

Внедрение активного мониторинга и менеджмента безопасности (аМБП) новых противотуберкулёзных препаратов и режимов



USAID
ОТ АМЕРИКАНСКОГО НАРОДА



KNCV
TUBERCULOSIS FOUNDATION

CHALLENGE TB

Выражение признательности

Данное руководство подготовили: Мамель Куэлапио и Мария Идрисова, также в подготовке документа принимали участие: Инге Коппелаар, Марсела Томмасы, Гунта Дравниеце и Фразер Варес (KNCV Фонд по борьбе с туберкулёзом).

Дизайн и формат документа – Тристан Байли.

Настоящий документ был разработан в рамках Проекта Вызов Туберкулезу при технической поддержке KNCV Фонда по борьбе с туберкулёзом, с использованием Руководства ВОЗ по основам внедрения активного мониторинга безопасности лекарственных средств, 2015 год. Документ был переведен на русский язык администратором офиса KNCV в Таджикистане Татьяной Абдуразаковой.

Агентство США по Международному Развитию (USAID) в области глобального здравоохранения оказало финансовую поддержку в разработке данного Руководства в рамках соглашения Вызов Туберкулезу № AID-OAA-A-14-00029. Создание этого документа стало возможным благодаря поддержке американского народа. Содержание публикации не обязательно отражает точку зрения USAID или правительства Соединенных Штатов.

Содержание

Выражение признательности _____	2
Содержание _____	3
Обоснование _____	4
Цель данного документа _____	4
Определение аМБП _____	5
Цель аМБП _____	5
Внедрение _____	5
Сотрудничество между Национальной Программой борьбы с туберкулёзом и национальной системой фармаконадзора _____	5
Основные направления деятельности аМБП _____	5
Уровни мониторинга в аМБП _____	7
Внедрение аМБП _____	7
1. Национальный координационный механизм по аМБП _____	8
2. План аМБП _____	8
3. Роль и ответственность _____	9
4. Стандартные материалы по сбору данных _____	9
5. Обучение персонала _____	13
6. Графики и маршруты для сбора данных и представления отчётности _____	13
7. Консолидация электронных данных _____	14
8. Оценка причинно-следственной связи и обнаружение сигнала _____	14
Приложение 1. Определения _____	15
Приложение 2. Серьёзные нежелательные явления; Нежелательные явления, имеющие клиническую значимость или представляющие особый интерес _____	16

Обоснование

Внедрение активного мониторинга и менеджмента безопасности противотуберкулёзных препаратов основано на последних достижениях в лечении лекарственно-устойчивого туберкулёза (ЛУ-ТБ), в частности, на утверждении использования новых лекарств: бедаквилина (Bdq) и деламанида (Dlm) до завершения исследований Фазы III и использования краткосрочных режимов лечения (КРЛ) для пациентов с устойчивостью к рифампицину (РУ) и множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), а также на расширении использования перепрофилированных лекарств. Такой подход требует раннего и систематического выявления, регистрации, ведения и оповещения об имеющих место нежелательных явлениях (НЯ).

Страны с высоким бременем МЛУ-ТБ выразили обеспокоенность тем, что НЯ могут стать препятствием для внедрения новых ПТП и новых схем лечения. Заинтересованные стороны также были обеспокоены тем, что внедрение новых ПТП будет замедлено или даже остановлено из-за отсутствия в отдельных странах возможности внедрения аМБП. В связи с этим, в июле 2015 г. ВОЗ созвала технические и финансирующие агентства для обсуждения основных требований активного мониторинга и надлежащего ведения НЯ при внедрении новых ПТП или схем лечения.

Цель данного документа

В этом документе, основанном на принципах ВОЗ по внедрению аМБП,¹ отражены основные виды деятельности и ключевые этапы аМБП для пациентов, получающих лечение ЛУ-ТБ. Основные термины, относящиеся к контексту документа по аМБП, представлены в **Приложении 1**.

¹ World Health Organization. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM): Framework for implementation. WHO 2015, WHO/TM. TB.2015.28

Определение аМБП

аМБП - это проведение активной и систематической клинической и лабораторной оценки пациентов во время лечения. Это относится к пациентам, получающим лечение а) с использованием новых и перепрофилированных ПТП; б) новых схем лечения МЛУ-ТБ; или в) схем лечения ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ).

Цель аМБП

Основная цель аМБП заключается в снижении рисков для здоровья пациентов, связанных с использованием лекарств для лечения ЛУ-ТБ и в стандартизации ведения данных аМБП для внесения обновлений в будущую политику по использованию таких лекарств. аМБП нацелен на выявление, регистрация, лечение и отчётность по предполагаемой или подтверждённой токсичности лекарственных препаратов.

Внедрение

Налаживание системы аМБП для пациентов, получающих лечение ЛУ-ТБ, предполагает усиление ответственности персонала и наличие ресурсов. Вопросы внедрения, управления и контроля, необходимые для аМБП, должны быть включены в компонент Программного Менеджмента лекарственно-устойчивого туберкулёза (ПМЛУТ) и стать неотъемлемой частью других видов деятельности по лечению и уходу за ТБ больными.

Сотрудничество между Национальной Программой борьбы с туберкулёзом (НТП) и национальной системой фармаконадзора

Очень важным для страны является налаживание тесного сотрудничества между НТП и главным центром фармаконадзора (ФН) в выполнении деятельности по аМБП во избежание дублирования работы и для правильного распределения нагрузки и ресурсов, обеспечивающих устойчивость процесса в целом.

Основные направления деятельности аМБП

Для достижения поставленных целей определено три основных направления деятельности аМБП:

- 1) клинический мониторинг
- 2) клиническое ведение и
- 3) регистрация и отчётность.

1. Клинический мониторинг: активная и систематическая клиническая и лабораторная оценка во время лечения для выявления лекарственной токсичности и НЯ. Образец лабораторной оценки в начале и во время лечения представлен в **Таблице 1**.

Таблица 1. Клинический мониторинг пациентов, проходящих лечение МЛУ-ТБ в начале и во время лечения²

МОНИТОРИНГ/ОЦЕНКА	РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЧАСТОТА
Креатинин сыворотки крови	Если пациент получает инъекционные препараты - в начале лечения; затем, по возможности, ежемесячно. В случае, если у пациента ВИЧ-инфекция, диабет и другие заболевания, представляющие собой высокий риск - каждые 3 недели
Сывороточный калий	При получении инъекционных препаратов - ежемесячно. В случае, если у пациента ВИЧ-инфекция, диабет и другие заболевания, представляющие собой высокий риск - каждые 3 недели
Сывороточный магний и кальций	При выявлении гипокалиемии необходимо проверить уровень сывороточного магния и калия. Если пациент получает бедаквилин или деламанид - в начале лечения; затем ежемесячно. При появлении любых отклонений на ЭКГ (удлинение интервала QT) - провести повторно
Тиреотропный Гормон (ТТГ)	При получении этионамида/протионамида и PAS – каждые 3 месяца. При получении этионамида/протионамида или PAS, но не одновременно – каждые 6 месяцев. Обследование на ТТГ является достаточным для скрининга на гипотиреоз, поэтому нет необходимости определения уровня других гормонов щитовидной железы. При необходимости, нужно проводить ежемесячный мониторинг клинических симптомов гипотиреоза
Ферменты сыворотки печени (Аспартатаминотрансфераза (АСАТ), Аланинаминотрансфераза (АЛАТ))	При длительном получении пациентом пиразинамида, а также для пациентов из группы риска, и пациентов, имеющих симптомы гепатита – периодический мониторинг (каждые 1-3 месяца). ВИЧ-инфицированным пациентам рекомендуется проводить мониторинг ежемесячно. Пациентам на бедаквилине – ежемесячно. Пациентам с вирусным гепатитом – каждую 1-2 недели в первый месяц лечения, затем – каждые 4 недели
Тестирование на ВИЧ	В начале лечения и повторно при появлении клинических показаний
Тест на беременность	У женщин детородного возраста проводится в начале лечения, затем – по показаниям
Уровень гемоглобина и лейкоцитов в крови	При назначении линезолида мониторинг проводится вначале еженедельно, затем ежемесячно или, при необходимости, по показаниям: при появлении симптомов. Данных о клиническом опыте длительного применения линезолида нет. ВИЧ-инфицированным пациентам, получающим зидовудин, мониторинг проводится вначале ежемесячно, затем при необходимости при появлении симптомов
Липаза	Показано при появлении боли в животе, чтобы исключить панкреатит у пациентов, получавших линезолид, бедаквилин, ставудин (D4T), диданозин (ddl) или зальцитабин (ddc)
Молочная кислота	Показано для устранения лактоацидоза у пациентов, получающих линезолид или антиретровирусную терапию (АРТ).
Глюкоза сыворотки крови	При получении гатифлоксацина - в начале лечения и затем ежемесячно проводится проверка уровня глюкозы в крови натощак. Необходимо разъяснить и ежемесячно напоминать пациентам о признаках и симптомах гипогликемии и гипергликемии
Аудиометрия (Проверка остроты слуха)	Аудиограмма в начале лечения и затем ежемесячно при получении инъекционных препаратов. Необходимо спрашивать пациентов при каждом клиническом осмотре о возможном изменении слуха и проверять способность участвовать в обычной беседе
Проверка зрения	Пациентам, получающим этамбутол или линезолид длительное время, необходимо пройти тест на остроту зрения с использованием Таблицы Снеллена и на цветовое восприятие (у небольшого процента пациентов отмечается цветовая слепота). Тест проводится в начале лечения и затем его необходимо повторить при подозрении на изменение остроты или снижение цветового зрения
Образовательные, психологические и социальные консультации	Консультации для пациентов по образовательным, психологическим и социальным вопросам, касающимся лечения ТБ, проводятся специально обученным персоналом в начале, в процессе лечения и в случае необходимости
ЭКГ	ЭКГ должна быть сделана до начала лечения бедаквилином или деламанидом и затем – через 2, 4, 8, 12 и 24 недели после начала лечения. Мониторинг ЭКГ должен проводиться ежемесячно при приеме препаратов, увеличивающих интервал QT, таких как: моксифлоксацин, клофазимин (детальная информация представлена в Приложениях 4.1 и 4.2)

Результаты тестов клинического мониторинга в начале лечения и во время наблюдения должны быть записаны в стандартной форме для сбора данных.

² Всемирная Организация Здравоохранения. Справочник по Программному Менеджменту лекарственно-устойчивого туберкулеза (ПМЛУТ. WHO/НТМ/ТВ/2014.11. WHO-Geneva

2. Клиническое ведение: Все выявленные НЯ, включая лёгкие и тяжёлые формы, должны быть устранены своевременно, чтобы обеспечить надлежащий уход за пациентами. Тема управления НЯ не входит в данный документ, поэтому по этим вопросам необходимо обратиться к Справочнику Программного Менеджмента лекарственно-устойчивого туберкулёза (ПМЛУТ)² или тематическому учебному модулю Challenge TB по клиническому ведению распространённых НЯ (Модуль 3.2.2) у пациентов, получающих лечение по новым схемам с использованием новых препаратов.

3. Сбор данных и отчётность: необходимо создать систему по сбору данных и отчётности по нежелательным явлениям (НЯ). Основным требованием аМБП является составление отчётности по серьёзным нежелательным явлениям (СНЯ) (Приложение 2). Любые другие НЯ, появляющиеся во время лечения и представляющие собой «особый интерес» для программ аМБП или «клиническую значимость», могут быть представлены в дополнительных отчётах в рамках расширенного подхода к аМБП. По всем СНЯ должны быть представлены отчёты национальному агентству по фармаконадзору для оценки/выявления причинно-следственной связи. Данные отчёты по СНЯ с результатами оценки причинно-следственной связи должны быть в обязательном порядке направлены в Мониторинговый Центр Упсала (Uppsala Monitoring Centre (UMC) и/или в отдел ВОЗ «Глобальная База Данных по аМБП», где накапливается информация по всем поступившим сигналам для обновления дальнейших рекомендаций по использованию новых препаратов и режимов. Информация по СНЯ у пациентов, получающих лечение новыми препаратами, такими как Bdq и/или Dlm, приобретёнными в рамках Программы USAID, должна быть также представлена в Глобальный Лекарственный Фонд (Global Drug Facility (GDF).

Уровни мониторинга в аМБП

Мониторинг аМБП состоит из трёх уровней:

1. Основной пакет: необходимый мониторинг и отчётность по всем НЯ
2. Промежуточный пакет: охват как СНЯ, так и НЯ, представляющих особый клинический интерес
3. Расширенный пакет: охватывает все НЯ, имеющие клиническую значимость.

Во всех учреждениях, где проводится ПМЛУТ при лечении пациентов с использованием новых и перепрофилированных препаратов по новым режимам лечения МЛУ-ТБ, должен быть внедрён, по меньшей мере, основной пакет аМБП.

Внедрение аМБП

На основании опыта успешного выполнения других компонентов лечения и мониторинга программ ПМЛУТ, было определено восемь ключевых этапов внедрения аМБП (**Схема 1**). В идеальном случае, все восемь этапов должны быть внедрены до того, как больной взят на лечение новыми ПТП или по новым схемам лечения. Но в силу того, что это не всегда выполнимо, необходимо в обязательном порядке обеспечить выполнение, по меньшей мере, двух основных этапов:

- а) разработка стандартных материалов аМБП по сбору данных; и
- б) обучение персонала процессу аМБП.

³ https://www.challengetb.org/publications/tools/pmdt/Generic_NDandR_Training_Modules.zip

Схема 1. Основные шаги внедрения аМБП

1. Создать национальный координационный механизм по аМБП

2. Разработать план аМБП

3. Определить роли и ответственность менеджмента и контроля

4. Разработать стандартные материалы по сбору данных

5. Обучить персонал процессу сбора данных

6. Определить графики и маршруты для сбора данных и представления отчётности

7. Консолидировать электронную базу данных аМБП

8. Разработать (или использовать имеющуюся) систему выявления сигналов и оценки причинно-следственной связи

1. Национальный координационный механизм по аМБП

Ответственность за координацию аМБП на национальном уровне должна быть возложена на существующий экспертный орган по ТБ, такой как консилиум по МЛУ-ТБ, или на техническую рабочую группу по новым режимам лечения. Такой орган должен, прежде всего, иметь опыт научной и клинической экспертизы по лечению МЛУ-ТБ и мониторингу безопасности лекарственных средств, а также опыт в области координации, коммуникации, финансирования, и защиты интересов пациентов. Задачей НТП является назначение лица, ответственного за координацию необходимой деятельности по аМБП.

2. План аМБП

План аМБП должен содержать в себе чёткое описание деятельности и стандартных операционных процедур, включая план сбора данных, подготовки отчётности по индикаторам, анализа и коммуникации. В план должны быть внесены вопросы доступа к мониторингу тестирования и использования дополнительных препаратов, а также повышения потенциала медицинских работников в области диагностики и лечения НЯ. В этот процесс составления плана аМБП необходимо вовлечь местных и международных экспертов по безопасности лекарственных препаратов и национальный центр по фармаконадзору. Финальный документ должен быть внесён в Национальное Руководство по ТБ или ПМЛУТ.

3. Роль и ответственность

Роль и ответственность за выполнение аМБП должны быть обсуждены на различных уровнях НТП (национальном, региональном уровне и в самих учреждениях) при участии центра по фармаконадзору и других партнёров с учётом их потенциала, что является необходимым для оптимизации возможностей, экономии времени и ресурсов, а также для предотвращения дублирования работы (Схема 2).

Схема 2. Метод внедрения аМБП, предотвращающий создание параллельных систем



4. Стандартные материалы по сбору данных

Стандартные материалы по сбору данных, отражающие результаты клинического и лабораторного тестирования, должны быть внесены в расширенную версию карты лечения ПМЛУТ. В карте должны быть отражены результаты обследования до начала лечения и последующие результаты. Изначальные результаты вносятся в карту до начала лечения, чтобы отразить наличие существующих отклонений и не принять их впоследствии за нежелательные явления, связанные с приёмом ПТП. Результаты обследований во время прохождения лечения также должны быть внесены в эту же карту (Таблица 2).

Таблица 2. Регистрационная форма клинического мониторинга⁴

Базовые данные и результаты последующих обследований								
	Нормальные показатели*	Дата						
Вес								
Мазок								
Посев								
Гемоглобин	12-18 g/dl(м) 9-15 g/dl(ж)							
Лейкоциты	4.0-11.0 x10 ⁹ /L							
Тромбоциты	150-400 x10 ⁹ /L							
Креатинин	97-137 µmol/L (м) 88-128 µmol/L (ж)							
Клиренс креатинина	>60 ml/min							
Калий	3.6-5.2 mmol/L							
АЛаТ	0-49 U/L							
АСаТ	0-46 U/L							
Уровень сахара в крови натощак	2.5-6.2 mmol/L							
Альбумин (если в схеме назначен Dlm)	35-50 g/L							
Амилаза/липаза	25-86 U/L/0-160 U/l							
ТТГ	0.27-5.0 mIU/l							
ВИЧ								
CD4	500-1500 клеток/мм ³							
Вирусная нагрузка	< 50 копий/мл							
ЭКГ (QTcF)	<450 ms (м)/<470 ms (ж)							
Аудиометрия	0-25 dB							
Тест на остроту зрения и цветовое восприятие								

*“Нормы показателей” могут быть разными в различных лабораториях
М=муж Ж=жен

Стандартная форма отчётности (бумажная или электронная) (**Схема 3**) должна быть включена в основной пакет аМБП для своевременного оповещения о появлении СНЯ на уровне медицинских учреждений. Другая отчётная форма (обычно называемая жёлтой картой) может быть адаптирована для отчётности по СНЯ. Отчётная форма по СНЯ должна направляться в центр по ФН в установленные сроки (предпочтительно в течение 24 часов с момента выявления, даже если это только подозрение на СНЯ), даже если информация собрана не полностью и не установлена точная взаимосвязь с приёмом какого-либо препарата. Информация, которая должна быть указана в обязательном порядке, включает в себя: имя лица, выявившего СНЯ и составившего отчёт, название предполагаемого препарата (препаратов) и основные признаки/симптомы СНЯ. Если у одного и того же пациента появилось несколько СНЯ, необходимо заполнить/представить отдельные формы по каждому нежелательному явлению. По каждому СНЯ должна быть проведена оценка причинно-следственной связи. Сразу после получения отчёта по СНЯ ответственный орган должен изучить его и связаться с лицом и/или учреждением, отправившим отчёт для получения более детальной информации. Вся информация, включая идентификационные данные пациента и лица, направившего отчёт, должна быть строго конфиденциальной.

⁴Учебный модуль аМБП для медицинских работников, вовлечённых в лечение пациентов, 2018 г. Национальная Программа по борьбе с туберкулёзом и проказой, Нигерия 2018

Страны, получающие новые препараты в рамках Программы USAID, в случае появления СНЯ у пациентов на лечении бедаквилином и деламамидом в схеме, должны предоставлять отчёт в Глобальную Лекарственную Программу (GDF) в течение 24 часов с использованием специальной формы.⁵

Страны, в которых внедряется промежуточный или расширенный пакет аМБП, могут предоставлять отчёт по НЯ, представляющим особый интерес или клиническую значимость, ответственному агентству/ лицу на национальный уровень против-ТБ программы (НТП). В **Таблице 3** представлена Индивидуальная Форма Пациента по НЯ, которая является приложением к карте лечения пациента. Данные о НЯ используются для ввода данных в базу аМБП и дальнейшего промежуточного анализа о нежелательных явлениях.

Таблица 3. Индивидуальная форма пациента по другим НЯ

Жалобы и симптомы (выберите в нижеуказанном списке*)	Дата появления признаков и симптомов	Дата отчёта по НЯ	Обследование, подтверждающее нежелательное явление (выберите в нижеуказанном списке*)	Предполагаемый препарат	Схема лечения	НЯ: 1. СНЯ 2. НЯ, представляющее особый интерес	Меры, принятые для устранения НЯ: 1. Доза не изменена 2. Доза сокращена 3. ПТП временно отменён 4. ПТП отменён 5. Прописаны дополнительные лекарства 6. Дополнительное обследование	Результат лечения НЯ: 1. Устранено 2. Устранено с последствиями 3. Смертельный исход 4. Устраняется постепенно 5. Не удаётся устранить	Место лечения (уровень, учреждение)	Если приём препарата продолжается / отменяется:	КОММЕНТАРИИ

Образец:

16	12/08/18	14/08/18	1	Cm	Cm, Lfz, Cs, Pto, PAS, Z	1	4, 5	1	РЦБТ	2а	
22	01/02/18	01/02/18	7, 8	Z	Cm, Lfz, Cs, Pto, PAS, Z	2	4, 5	4	ПМСП	1а	

***Перечень жалоб и симптомов:**

1. Наутошнота/рвота
2. Диарея
3. Артралгия
4. Головокружение/потеря равновесия
5. Потеря слуха
6. Головная боль
7. Бессонница

8. Нарушение электролитного баланса
9. Боль в животе
10. Анорексия
11. Гастрит
12. Периферическая невропатия
13. Депрессия
14. Звон в ушах
15. Аллергическая реакция
16. Кожная сыпь

17. Снижение зрения
18. Судороги
19. Гипотиреоз
20. Психозы
21. Суицидальные мысли
22. Гепатит
23. Почечная недостаточность
24. Удлинение интервала QT
25. Другое

****Перечень обследований, подтверждающих НЯ:**

1. Общее обследование
2. Проверка остроты зрения
3. Проверка слуха
4. Аудиограмма
5. Неврологическое и психиатрическое обследование
6. Креатинин сыворотки крови

7. АЛАТ
8. АСАТ
9. Билирубин
10. Щелочная фосфатаза
11. GGT (гамма-глутамилтрансфераза)
12. ЭКГ
13. Липаза
14. Амилаза
15. Калий

16. Магний
17. Кальций
18. Белок
19. Общий анализ крови
20. Глюкоза сыворотки
21. Тиреотропный гормон (ТТГ)
22. Другое

⁵ <http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/bedaquiline.asp>

5. Обучение персонала

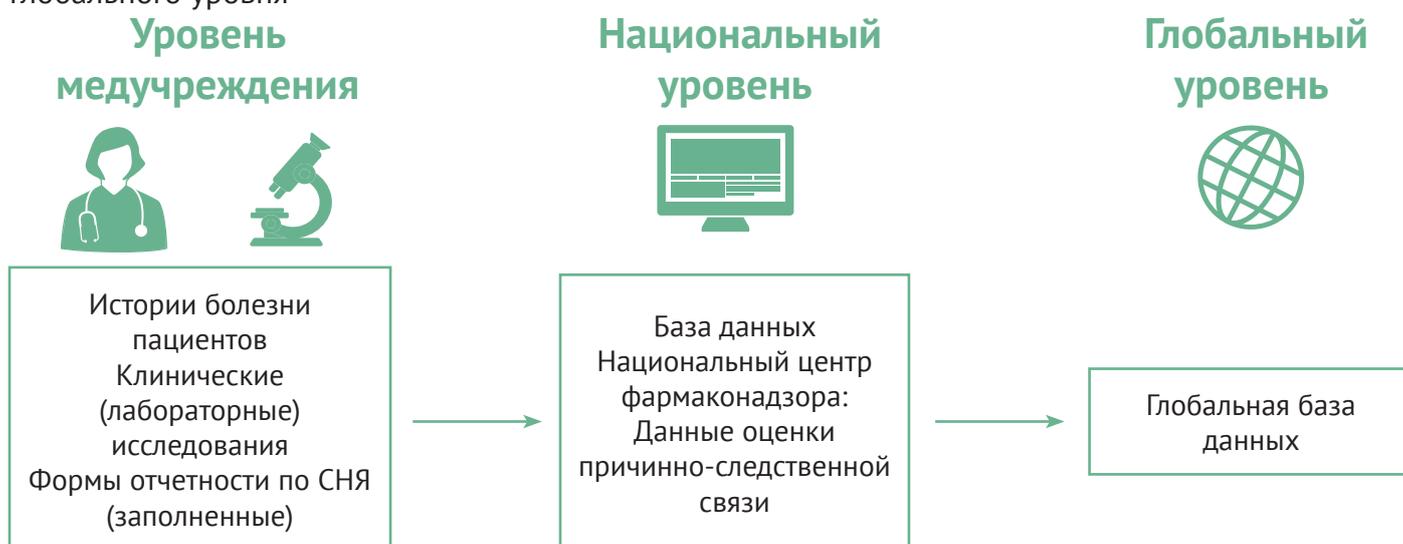
Персонал служб здравоохранения на разных уровнях должен быть обучен использованию новых препаратов и режимов, мониторингу лечения, раннему выявлению, лечению/устранению НЯ и заполнению форм аМБП до взятия пациентов на лечение. Повышение потенциала в данной области обеспечит своевременное оказание помощи пациенту, сбор полной информации и предоставление надлежащей отчётности.

Все выявленные НЯ должны быть взяты под контроль незамедлительно для снижения потенциального риска для здоровья пациентов. При необходимости, пожалуйста, обращайтесь к Справочнику по ПМЛУТ или Учебному Модулю СТВ² по аМБП по вопросам клинического ведения распространённых НЯ.³

6. Графики и маршруты для сбора данных и представления отчётности

Графики и карта маршрута для сбора данных и представления отчётности должны быть определены/согласованы членами национального координационного комитета. Отчёт по НЯ должен быть составлен в медицинском учреждении сразу после его выявления врачом ПМЛУТ и отправлен по электронной почте, факсу, телефону, мобильному приложению или каким-либо другим способом в комитет аМБП на национальном уровне. В зависимости от предварительной договорённости, отчёт медицинского учреждения направляется сначала в НТП или комитет аМБП на рассмотрение, а затем - в национальный центр по ФН. В отдельных странах отчёты направляются сразу в национальный центр ФН, где проводится оценка причинно-следственной связи. Данные по НЯ вводятся в национальную базу данных аМБП и затем направляются в глобальную базу данных Упсала (УМС) или глобальную базу данных ВОЗ по аМБП. Отчёт по СНЯ у пациентов, которые получают лечение бедаквилином и деламанидом, приобретёнными в рамках Программы USAID, должен направляться в Глобальную Лекарственную Программу (GDF). На **Схеме 4** показан образец маршрута отчётности по НЯ от медицинского учреждения до национального уровня и затем до глобального уровня.

Схема 4. Маршрут отчётности по НЯ от медицинского учреждения до национального и затем до глобального уровня



Примечание: Отчёты по СНЯ направляются в VigiBase - базу данных Мониторингового Центра Упсала (Uppsala Monitoring Center, UMC), где накоплен большой объём информации по безопасности лекарственных средств, полученной из разных стран мира. UMC является сотрудничающим подразделением Программы Международного Мониторинга Лекарственных Средств (Program for International Drug Monitoring, PIDM) ВОЗ, ответственным за управление техническими и научными аспектами международной сети ВОЗ по фармаконадзору.

7. Консолидация электронных данных

Создание электронной базы данных или, предпочтительно, адаптация существующей базы данных по ТБ пациентам, куда будут внесены дополнительные графы для необходимой информации, является важным шагом для внедрения аМБП. Во избежание дублирования и обеспечения функциональной совместимости данных необходимо проведение консультаций с местными органами ФН и предоставление пользователям права доступа к различным данным, по мере необходимости. Регулярное введение данных, записанных на бумажных носителях, в электронную базу обеспечит их сохранность и стандартизацию в соответствии с кодами. Также, ввод данных в национальную электронную базу или в VigiBase облегчит процесс обмена данными, разработки индикаторов и проведения анализа. Электронные данные могут быть переданы в глобальную базу данных ВОЗ по аМБП. Полный перечень переменных представлен на сайте:
http://www.who.int/tdr/research/tb_hiv/adsm/Global-aDSM-DB_List-of-variables.pdf

8. Оценка причинно-следственной связи и обнаружение сигнала

Основной целью сбора данных в рамках аМБП является оценка причинно-следственной связи возникновения НЯ, определение их частоты (или интенсивности) и выявление сигналов. Оценка причинно-следственной связи может быть сделана врачами, специализирующимися на лечении ЛУ-ТБ, совместно со специалистами по ФН, занимающимися определением взаимосвязи между лекарственными средствами и НЯ для выбора клинического лечения. Для оценки причинно-следственных связей в рамках программы необходимо привлекать местных и/или международных специалистов.

Приложение 1. Определения

Активный мониторинг и менеджмент безопасности ПТП (аМБП) представляет собой активную систематическую клиническую и лабораторную оценку пациентов проходящих лечение с целью выявления, регистрации, ведения и отчетности по предполагаемым или подтвержденным случаям лекарственной токсичности.

Нежелательная лекарственная реакция (НЛР) - это непреднамеренная реакция организма на ПТП, возникающая при лечении стандартными дозами.

Нежелательное явление (НЯ) - это любое неблагоприятное медицинское явление, которое может наблюдаться у ТБ пациента в ходе лечения фармацевтическими препаратами, но которое не обязательно имеет причинно-следственную связь с данным лечением.

Серьёзное нежелательное явление (СНЯ) - это неблагоприятное медицинское явление, которое приводит либо к смерти пациента, либо к опасному для жизни состоянию; госпитализации или продлению госпитализации; постоянной или временной нетрудоспособности; либо к порокам развития. В список СНЯ также включены нежелательные явления, которые не сразу приводят к одному из перечисленных результатов, но которые могут потребовать дополнительного вмешательства для их предотвращения. СНЯ могут потребовать принятия оперативных мер, вплоть до отмены препарата, предположительно вызвавшего это состояние.

Нежелательное явление клинической значимости - это неблагоприятное явление, которое рассматривается как НЯ, представляющее особый интерес, которое приводит к изменению процесса лечения, или рассматриваемое клиницистом как имеющее клиническую значимость

Причинно-следственная связь - это взаимосвязь между воздействием (А) и эффектом (В), когда происходящее А приводит к В. Это можно отнести к взаимосвязи между действием противотуберкулёзного препарата и возникновением нежелательной лекарственной реакции.

Оценка достоверности причинно-следственной связи - это оценка вероятности того, что противотуберкулёзный препарат является причинным фактором наблюдаемой нежелательной лекарственной реакции.

Сигнал - это зарегистрированная информация о возможной причинно-следственной связи между нежелательным явлением и ПТП, о связи, которая ранее не была известна или не полностью документально зарегистрирована, или представляет собой новый аспект известной взаимосвязи.

Профиль безопасности препарата - это описание эффективности, рисков и токсичности определенного ПТП или схемы лечения, с указанием всех известных или возможных угроз безопасности, противопоказаний, мер предосторожности, профилактических мер и других особенностей, о которых должно быть проинформировано медицинское учреждение для сохранения здоровья ТБ пациента.

Приложение 2. Серьезные нежелательные явления; Нежелательные явления, имеющие клиническую значимость или представляющие особый интерес

а. Серьёзные нежелательные явления: НЯ, способные привести к:

- смерти или опасному для жизни состоянию
- госпитализации или продлению госпитализации
- временной или постоянной инвалидности
- врождённым аномалиям

НЯ, которые не сразу приводят к вышеперечисленным результатам, но требуют вмешательства для предотвращения таких последствий, также должны быть включены в отчётность.

б. НЯ, представляющие особый интерес (примерный перечень):

- Переферирическая невропатия (перестезия)
- Психические расстройства и нарушения со стороны центральной нервной системы (например: депрессия, психоз, суицидальные попытки, судороги)
- Неврит зрительного нерва или ретинопатия
- Ототоксичность (нарушение слуха, потеря слуха)
- Миелосупрессия (проявляется как анемия, тромбоцитопения, нейтропения или лейкопения)
- Удлинение интервала QT
- Лактоацидоз
- Гепатит (определяется как повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛАТ) или аспартатаминотрансферазы (АСАТ) ≥ 5 раз от верхнего предела нормы, или увеличение АЛАТ или АСАТ ≥ 3 раза, с клиническими проявлениями, или увеличение АЛАТ или АСАТ ≥ 3 раза, с сопутствующим увеличением билирубина $\geq 1,5$ раза)
- Гипотиреоз
- Гипокалиемия
- Панкреатит
- Острая почечная недостаточность

с. АЕ, приводящие к прекращению лечения или изменению дозировки препарата

д. НЯ, не перечисленные выше, но рассматриваемые врачами как клинически значимые

