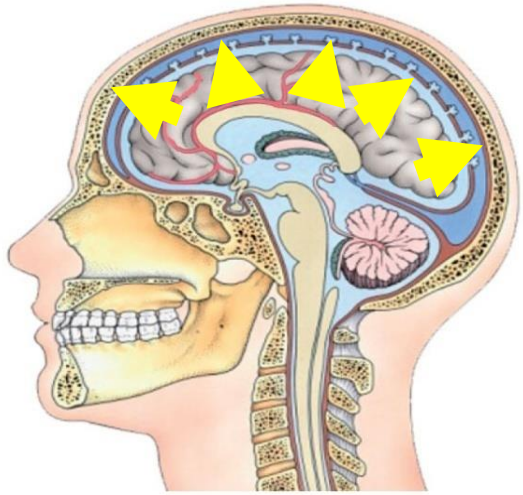
Konieczna jest osmolalność identyczna jak w osoczu

Nawet niewielkie obniżenie osmolalności osocza z 288 do 280 mOsm/kg H₂O (obie wartości mieszczą się w zakresie normy dla osocza 280-295 mOsm/kg H₂O) skutkuje zwiększeniem objętości mózgu o 3%, powodując zmniejszenie objętości krwi i/lub CSF aż o 30%.

[R., Fluid Management, Second expanded edition. Bibliomed 2009, p.32-39].

Zmiana osmolalności tylko o 1 mOsm/l wywołuje siłę poprzez barierę krew-mózg o wielkości 19mmHg.

[Schell RM, Applegate RL, Cole DJ; Salt, starch, and water on the brain. Journal of Neurosurgical Anesthesiology. April 1996 - Volume 8 - Issue 2 - ppg 183-184].



Optymalny dobór składu płynu

Znaczenie w pełni zbilansowanych roztworów

- Każdy z leków składa się z substancji czynnych, inaczej zwanych substancjami aktywnymi oraz z substancji pomocniczych.
- Często się zdarza, że różne **leki zawierające tę samą substancję aktywną niekoniecznie są swoimi odpowiednikami**.
- Dzieje się tak dlatego, że na działanie leku mają wpływ nie tylko substancje aktywnie czynne ale też wszystkie substancje pomocnicze w nim zawarte a także i wzajemne oddziaływania między tymi substancjami.

OPTYMALNY płyn ma w swoim składzie :

- optymalnie dobrane wszystkie z czterech najważniejszych kationów (**Na, K, Mg, Ca**)
- optymalną kompozycję buforów, anionów octanowych i jabłczanowych podlegających szybkiemu metabolizmowi, zapobiegających rozcieńczeniu zasad i rozwojowi kwasicy

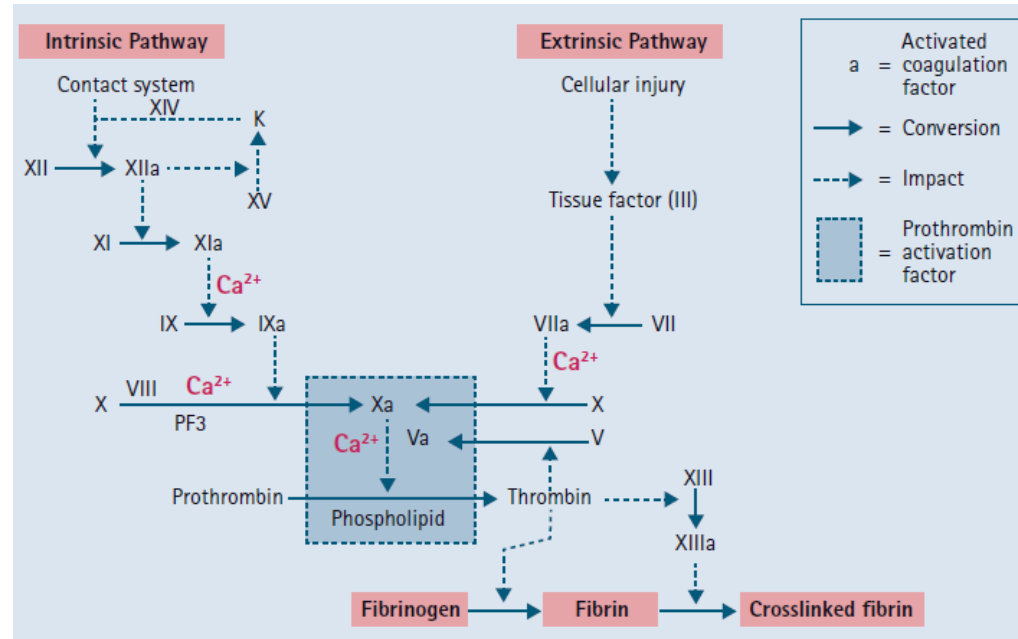
Skład płynu

Optymalny dobór składu - kationy

*„Elektrolitowy wzorzec osocza należy naśladować najściślej.
Roztwór zrównoważony powinien odzwierciedlać fizjologiczną
zawartość kationów sodu, potasu, wapnia i magnezu”*

- **Sód** ma decydujący wpływ na objętość płynu pozakomórkowego (ECFV) i automatycznie na objętość krwi krążącej (BV), czy na objętość płynu wewnątrznaczyniowego (IVFV). Prawidłowe stężenie sodu, wynoszące 142 mmol/l można odpowiednio utrzymać, jeśli stężenie sodu w zbilansowanym roztworze dożylnym zawiera się w zakresie 138 do 146 mmol/l.
- **Potas** jest głównym kationem w przedziale wewnątrzkomórkowym i odgrywa centralną rolę elektrofizjologiczną, zwłaszcza w niemiarowościach serca i ma duże znaczenie dla prawidłowej czynności nerek. Prawidłowe stężenie potasu w osoczu wynosi 4,5 mmol/l; zatem stężenie potasu w zrównoważonym roztworze powinno wynosić od 4 do 5 mmol/l.
- **Magnez** jest aktywatorem wielu enzymów jest istotny dla zachowania potencjału błony komórkowej. Zatem należy utrzymywać prawidłowe stężenie magnezu – 1,25 mmol/l
- **Wapń** jest niezbędny do przewodzenia pobudzeń w neuronach i złącza nerwowo-mięśniowym, jest także włączony w proces krzepnięcia krwi. Zatem należy utrzymywać prawidłowe stężenie wapnia wynoszące 2,5 mmol/l

Dlaczego wapń jest tak ważny?



- Wapń jest kofaktorem układu krzepnięcia niezbędnym do aktywacji czynników krzepnięcia, prawidłowy poziom wapnia jest konieczny dla zapewnienia aktywności płytek krwi.
- Spadek stężenia wapnia w osoczu prowadzi do upośledzenia krzepnięcia krwi i upośledza przewodzenie w neuronach i złączy nerwowo-mięśniowym.

ANIONY organiczne

Aniony stanowią ważny terapeutycznie skład produktów leczniczych do terapii płynowej.

Wśród stosowanych spotykamy głównie:

- **MLECZANY** były przez dziesięciolecia najpopularniejszym anionem ulegającym metabolizmowi, stosowanym w wielu różnych płynach infuzyjnych, utlenienie jednego mola mleczanów powoduje powstanie jednego mola wodorowęglanów, są metabolizowane w wątrobie i niestety wiążą wapń, głównym z argumentów przeciwko stosowaniu mleczanów jest zwiększenie zużycia tlenu na ich zmetabolizowanie oraz potencjalne zagrożenie dla pacjentów we wstrząsie i pacjentów z niewydolnością nerek
- **GLUKONIANY** efekt alkalizujący glukonianów jest niemal zerowy zatem nie mogą być one wykorzystywane jako anion ulegający metabolizmowi.
- **CYTRYNIANY** utlenienie jednego mola cytrynianów powoduje powstanie trzech moli wodorowęglanów, metabolizowany praktycznie we wszystkich narządach ale głównie w wątrobie, jednakże **cytrynian ma także właściwości antykoagulacyjne i maksymalna dawka cytrynianu jest bardzo ograniczona bo może on wiązać wapń, jego LD₅₀ wynosi zaledwie 1,75 mmol/kg masy ciała**
- **OCTANY** utlenienie jednego mola octanów powoduje powstanie jednego mola wodorowęglanów, są metabolizowane we wszystkich tkankach, efekt alkalizujący octanów jest bardzo gwałtowny;
- **JABŁCZANY** utlenienie jednego mola jabłczanów powoduje powstanie dwóch moli wodorowęglanów, są metabolizowane we wszystkich tkankach, efekt alkalizujący jest znacznie wolniejszy niż w przypadku octanów

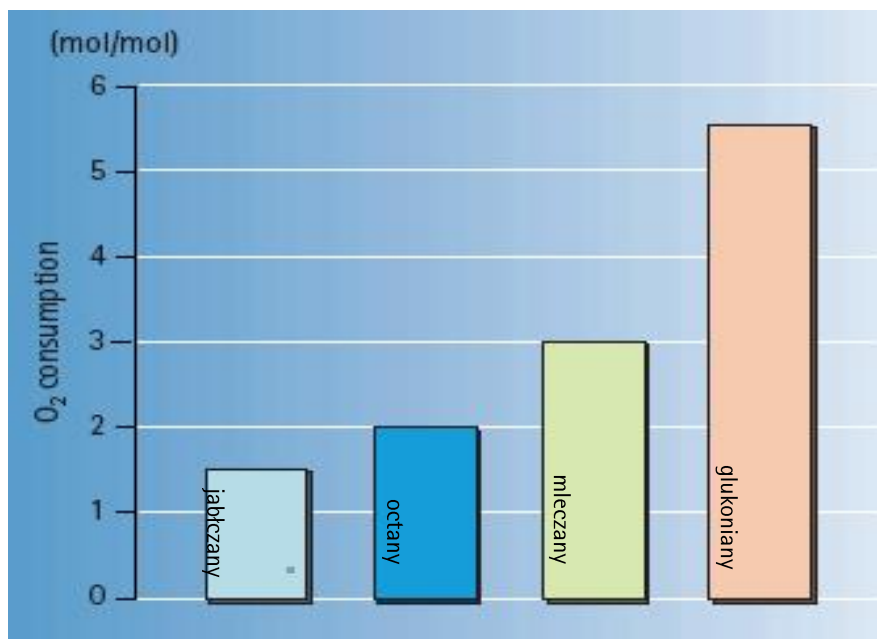
Optymalny dobór anionów

OCTANY

- Utlenienie jednego mola octanów powoduje powstanie jednego mola wodorowęglanów;
- Są metabolizowane we wszystkich tkankach
- Efekt alkalizujący octanów jest bardzo gwałtowny (w badaniu na zdrowych ochotnikach): stężenie HCO_3^- rośnie już w 15 minut po rozpoczęciu wlewu octanów (2); 90% przetoczonej dawki octanów uległo utlenieniu w ciągu kilku minut (1),

JABŁCZANY

- Utlenienie jednego mola jabłczanów powoduje powstanie dwóch moli wodorowęglanów;
- Są metabolizowane we wszystkich tkankach
- **Efekt alkalizujący jest znacznie wolniejszy niż w przypadku octanów – co jest bardzo korzystne, gdy stosuje się jabłczany w połączeniu z octanami.**



- Metabolizm organicznych anionów do wodorowęglanów wymaga tak H^+ jak i O_2 .
- Zużycie tlenu podczas produkcji wodorowęglanów jest najmniejsze jeśli powstają one :
 - z jabłczanów (1.5 mol/mol) ,
 - z octanów (2 mol/mol),
 - z mleczańów (3 mol/mol),
 - z glukonianów (5.5 mol/mol).

1. Akanji AO, Hockaday TDR:
Acetate tolerance and the kinetics of acetate utilisation in diabetic and nondiabetic subjects. Am J Clin Nutr 1990; 51: 112-118

2. Mudge GH, Manning JA, Gilman A:
Sodium acetate as a source of fixed base. Proc Soc Exp Biol Med; 71: 136-138

Płyny wieloelektrolitowe

| Składnik | Osocze | 0,9% NaCl | Mleczan Ringera | Płyn wieloelektrolitowy | |
|----------------------------------------|-----------|-------------|-----------------|-------------------------|----------------------------------------------|
| | | | | Optilyte | Sterofundin ISO |
| Na ⁺ [mmol/L] | 135–145 | 154 | 130,5 | 141 | 145 |
| Cl ⁻ [mmol/L] | 95–105 | 154 | 109,6 | 109 | 127 |
| K ⁺ [mmol/L] | 3,5–5,3 | 0 | 4 | 5 | 4 |
| HCO ₃ ⁻ [mmol/L] | 24–32 | 0 | 28 [mleczan] | 3 [bufor cytrynianowy] | 24 [bufor octanowy] 5 [bufor jabłczanowy] |
| Ca ²⁺ [mmol/L] | 2,2–2,6 | 0 | 1,5 | 2 | 2,5 |
| Mg ²⁺ [mmol/L] | 0,8–1,2 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| pH | 7,35–7,45 | 4,5–7,0 | 6,0–7,5 | 5,5–7,5 | 5,1–5,9 |
| Osmolarność [mOsm/L] | 275–295 | 308 | 273 | 295 | 309 |
| Osmolalność [mOsm/kgH ₂ O] | 288 | 285 | 256 | 273 | 286 |
| Toniczność | – | izotoniczny | hipotoniczny | hipotoniczny | izotoniczny |
| SID | 40 | 0 | 28 | 43 | 29 |

Smuszkiewicz P., Szrama J.: Teoretyczne podstawy płynoterapii oparte na fizykochemicznej metodzie Stewarta. Anestezjologia Intensywna Terapia. 2013, 46(2), 103–110.

Dąbrowski W. i wsp.: The use of crystalloids in traumatic brain injury. Anaesthesiology Intensive Therapy. 2018, 50(2), 150-159.

Ewolucja płynów krystaloidowych

0,9% NaCl (od 1896) - PWE (pierwsza rejestracja w Polsce 1993) - Płyn Ringera - Sterofundin - Sterofundin ISO



- Krystaloidy to wciąż podstawowe płyny w wyrównywaniu hipowolemii
- Osmolarność 270 - 308 mOsm/l
- pH 6,0-5,5
- Aby uzyskać efekt objętościowy, należy podać objętość 4-5x większą od objętości utraconej.

0,9 % NaCl („fizjologiczny” roztwór soli)

1896 r. – pierwsza wzmianka w Lancet o tym produkcie, masowo stosowany podczas epidemii cholery w Londynie w 1832 roku

0,9% roztwór soli kuchennej nie jest ani normalny ani fizjologiczny

- stężenie chlorków i sodu jest zdecydowanie wyższe niż w osoczu
 - wzrost oporu naczyniowego w nerkach
 - obniżenie aktywności układu RAA
- brak **większości** elektrolitowych składników osocza
- brak **dwuwęglanów** lub ich prekursorów
 - kwasica metaboliczna z rozcieńczenia
- kwaśne pH



Stoneham MD and Hill EL. Br J Clin Pract 1997

Reid F et al. Clin Sci 2003; 104: 17-24

Wakim KG. JAMA 1970

Skellett S et al. Arch. Dis. Child. 2000;83;514-516

Durek G. Okołooperacyjna terapia płynowa. Medipress 2005;42.

Koloidy i ich duże znaczenie w uzupełnieniu przestrzeni wewnątrznaczyniowej, w hipowolemii



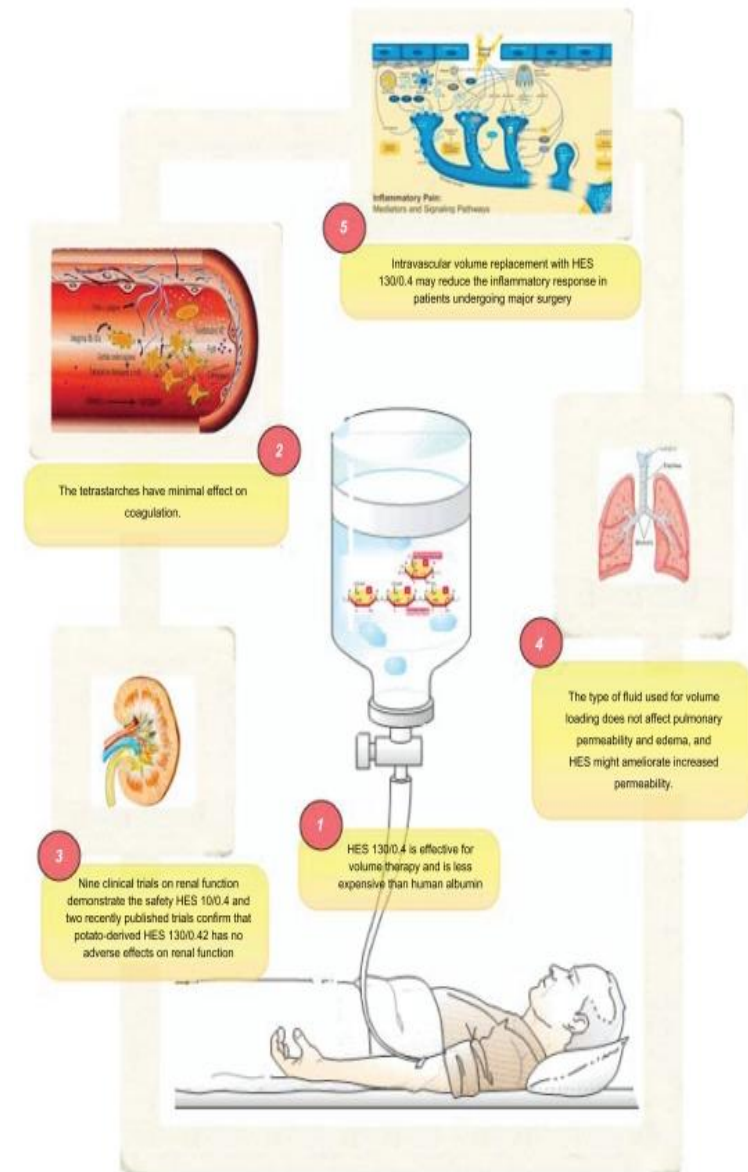
Idealny roztwór koloidów powinien

- nie kumulować się w osoczu i tkankach
- nie wpływać na hemostazę i czynność nerek
- łatwo poddawać się eliminacji z organizmu

A także:



być zawieszony w zrównoważonym do składu osocza roztworze krystaloidowym



Hydroksyetylowana skrobia

HES

Właściwe/Niewłaściwe stosowanie HES

- Roztwory hydroksyetyloskrobi (HES) do infuzji należą do klasy syntetycznych koloidów.
- Na terenie Unii Europejskiej (UE) / Europejskiego Obszaru Gospodarczego (EOG) **roztwory HES są wskazane do stosowania w leczeniu hipowolemii spowodowanej nagłą utratą krwi, gdy leczenie samymi krystaloidami uznaje się za niewystarczające.**
- **Stosowanie roztworów HES niezgodnie z zasadami określonymi w zatwierdzonych drukach informacyjnych monitorowano** w dwóch niezależnych badaniach nad stosowaniem leku (ang. Drug Utilisation Study – DUS, w 2016/17 r.) przeprowadzonych przez dwa podmioty odpowiedzialne w krajach UE.
- Wyniki obydwu badań nad stosowaniem leku podważyły wiedzę na temat bezpieczeństwa stosowania HES oraz stosunku korzyści do ryzyka.
- **Aby zapobiec stosowaniu roztworów HES niezgodnie z zasadami określonymi w zatwierdzonych drukach informacyjnych na terenie UE / EOG wdrożono omawiane szkolenie.**



Wymagane było, aby odpowiednie osoby należące do fachowego personelu medycznego odbywały szkolenie przed rozpoczęciem stosowania roztworów HES w swojej instytucji.

Program kontrolowanego dostępu wszedł w życie z dniem 16 kwietnia 2019 r. Po tym terminie nie było można stosować roztworów do infuzji zawierających HES 130 bez dostarczenia dostawcy **potwierdzenia jego odbycia.**

Ryzyko związane ze stosowaniem roztworów HES niezgodnie z zasadami określonymi w zatwierdzonych drukach informacyjnych



Stosowanie roztworów HES niezgodnie z zasadami określonymi w zatwierdzonych drukach informacyjnych zwiększa ryzyko działań niepożądanych!

- **Niektóre randomizowane badania kliniczne wykazały (VISEP¹, 6S², CHEST³) zwiększone ryzyko:**
 - śmiertelności u pacjentów z sepsą^{1,2}
 - uszkodzenia nerek wymagającego dializ u pacjentów w stanie krytycznym^{1,2,3}
- w wyniku leczenia roztworami HES.**

Piśmiennictwo

- 1) [VISEP] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med. 2008;358:125-39.
- 2) [6S] Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. N Engl J Med 2012;367:124-34. [Erratum, N Engl J Med 2012;367:481.]
- 3) [CHEST] Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. N Engl J Med. 2012; 2012;367:1901-1911.

Podstawowe informacje i wyniki badań nad stosowaniem leku



- Ocena przestrzegania przez lekarzy w szpitalach **zatwierdzonych druków informacyjnych w Europie** w zakresie wskazania, **dawkowania**, długości trwania leczenia i przeciwwskazań
- **Retrospektywna analiza** danych (2016/17 r.) dotyczących ponad **6000 pacjentów w 11 krajach europejskich** (wyniki badań stosowania roztworów HES przeprowadzonych przez dwa podmioty odpowiedzialne)



Wyniki analizy

- Właściwe przestrzeganie (> **96%**) zatwierdzonej maksymalnej dawki dobowej (30 ml/kg masy ciała) i maksymalnej długości trwania leczenia (24 godziny)
- **Nieprzestrzeganie** zaleceń zawartych w drukach informacyjnych **wahało się w zakresie od 67% do 77%**, w tym **nieprzestrzeganie przeciwwskazań w zakresie od 20% do 34%**, szczególnie dotyczyło to:
 - **9% pacjentów było w stanie krytycznym,**
 - **u 5–8% pacjentów występowały zaburzenia czynności nerek oraz**
 - **u 3–4% pacjentów występowała sepsa.**



Ten sposób postępowania narażał pacjentów na znaczne **NIEBEZPIECZEŃSTWO!**



Przeciwwskazania

- **Sepsa**
- **Oparzenia**
- **Zaburzenia czynności nerek lub terapia nerkozastępcza**
- **Pacjenci w stanie krytycznym (zwykle pacjenci przebywający na Oddziale Intensywnej Terapii)**

Nieprzestrzeganie tych przeciwwskazań zwiększało ryzyko wystąpienia działań niepożądanych!



Przeciwwskazania (ciąg dalszy)

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Krwotok wewnątrzczaszkowy lub mózgowy
- Przewodnienie
- Obrzęk płuc
- Odwodnienie
- Ciężka hipernatremia lub ciężka hiperchloremia
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- Zastoinowa niewydolność serca
- Ciężkie zaburzenia krzepnięcia
- Pacjenci po przeszczepieniu narządów

HES zmiany 2023



Bruksela, dnia 24.5.2022 r.
C(2022) 3591 final

DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI

z dnia 24.5.2022 r.

dotycząca, na podstawie art. 107p dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zawierających substancję czynną „hydroksyetyloskrobia (HES), roztwory do infuzji” w następstwie oceny badania bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia

(Tekst mający znaczenie dla EOG)

DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI

z dnia 24.5.2022 r.

dotycząca, na podstawie art. 107p dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zawierających substancję czynną „hydroksyetyloskrobia (HES), roztwory do infuzji” w następstwie oceny badania bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia

(Tekst mający znaczenie dla EOG)

HES zmiany 2023

KOMISJA EUROPEJSKA,

uwzględniając Traktat o funkcjonowaniu Unii Europejskiej,

uwzględniając dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi¹, w szczególności jej art. 34 ust. 1 i art. 107p,

uwzględniając stanowisko większości państw członkowskich reprezentowanych w grupie koordynacyjnej przyjęte w dniu 23 lutego 2022 r.,

a także mając na uwadze, co następuje:

- (1) Produkty lecznicze stosowane u ludzi dopuszczone przez państwa członkowskie muszą spełniać wymogi dyrektywy 2001/83/WE.
- (2) Zgodnie z art. 107p dyrektywy 2001/83/WE posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu przedłożyli końcowe sprawozdanie z badania dotyczące nieinterwencyjnego badania bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia, którego obowiązek przeprowadzenia został nałożony w odniesieniu do produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na szczeblu krajowym zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobia. Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Europejskiej Agencji Leków przeanalizował wyniki badania zgodnie z art. 107q ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE i stwierdził, że pomimo szeroko zakrojonych dodatkowych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka wdrożonych w wyniku procedury wyjaśniającej zakończonej w 2018 r. nadal nie przestrzega się informacji o produkcie.
- (3) PRAC wziął pod uwagę powagę kwestii bezpieczeństwa oraz fakt, że odsetek pacjentów narażonych na takie ryzyko w przypadku braku skutecznych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka może mieć istotne skutki dla zdrowia publicznego, w tym potencjalnie podwyższoną śmiertelność.
- (4) PRAC stwierdził, że ryzyko związane ze stosowaniem HES przewyższa korzyści z niego płynące, w związku z czym stosunek korzyści do ryzyka substancji HES, roztwory do infuzji nie jest już korzystny. W związku z tym w dniu 10 lutego 2022 r. zalecił zawieszenie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu wyżej wymienionych produktów leczniczych i przekazał zalecenie grupie koordynacyjnej zgodnie z art. 107q ust. 2 akapit pierwszy dyrektywy 2001/83/WE.

- (5) Zgodnie z art. 107q ust. 2 akapit pierwszy dyrektywy 2001/83/WE stanowisko większości państw członkowskich reprezentowanych w grupie koordynacyjnej przekazało Komisji. Zgodnie z tym stanowiskiem, które zostało określone w załączniku II do niniejszej decyzji, w interesie Unii należy podjąć decyzję o zawieszeniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu danych produktów leczniczych.
- (6) W doświadczeniu, biorąc pod uwagę względy zdrowia publicznego na swoim terytorium, państwa członkowskie mogą tymczasowo odroczyć zrealizowanie przedmiotowych pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, z zachowaniem spełnienia powyższych warunków w celu ochrony pacjentów oraz utrzymania i monitorowania skutecznej zgodności działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka. Za przeprowadzenie powyższych czynności odpowiedzialni powinni państwa członkowskie i posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
- (7) Środki przewidziane w niniejszej decyzji są zgodne z opinią Stałego Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi.

PRZYJMUJE NINIEJSZĄ DECYZJĘ,

Artykuł 1

Państwa członkowskie, których to dotyczy, zawieszają krajowe pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, o których mowa w załączniku I, na podstawie zawartych w załączniku II warunków nadzorczych.

Warunki wyłączenia zawieszenia są określone w załączniku III.

Artykuł 2

Państwa członkowskie uwzględniają wnioski naukowe zawarte w załączniku II przy ocenie skuteczności i bezpieczeństwa produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksyetyloskrobia (HES), stosowanych do infuzji, których nie wymieniono w załączniku I.

Artykuł 3

Państwo członkowskie może wyjątkowo odroczyć stosowanie art. 1 na okres maksymalnie 18 miesięcy od daty przyjęcia niniejszej decyzji. W takim przypadku dane państwo członkowskie zapewnia spełnienie następujących warunków:

- odroczenie stosuje się za konieczne, biorąc pod uwagę względy zdrowia publicznego w danym państwie członkowskim;
- posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nadal przestrzegają działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka wdrożonych w wyniku procedury wyjaśniającej z 2018 r., jak określono w decyzji Komisji C(2018) 4832 final;
- posiadacze pozwolenia na dopuszczenie do obrotu niezwłocznie zawiadamiają dostawcę produktu do akredytowanego szpitala, jeżeli pojawi się informacja, że szpital nie przestrzega działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka;
- dane państwa członkowskie dysponujące odpowiednimi środkami na potrzeby egzekwowania i monitorowania wdrażania działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka.

Państwo członkowskie korzystające z możliwości przewidzianej w niniejszym artykule powiadamia o tym Europejską Agencję Leków w formie jejego wniosku od przyjęcia niniejszej decyzji.

Jeżeli państwo członkowskie korzystające z odroczenia wycofa, że powyższe warunki przestają być spełnione w okresie odroczenia, podjęcie ono odpowiednich kroków w celu niezwłocznego zrealizowania danego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgodnie z art. 1.

Artykuł 4

Niniejsza decyzja skierowana jest do państw członkowskich.
Sprawozdanie w Brukseli dnia 24.5.2022 r.

W imieniu Komisji
Dorothee GALLIENI
Dyrektor Generalna

OGÓLNE INFORMACJE
W Usłudze Informacji Ochrony Zdrowia
Maj 2022
Dystrykt
Praca Ochrony Informacji
KOMISJA EUROPEJSKA

¹ Dz.U. L 311 z 28.11.2001, s. 67.

**Informacja Prezesa Urzędu z dnia 3 czerwca 2022 r. w sprawie
pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych
stosowanych u ludzi, zawierających substancję czynną
„hydroksyetyloskrobia (HES), roztwory do infuzji”**

Wysłane przez m.koszewski w Pią, 03/06/2022 - 16:07



PREZES

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Grzegorz Cessak

INFORMACJA

PREZESA URZĘDU REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH,

WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH

z dnia 3 czerwca 2022 r.

**w sprawie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych stosowanych u
ludzi, zawierających substancję czynną
„hydroksyetyloskrobia (HES), roztwory do infuzji”.**

Prezes Urzędu informuje, iż w dniu 24.05.2022 r. została wydana decyzja wykonawcza Komisji dotycząca, na podstawie art. 107p dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zawierających substancję czynną „hydroksyetyloskrobia (HES), roztwory do infuzji” w następstwie oceny badania bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia.

Zgodnie z art. 1 ww. decyzji państwa członkowskie, których to dotyczy, zawieszają krajowe pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, o których mowa w załączniku I, na podstawie zawartych w załączniku II wniosków naukowych. Warunki uchylecia zawieszenia są określone w załączniku III. Stosownie do art. 3 ww. decyzji Prezes Urzędu, działając w porozumieniu z Ministerstwem Zdrowia, skorzysta z możliwości odroczenia zawieszenia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu na okres nieprzekraczający 18 miesięcy, z uwagi na względy zdrowia publicznego.

Jednocześnie posiadacze pozwoleń na dopuszczenie do obrotu omawianych produktów leczniczych są zobowiązani do przestrzegania działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka, o których mowa w art. 3 lit. b i c decyzji Komisji.

Prezes Urzędu Rejestracji

Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych

i Produktów Biobójczych

/-/ Grzegorz Cessak

**HES
zmiany 2023**

Do 24.11.2023 !!!

Roztwory HES przechodzą do historii...

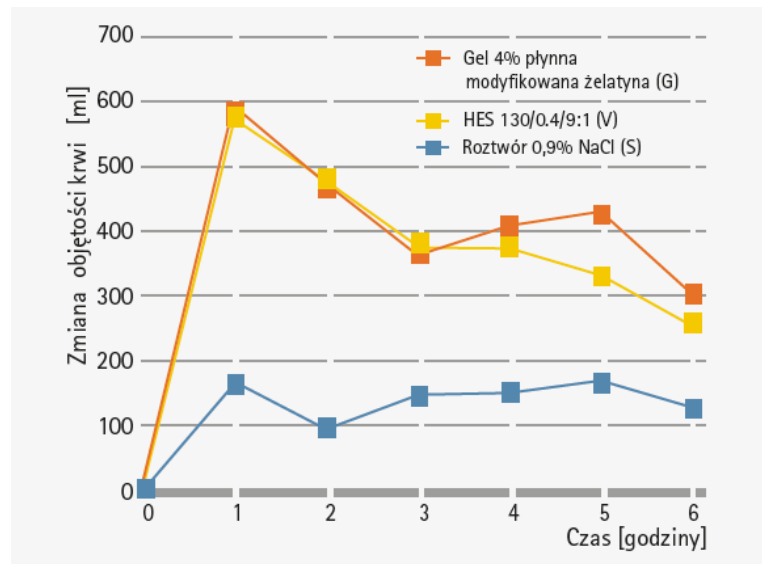
... i co dalej...



W zastępstwie HES – w pełni sukcylnowana żelatyna 4% w zbilansowanym roztworze elektrolitów

Jak udowadniają publikowane dane, żelatyna 4% jest optymalną alternatywą dla roztworów HES gdyż:

1. **Zapewnia efekt objętościowy** podobny do tego, jaki można uzyskać stosując roztwory zawierające HES 130, nie tylko u zdrowych pacjentów *, ale także u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym** oraz wykazuje znacząco większy efekt objętościowy w porównaniu do podaży samych krystaloidów**



Zmiany w objętości krwi po trwającej 6 godzin infuzji 1 litra 0,9% NaCl (S), 4% płynnej modyfikowanej żelatyny (G) i 6% roztworu zawierającego HES 130

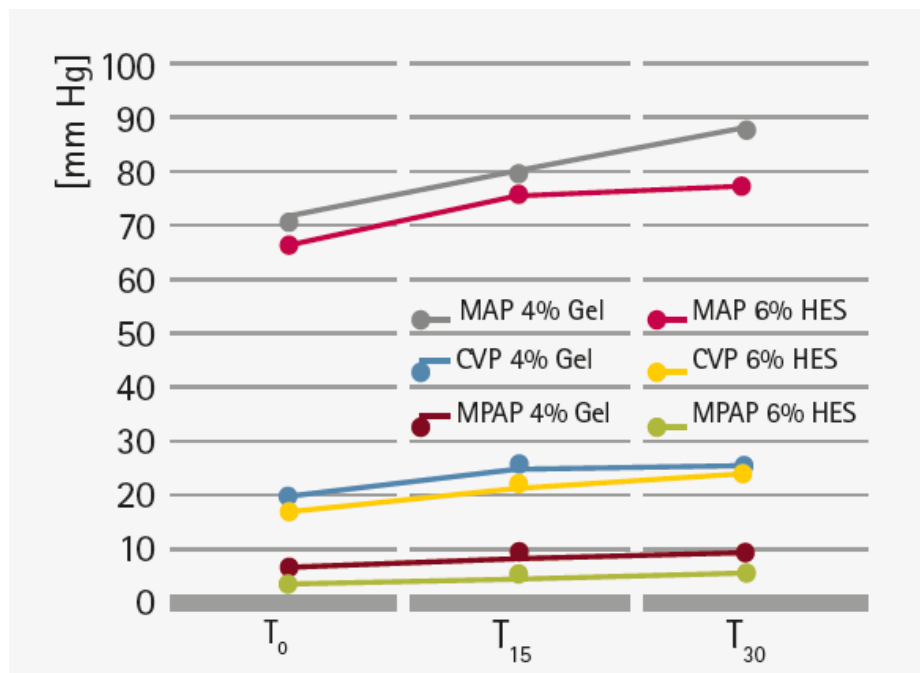
* Awad et al., Br J Anaesth 2012; 109(29): 168-76

** Lobo et al., Crit Care Med 2010; 38(2): 464-70

W zastępstwie HES – w pełni sukcylnylowana żelatyna 4% w zbilansowanym roztworze elektrolitów

2.
Wykazuje podobną skuteczność do 6% roztworów HES 130 potwierdzoną:

- u pacjentów na oddziałach OIT*
- u pacjentów we wstrząsie septycznym zarówno z ostrym uszkodzeniem płuc jak i bez niego **,***



Zmienne krążeniowo-oddechowe po infuzji 500 ml 4% żelatyny lub 6% roztworu zawierającego HES pacjentom w stanie krytycznym;

T0 wartość bazowa, T15 - 15 minut po infuzji, T30 - 30 minut po infuzji,

MAP (mean arterial pressure) średnie ciśnienie tętnicze,
CVP (central venous pressure) centralne ciśnienie żylnie,
MPAP (mean pulmonary artery pressure) średnie ciśnienie w tętnicy płucnej;

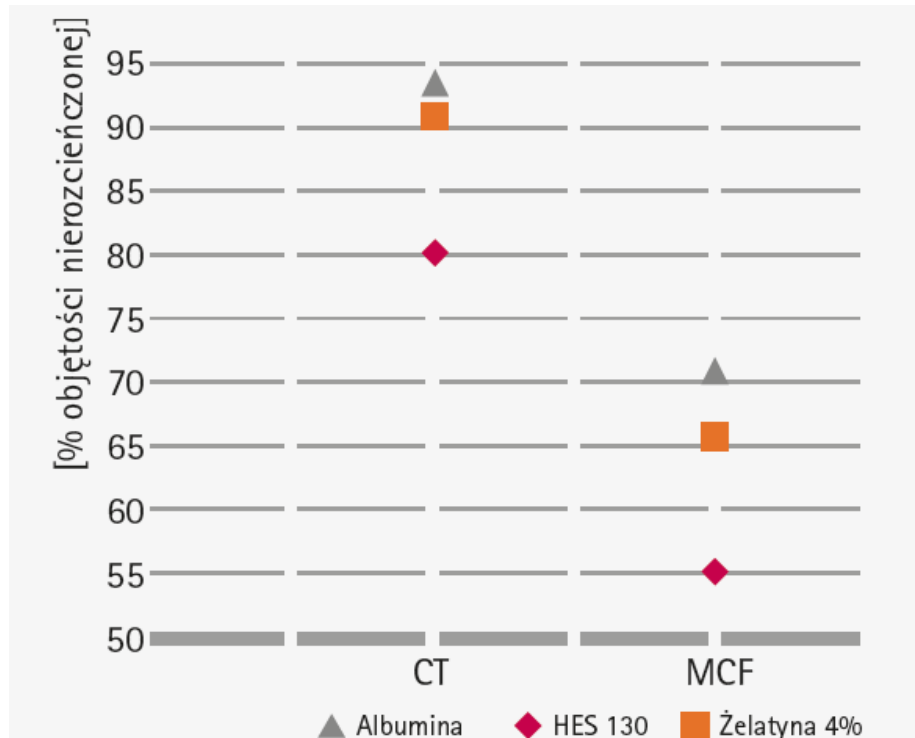
*Beards et al., Crit. Care Med 1994; 22(4): 600-605

**Asfar et al., Intensive Care Med 2000; 26: 1282-1287

***Molnar et al., Intensive Care Med 2004; 30:1356-1360

W zastępstwie HES - żelatyna 4% w zbilansowanym roztworze wpływ na czynniki krzepnięcia krwi

Wśród koloidów 4% roztwór sukcylnowanej żelatyny w zbilansowanym roztworze charakteryzuje się **niskim wpływem na układ krzepnięcia, porównywalnym do wpływu wywieranego przez Albuminę***



CT (Clotting Time) - Czas krzepnięcia

(MCF = Maximum Clot Firmness) – maksymalna stabilność skrzepu

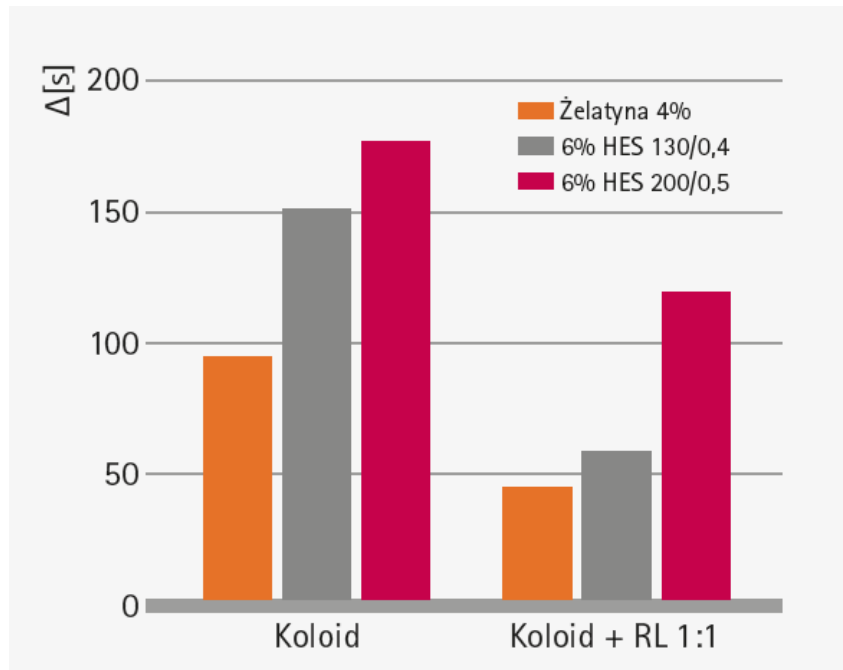
w % nierozcieńczonej objętości, przy rozcieńczeniu na poziomie 60%

W zastępstwie HES - żelatyna 4% w zbilansowanym roztworze wpływ na czynniki krzepnięcia krwi

Wpływ 4% roztworu żelatyny na układ hemostazy – poza efektem rozcieńczenia – jest niewielki i klinicznie nieistotny.

W badaniu wykorzystującym tromboelastografię (TEG) do określenia wpływu 4% roztworu żelatyny, HES 130/0,4 i HES 200/0,5 na układ krzepnięcia stwierdzono, że:

4% roztwór żelatyny wywiera najmniejszy wpływ na układ krzepnięcia spośród wszystkich badanych koloidów, przy rozcieńczeniu krwi na poziomie 40% koloidem lub mieszaniną koloid: mleczań Ringera w stosunku 1:1, co zasadniczo odzwierciedla praktykę kliniczną *,**



Wpływ 4% suksynyłowanej żelatyny i 6% roztworu HES na czas krzepnięcia przy 40% rozcieńczeniu krwi koloidem lub mieszaniną koloid: mleczań Ringera w stosunku 1:1.

*Adams HA, Anaesth Intensivmed 2007, 48:518-540 Part II

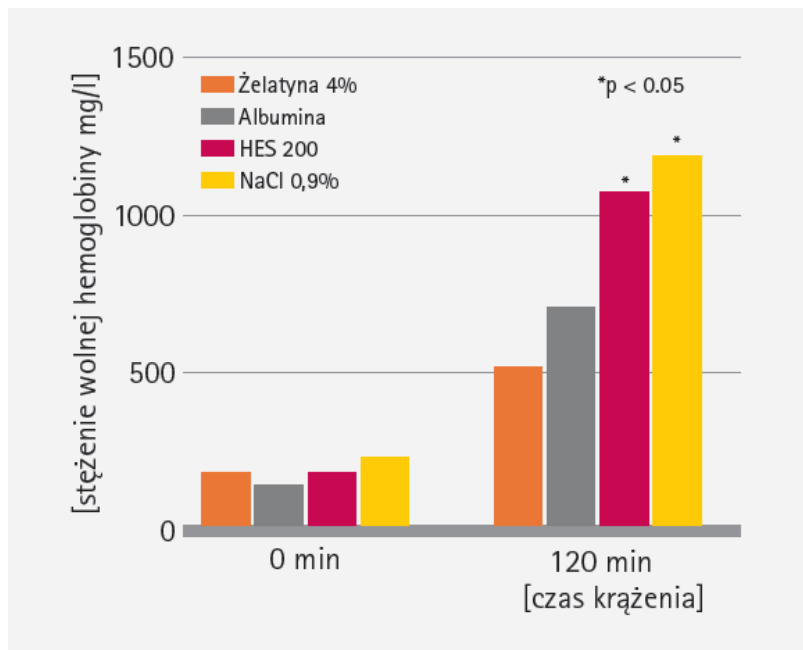
**Fries et al., Anesth Analg 2002; 94: 1280-1287

W zastępstwie HES - żelatyna 4% w zbilansowanym roztworze kontekst ochrony erytrocytów

Naładowane elektrostatycznie koloidy takie jak żelatyna i albumina ludzka mogą obejmować erytrocyty korzystnym działaniem elektrostatycznym i chronić je przed uszkodzeniami mechanicznymi (np. przy terapii nerkozastępczej)

Efekt oceniono porównując roztwór sukcylinowanej żelatyny 4%, albuminy, roztworów HES i roztwór 0,9% NaCl w kontekście zdolności tych roztworów do ochrony erytrocytów przez hemolizę mechaniczną w trakcie krążenia pozaustrojowego.

Jako wskaźnik hemolizy mechanicznej zmierzono stężenie wolnej hemoglobiny, która także dodatkowo wywiera niekorzystny wpływ na czynność nerek.



W czasie krążenia pozaustrojowego, stosowanego w ramach terapii nerkozastępczej 4% w pełni sukcylinowana żelatyna chroni erytrocyty najskuteczniej.

*Adams HA, Anaesth Intensivmed 2007, 48:518-540 Part II

**Fries et al., Anesth Analg 2002; 94: 1280-1287

- Ciekawostka -

Żelatyna 4% – badania kliniczne na grupie 601 dzieci

Modified fluid gelatin 4% for perioperative volume replacement in pediatric patients (GPS): Results of a European prospective noninterventional multicenter study

Robert Sümpelmann¹ | Anna Camporesi² | Ignacio Gálvez³ | Dimitar Pechilkov⁴ | Christoph Eich⁵ | Franz-Josef Kretz⁶ | Remei Perera Sarri⁷ | Dora Tancheva⁸ | Silvia Serrano-Casabon⁹ | Peter Murphy¹⁰ | Marinella Astuto¹¹ | Clelia Zanaboni¹² | Karin Becke¹³ | Nils Dennhardt¹

- Europejskie prospektywne, wielośrodkowe badanie
- Rozległe zabiegi operacyjne u 601 dzieci
- Cel główny: ocena wskazań i dawkowania modyfikowanej żelatyny płynnej
- Cel drugorzędny: ocena bezpieczeństwa i skuteczności

W celu poprawy stabilności hemodynamicznej u dzieci poddawanych poważnym operacjom pediatrycznym podawano umiarkowane dawki modyfikowanej płynnej żelatyny do 20 ml/kg-1. Równowaga kwasowo-zasadowa była bardziej stabilna, gdy zamiast 0,9% NaCl zastosowano żelatynę 4% w zbilansowanym roztworze elektrolitów. Nie zaobserwowano żadnych poważnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem żelatyny !!!

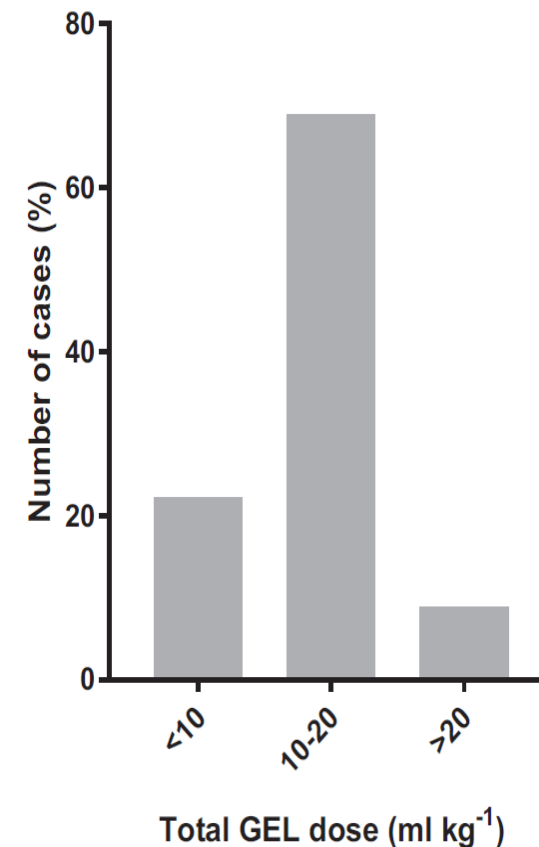
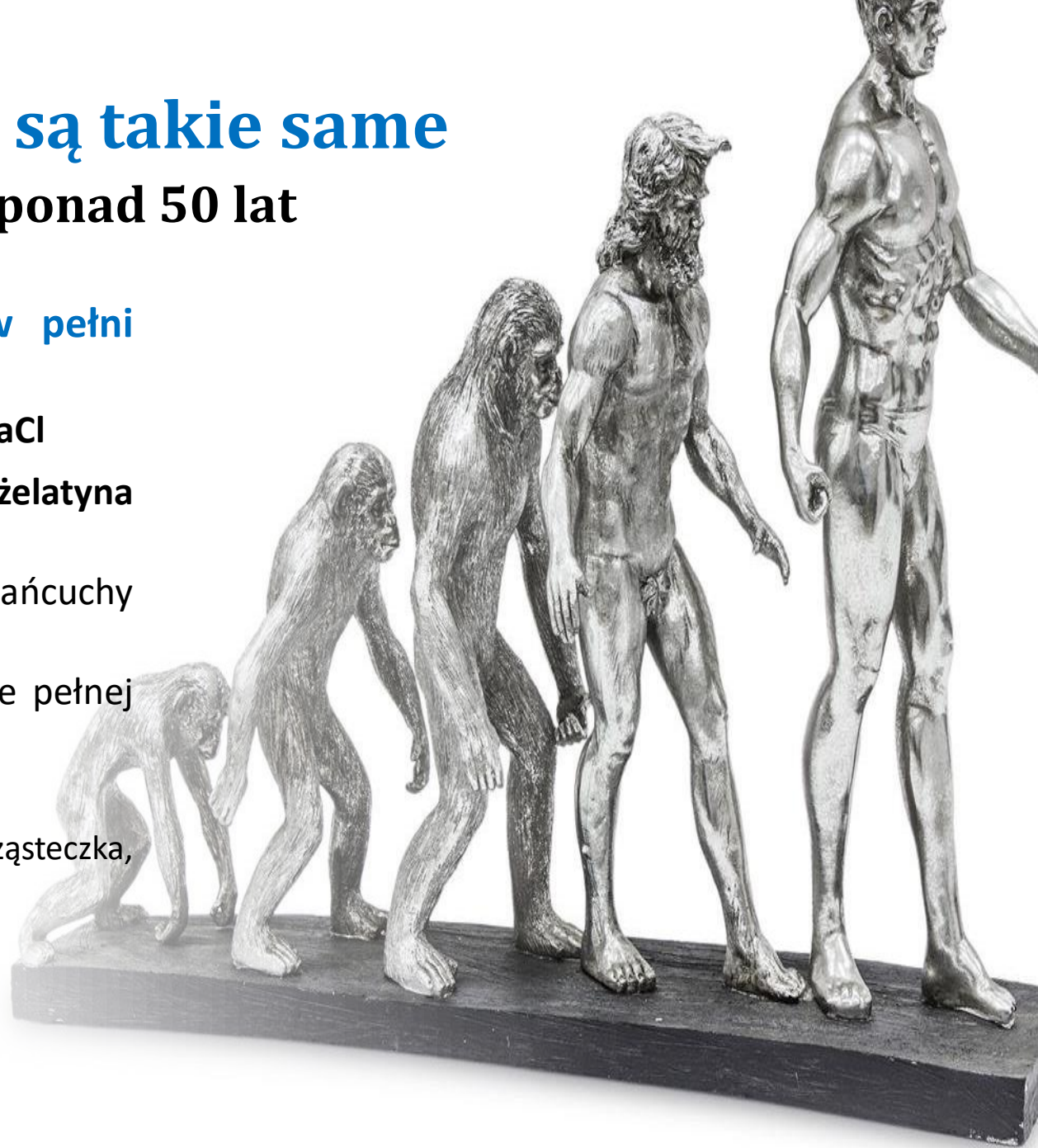


FIGURE 2 Distribution of total doses of infused modified fluid gelatin 4% (GEL)

Nie wszystkie roztwory żelatyn są takie same

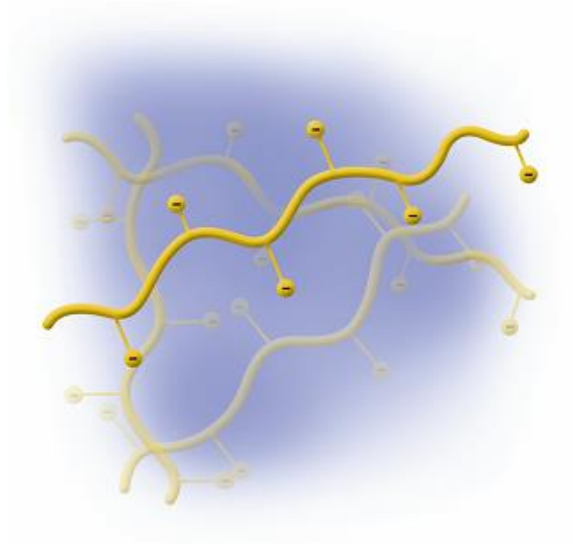
Jak się zmieniały żelatyny na przestrzeni ponad 50 lat

- W pełni sukcylinowana płynna żelatyna 4% w pełni zbilansowanym roztworze elektrolitów z octanami
- W pełni sukcylinowana żelatyna 4% w roztworze 0,9% NaCl
- Częściowo hydrolizowana i częściowo sukcylinowana żelatyna 3% w roztworze 0,9 % NaCl
 - masa cząsteczkowa ok. 30 000 D, długie, rozciągnięte łańcuchy polipeptydowe
 - silny ujemny ładunek elektryczny powstały w procesie pełnej sukcylinacji
- Żelatyna sieciowana mocznikiem:
 - masa cząsteczkowa ok. 35 000 D, mała globularna cząsteczka, łańcuchy powiązane mostkami mocznika
 - słaby ładunek ujemny
- Oksypolizelatyna:
 - masa cząsteczkowa 30 000 D, mała globularna cząsteczka
 - słaby ładunek ujemny



Nie wszystkie żelatyny są takie same

Żelatyna 4% - Gelaspan



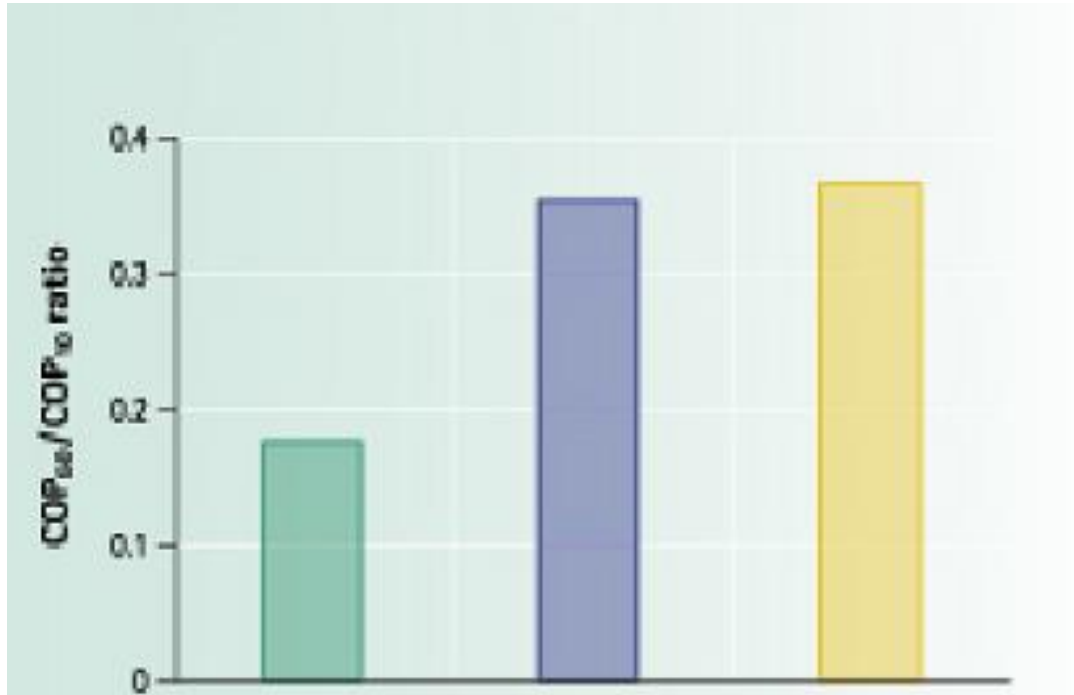
Polipeptydowy łańcuch w pełni sukcylinowanej żelatyny, silny ładunek ujemny powoduje wzajemne odpychanie się cząsteczek

Żelatyna sieciowana mocznikiem



Krótki łańcuch sieciowanej mocznikiem żelatyny, globularny

Ciśnienie koloidoosmotyczne



Żelatyna
sieciowana
mocznikiem

Albumna
ludzka

Żelatyna 4%

- Cząsteczki żelatyny 4 % tak jak albumin, są odpychane przez ujemnie naładowaną powierzchnię śródbłonna naczyń krwionośnych.
- Ciśnienie koloidoosmotyczne **żelatyny 4%** jest porównywalne z ciśnieniem koloidoosmotycznym albumin.

Żelatyna

- ▶ efekt wzrostu objętości:

70% - przy stężeniu 3%

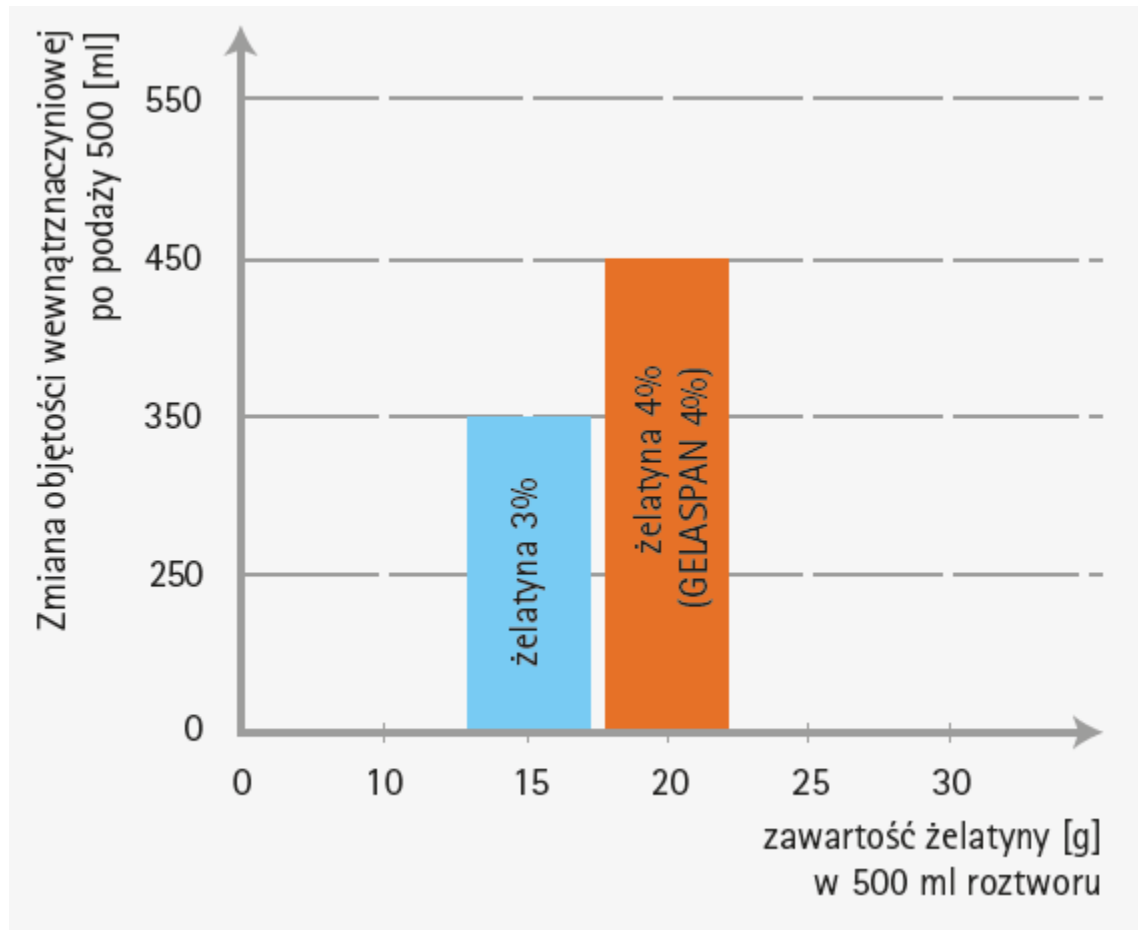
Zdecydowanie powyżej 90% (wg CHPL 100%) - przy stężeniu 4%

- ▶ szybka eliminacja przez nerki;
- ▶ brak ciągłego powstawania cząstek aktywnych osmotycznie;
- ▶ do krótkotrwałego uzupełniania objętości;
- ▶ minimalny wpływ na układ krzepnięcia;
- ▶ **bezpieczna u chorych z niewydolnością nerek;**

możliwe reakcje anafilaktyczne to tylko - 0,075 %

STĘŻENIE MA ZNACZENIE !

Stężenie ma znaczenie



Zmiana objętości wewnątrznaczyniowej po podaży 500 ml roztworów żelatyny

Optymalny terapeutycznie efekt objętościowy dzięki stężeniu żelatyny wynoszącym 4%

Zmierzony początkowy efekt objętościowy produktu żelatyny 4% to niemal 100% objętości wlewu, a wystarczający efekt objętościowy utrzymuje się przez 4-5 godzin.

W publikowanym opracowaniu, opartym aż na **106 pozycjach literaturowych pt. "Basic concepts of fluid and elektrolyte therapy"**, jego autorzy podkreślają, że chociaż teoretycznie izoonkotyczne koloidy powinny zwiększać objętość krwi o objętość infuzji, to w praktyce ich zdolność do zwiększania objętości jest mniejsza.

W związku z powyższym, dzielą roztwory koloidów na 3 grupy według czasu działania (T/h) i wielkości początkowego efektu objętościowego (IPEE/%) wyrażonego w %:

- 1. Długo działające;** jak np. 6% HES 200/0,62 (T: 5-6 h i IPEE - 100%)
- 2. Średnio działające;** jak 6% HES 130 (T: 4-6 h i IPEE - 100%), 4% Żelatyna (T: 3-4 h i IPEE - 90%)
- 3. Krótco działające;** 3% Żelatyna (T: 2-3 h i IPEE - 70%), 5% Albumina (T: 2-4 h i IPEE: 70-90%)

Home message:

1. Resuscytacja łożyska naczyniowego nie może wyłącznie przywracać przepływu tkankowego.
2. Nowe roztwory koloidów, te w pełni zbilansowane posiadają cechy zmniejszające odpowiedź zapalną, stres oksydacyjny i działają protekcyjne w obrębie CUN.
3. Zarówno w pełni zbilansowane roztwory krystaloidowe jak i zbilansowane roztwory żelatyn wciąż pozostają lekami właściwego wyboru przy zastosowaniu ich w odpowiednim wskazaniu terapeutycznym, czasie i dawce i należy traktować je jak leki **gotowe do użycia RTU** w myśl najnowszych Resolucji Unii Europejskiej 2016

**PAMIĘTAJMY
że płyny to leki !!!**



DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ

Paweł Węgrzyn