

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

ВОЛЮТЕНЗ® , розчин для інфузій

МНН – желатину полісукцинат, натрію ацетату тригідрат, натрію хлорид, калію хлорид, кальцію хлориду дигідрат, магнію хлориду гексагідрат, натрію гідроксид

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

ЛЗ Волютенз®, розчин для інфузій зареєстрований для наступних показань:

- Профілактика і лікування відносної або абсолютної гіповолемії або шоку.
- Профілактика артеріальної гіпотензії (у тому числі при індукції епідуральної або спінальної анестезії).
- Процедури, що включають екстракорпоральний кровообіг (у тому числі на апараті «серце та легені»).
- Гостра нормоволемічна гемодилуція.

Профілактика і лікування відносної або абсолютної гіповолемії або шоку

Шок – це комплекс порушень життєво важливих функцій організму, що виникають внаслідок невідповідності кровотоку в тканинах та метаболічними потребами. Гіповолемічний шок ділиться:

- геморагічний – внаслідок кровотечі;
- негеморагічний – втрата рідини (опіки, діарея).

Гіповолемічний шок при кровотечі починає розвиватися, коли об'єм втраченої крові складає 10–15 % від всього об'єму крові, а це більше 500 мл. Смертельним вважають крововтрату більше 3,5 літрів.

Найбільш частою причиною геморагічного шоку є травми. При важких травмах з переломом кісток тазу, пошкодженням та розривом внутрішніх органів частота виникнення шоку коливається в межах 20–50 %, а при політравмі може досягати 65 % [Козопас В. С. // Структура пошкоджень таза при множинній та поєднаній травмі (огляд літератури) / В. С. Козопас // Травма. – 2014. – Т. 15, № 2. – С. 111–113.]. При внутрішній кровотечі в черевну та тазову порожнини, призводить до втрати в перші години до 2–3 літрів крові [Дятлов М. М. Повреждения кровеносных сосудов таза при его нестабильных переломах и вывихах у больных с сочетанной травмой / М. М. Дятлов // Вестник ортопед. и травматол. им. Н. Н. Пирогова. – 1999. – № 2. – С. 27–33.].

Також геморагічний шок, який розвивається в акушерстві посідає 2–3 місце серед причин материнської смертності [<http://medbib.in.ua/gemorragicheskiy-shok-43576.html>].

В гінекології самою частою причиною його виникнення є апоплексія (розрив) яєчника. Ще в 50-ті роки частота шоку становила 17 % від всіх випадків апоплексії, а в період 1996–2006 рр. частота виникнення шоку зменшилася до 3,7 % і це стало можливим через застосування сучасних препаратів.

За даними ВООЗ частота термічних опіків складає 6 % від загального числа травм [<http://www.bibliotekar.ru/603/50.htm>].

Профілактика артеріальної гіпотензії (у тому числі при індукції епідуральної або спінальної анестезії)

Артеріальна гіпотензія (зниження артеріального тиску) – це найбільш часте ускладнення спінальної анестезії, яку застосовують для знеболення перед оперативним втручанням. Зазвичай даний вид знеболення не викликає важкої гіпотонії у пацієнтів, які не страждають на серцево-судинні захворювання, але при наявності даної групи захворювань може виникати зниження артеріального тиску (АТ). Артеріальна гіпотонія призводить до розвитку кисневого голодування, порушення серцевого ритму, гострої серцево-судинної недостатності, набряку та ішемії головного мозку.

Одним з показань застосування спінальної анестезії є кесарів розтин, який складає 17–22 % від загальної кількості пологів. При цьому розвиток артеріальної гіпотензії вважається найбільш частим ускладненням від 30 до 86 %. Артеріальна гіпотензія негативно впливає не тільки на організм матері, але й на стан плода за рахунок зменшення кровообігу в плаценті [Ткаченко Р. О. Вибір дози гіпербаричного бупівакаїну (Лонгокаїн® Хеві) для запобігання артеріальній гіпотензії при спінальній анестезії у вагітних із підвищеною масою тіла/ Р. О. Ткаченко, Є. В. Гріжимальський, В. В. Петриченко, М. С. Рибін // Медицина неотложных состояний. – 2015. – № 3. – С. 111–115.] Згідно інформації національного керівництва якщо при проведенні спінальної анестезії не зробити профілактики гіпотонії, то дане ускладнення розвивається у 92 % випадків.

Процедури, що включають екстракорпоральний кровообіг (у тому числі на апараті «серце та легені»)

На даний момент найчастішою причиною смерті населення як у світі, так і в Україні, є серцево-судинні захворювання і становлять 66,4 % у структурі смертності [Книшов Г. В. Резолюція V Конгресу серцево-судинних хірургів України і Польщі «Актуальні питання серцево-судинної хірургії», присвяченого сторіччю з дня народження академіка М. М. Амосова / Г. В. Книшов // Український медичний часопис. – 2013. – № 4. – С. 11–12.].

Більшість кардіохірургічних оперативних втручань проводяться в умовах штучного кровообігу [Снегірьов П. Безпека як сенс медицини / П. Снегірьов // Український медичний часопис. – 2017. – № 3. – С. 78–85.]. Це зумовлено необхідністю використовувати високотехнологічне медичне обладнання. Такі операції є одними з найскладніших у сучасній медицині. На даний момент, апарат штучного кровообігу застосовують при коронарному шунтуванні, пластиці або протезуванні клапанів серця, операціях при вроджених вадах серця, трансплантаціях серця, операціях на аорті.

В Україні почали застосовувати апарат штучного кровообігу при операціях на серці з 1958 року. А у 2012 році в Україні було проведено всього 19 131 кардіологічних операцій [Книшов Г. В. Резолюція V Конгресу серцево-судинних хірургів України і Польщі «Актуальні питання серцево-судинної хірургії», присвяченого сторіччю з дня народження академіка М. М. Амосова / Г. В. Книшов // Український медичний часопис. – 2013. – № 4. – С. 11–12.].

Під час операції зі штучним кровообігом проходить перерозподіл крові і знижується артеріальний тиск, тому застосування препаратів, які попереджають зниження тиску є обов'язковим.

Гостра нормоволемічна гемодилуція

Гостра нормоволемічна гемодилуція – це кероване розведення циркулюючої крові кровозамінними препаратами. Це покращує властивості крові, зменшує концентрацію

токсинів та пришвидшує їх виведення з організму, зменшує агрегацію елементів крові, а отже профілактує тромбоутворення.

Препаратати на основі модифікованого желатину є найбільш оптимальними лікарськими засобами для гемодилуції, оскільки, вони не впливають на коагуляції крові, не призводять до набряку тканин та погіршення доставки кисню до органів.

Даний вид лікування застосовують для зменшення крововтрати під час оперативних втручань. Це дає можливість попередити кисневе голодування тканин та зменшити частоту переливання донорської крові, що також несе за собою важкі ускладнення.

Резекція печінки, супроводжується високим ризиком масивної крововтрати (більше 1500 мл) і потребує переливання донорської крові у 30–60 %. Застосування гострої нормоволемічної гемодилуції зменшує необхідність в трансфузіях до 10 %.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Волютенз містить желатин, він заміщує внутрішньосудинний дефіцит об'єму, який виник в результаті крововтрати.

Дослідники *Jackson Jer-kan Wu і співавтор* вивчали вплив препаратів желатину в порівнянні з іншими лікарськими засобами, що не містять желатин, при гіповолемічному шоці. Показниками ефективності визначали за рівнем артеріального тиску та тиском в інших великих судинах. Доведено, що введення желатиновмісних препаратів призводили до підвищення артеріального тиску вже через 15 хвилин, та є більш ефективним, ніж введення інших розчинів.

Було проаналізовано дослідження *Himpe DI зі співавтор*, з загальною кількістю досліджуваних 105 пацієнтів. Досліджували вплив та зміни картини крові при застосуванні желатинів та інших розчинів при проведенні штучного кровообігу під час операцій на серці. У пацієнтів, яким вводили желатин, були кращі показники крові та доведено, що желатин є безпечною альтернативою людському альбуміну.

Ще одним з показань до застосування препаратів на основі желатину є гостра гемодилуція, тобто кероване розведення циркулюючої крові лікарськими засобами. Результати дослідження показують, що застосування модифікованих желатинів дозволяє зменшити об'єм введення рідини та на 70 % зменшує необхідність в переливанні донорської крові [*Поталов С. О. Проблема гемостазу при інтраопераційній кровотечі / С. О. Поталов, Т. О. Семенова, К. Н. Отарашвілі, Ю. О. Міхеєв, Є. М. Шаповалов // Медицина невідкладних станів. – 2014. – № 7(62).*].

Клінічні дослідження доводять, що застосування препаратів желатину при проведенні операцій з масивною крововтратою, забезпечує достатній рівень тканинного дихання, навіть при розвитку гострої анемії. Це дозволяє знизити необхідність в переливанні донорської крові, навіть при крововтраті до 1,5 літра крові.

Також було проаналізовано дослідження *О. А. Лоскутова*, який застосовував препарати на основі желатину у хворих з серцевою недостатністю, яким було проведено операцію на серці із застосуванням апарату штучного кровообігу. Всього було включено 352 хворих. Виявили, що препарати на основі желатину позитивно впливають на скорочувальну функцію серця, підтримують об'єм крові в кров'яному руслі, а також знижує ризик смертності в післяопераційний період [*Лоскутов О. А. Регуляція переднагрузки и ее влияние на функциональное состояние сердца и системную гемодинамику / Матеріали III Міжнародного Конгресу з інфузійної терапії. – Київ, 2016. – С. 38.*].

В одне з клінічних досліджень було включено 33 жінки з феохромоцитомою. Був розроблений алгоритм ведення цих хворих на етапі перед операційної підготовки. Одним із етапів було введення лікарського засобу на основі желатину для попередження зниження артеріального тиску та підтримання достатнього об'єму кровообігу. Виявили, що застосування препаратів на основі желатину на етапі підготовки до операції є ефективним та дає можливість утримувати та легко керувати гемодинамікою. Також не було летальних випадків [Кунатовський М. В., Дубров С. О., Ларін О. С., Товкай О. А. *Периопераційний гемодинамічний менеджмент при хірургічному лікуванні феохромоцитом* / III Міжнародний конгрес з інфузійної терапії. – Київ, 2016. – С. 113.]

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Немає достовірних даних щодо безпеки та можливості застосування препаратів желатину під час вагітності та годування груддю. Застосовувати ЛЗ Волютенз[®], розчин для інфузій під час вагітності необхідно лише за екстреними показаннями і тільки якщо потенційна користь для матері переважає над потенційним ризиком для плода. Також невідомо чи проникає лікарський засіб в молоко під час грудного вигодовування.

VI.2.4. РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Гіперчутливість до желатину	Препарати желатину можуть викликати анафілактичні реакції різного ступеня тяжкості. Підвищену чутливість до препаратів желатину мають хворі на бронхіальну астму та інші алергічні захворювання.	З обережністю застосовувати у хворих, які мають алергічні захворювання в анамнезі та бронхіальну астму. Перші 20–30 мл препарату вводити дуже повільно і уважно спостерігати за станом пацієнта. Не застосовувати, якщо є підвищена чутливість до одного із компонентів ЛЗ. Застосовувати в період вагітності, тільки за екстреними показаннями, якщо потенційна користь переважає над потенційним ризиком.
Гіперволемія та перевантаження рідиною	Препарати желатину та інші колоїдні розчини мобілізують в судинне русло рідину з інтерстицію. До розвитку гіперволемії та перевантаження рідиною можуть призвести надто швидке введення ЛЗ, застосування не за показаннями або передозування.	Не застосовувати у пацієнтів з гіпергідратацією та гіперволемією. При застосуванні ЛЗ необхідно слідкувати за гематокритом та не допускати зниження до критичного рівня.

		При передозуванні препаратів желатину та появі симптомів гіпергідратації припинити інфузію та провести симптоматичне лікування.
Електролітні розлади та серцева дисфункція.	При порушенні інструкції для медичного застосування та введенні препарату пацієнтам груп ризику (хворі із тяжким порушенням функції нирок, серця, при гіпернатріємії та гіперкаліємії) можливий розвиток надлишкового вмісту води в організмі та порушення співвідношення солей, що призведе до тяжких електролітних порушень.	Не застосовувати ЛЗ при наявності електролітних порушень: гіпернатріємії та гіперкаліємії. Протипоказом є тяжка серцева, нещодавно перенесений інфаркт міокарда та ниркова недостатність. При передозуванні припинити введення ЛЗ та застосувати симптоматичне лікування. Контролювати концентрацію електролітів та водний баланс при застосуванні ЛЗ Волютенз®.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Важливі потенційні ризики – відсутні.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування у дітей	Немає інформації та досвіду про безпеку застосування ЛЗ Волютенз®.
Застосування у період вагітності та годуванні груддю.	Немає даних про безпеку застосування препаратів желатину у вагітних жінок та невідомо чи проникає ЛЗ у грудне молоко.

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Як і для всіх лікарських засобів, для препарату Волютенз®, розчин для інфузій існує затверджена Інструкція до медичного застосування – офіційна інформація про медичне застосування лікарського засобу, викладена відповідно до вимог нормативної бази України. Інструкція містить короткий опис характеристик препарату, який забезпечує ознайомлення лікарів, фармацевтів, інших фахівців в області охорони здоров'я, а також пацієнтів з докладною інформацією про те, як використовувати цей препарат, а також які можливі прояви можливих реакцій/ризиків при його застосуванні, рекомендації по їх уникненню/мінімізації. Інформація зазначена в розділах «Побічні реакції», «Особливості

застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Передозування».

Запобіжні заходи, що описані в цьому документі, є рутинними заходами з мінімізації ризиків.

ЛЗ Волютенз[®], розчин для інфузій не потребує додаткових заходів з мінімізації ризиків, достатньо рутинного фармаконагляду.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Не застосовно.

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Жодне з вищезазначених досліджень не є умовою отримання реєстраційного посвідчення.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Не застосовно. ПУР раніше не створювався, подається вперше.