

Введення в активний моніторинг
та управління безпекою
протитуберкульозних препаратів
(аМБП) стосовно нових препаратів та
схем лікування (НП і СЛ)



USAID
ОТ АМЕРИКАНСКОГО НАРОДА



KNCV
TUBERCULOSIS FOUNDATION

CHALLENGE TB

Подяки

Цей алгоритм розроблено Мамелем Квелапіо та Марією Ідрісовою в співпраці з Інге Коопелаар, Марселою Томасі, Гунтою Дравнієце та Фрейзером Веарс (Нідерландське королівське агентство по боротьбі з туберкульозом (KNCV)

Дизайн Тристан Байлі.

Цей Алгоритм було розроблено в рамках проекту «Виклик туберкульозу» за технічної підтримки KNCV, та з використанням елементів з «Керівництва по впровадженню активного моніторингу та безпеки використання протитуберкульозних препаратів» Всесвітньої організації охорони здоров'я, 2015 р.

Глобальне бюро охорони здоров'я, відділ охорони здоров'я, інфекційних захворювань і харчування (HIDN) USAID, надає фінансову підтримку цим настановам через проект «Виклик ТБ» відповідно до умов Угоди №AID-OAA-A-14-00029. Розробка цих настанов стала можливою завдяки щедрій підтримці американського народу, наданій через USAID. Його зміст є предметом відповідальності проекту «Виклик ТБ» і не обов'язково відображає точку зору USAID або уряду Сполучених Штатів.

Зміст

Мета цього документа	4
Визначення аМБП	5
Цілі аМБП	5
Наслідки	5
Співпраця між Національною протитуберкульозною програмою (НТП) та національними системами фармаконагляду	5
Основні напрямки аМБП	5
Рівні моніторингу аМБП	7
Реалізація аМБП	7
1. Національний координаційний механізм для аМБП	8
2. План аМБП	8
3. Ролі та обов'язки	9
4. Стандартні матеріали для збору даних	9
5. Підготовка персоналу	13
6. Графіки та маршрути збору даних і звітування	13
7. Консолідація електронних даних	14
8. Оцінка причинно-наслідкового зв'язку і виявлення сигналів	14
Додаток 1. Визначення	15
Додаток 2. Несприятливі події, що мають клінічну значущість або становлять особливий інтерес	16

Обґрунтування

Обґрунтування впровадження активного моніторингу та управління безпекою протитуберкульозних препаратів (аМБП) базується на останніх досягненнях у лікуванні хіміорезистентного туберкульозу (ХРТБ), зокрема, схваленні використання нових препаратів – бедаквіліну (Bdq) і деламаніду (Dlm) – до завершення III фази досліджень, короткій схемі лікування (КСЛ) пацієнтів з рифампіцин-резистентним (Риф-ТБ) / мультирезистентним (МРТБ) туберкульозом, а також збільшенні використання препаратів зі зміненим призначенням. Такі підходи потребують раннього і систематичного виявлення, ведення, реєстрації та звітування про несприятливі події (НП), які можуть виникнути.

Країни з великим тягарем МРТБ висловили занепокоєння щодо того, що НП будуть перешкодою для впровадження нових лікарських засобів та схем лікування. Зацікавлені сторони також були занепокоєні тим, що впровадження нових протитуберкульозних препаратів буде сповільнене або навіть зупинене через брак спроможності країн щодо втілення аМБП. Отже, у липні 2015 року ВООЗ скликала представників технічних та фінансових агентств для обговорення основних вимог до здійснення активного моніторингу та належного ведення НП при впровадженні нових протитуберкульозних препаратів або схем лікування.

Мета цього документа

Являючи собою адаптацію настанови ВООЗ щодо рамок для впровадження аМБП¹, цей документ окреслює узгоджені основні заходи та ключові кроки у впровадженні аМБП для пацієнтів на лікуванні ХРТБ. Ключові терміни, адаптовані до специфічного контексту аМБП, наведені у **Додатку 1**.

¹ Всесвітня організація охорони здоров'я. Активний моніторинг та управління безпекою протитуберкульозних препаратів (аМБП): Рамки для впровадження. WHO 2015, WHO/NTM.TB.2015. 28

Визначення аМБП

аМБП визначається як активна та систематична клінічна і лабораторна оцінка пацієнтів під час лікування. Вона стосується пацієнтів на лікуванні з використанням: а) нових протитуберкульозних препаратів та препаратів зі зміненим призначенням; б) нових схем лікування МРТБ; або с) схем лікування туберкульозу з розширеною резистентністю (РРТБ).

Цілі аМБП

Загальні цілі аМБП полягають у зниженні ризиків шкоди, пов'язаної із застосуванням препаратів пацієнтами, які отримують лікування ХРТБ, і у генерації стандартизованих даних аМБП задля інформування під час майбутніх оновлень настанов щодо використання таких лікарських засобів. аМБП має на меті виявлення, ведення та повідомлення про підозрювану або підтверджену токсичність лікарських засобів.

Наслідки

Впровадження аМБП для пацієнтів на лікуванні ХРТБ передбачає додаткову відповідальність та ресурси. Реалізація, управління та нагляд, необхідні для аМБП, повинні систематично вбудовуватися у компонент програмного ведення ХРТБ протитуберкульозної програми та здійснюватися у сукупності з іншими заходами, пов'язаними з лікуванням пацієнтів та моніторингом їхнього стану.

Співпраця між Національною протитуберкульозною програмою (НТП) та національними системами фармаконагляду

Тісна координація заходів з аМБП між НТП та головним центром фармаконагляду (ФН) в країні має важливе значення для уникнення збігання та дублювання роботи, зусиль та ресурсів, а також для цілей сталості.

Основні напрямки аМБП

Існують три основні напрямки аМБП для досягнення цілей, а саме:

- 1) клінічний моніторинг,
- 2) клінічне ведення,
- 3) реєстрація та звітність.

1. Клінічний моніторинг: активна та систематична клінічна і лабораторна оцінка під час лікування з метою виявлення токсичності лікарських препаратів та НП. Зразок лабораторної оцінки на вихідному етапі та під час лікування наведений в **Таблиці 1**.

Таблиця 1. Вихідний та рутинний моніторинг пацієнтів на лікуванні МРТБ²

ОЦІНКА МОНІТОРИНГУ	РЕКОМЕНДОВАНА ПЕРІОДИЧНІСТЬ
Сироватковий креатинін	На вихідному рівні; потім щомісяця, якщо можливо, при прийомі ін'єкційного препарату. Кожні 1-3 тижні для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, діабетиків та інших пацієнтів з високим ризиком.
Сироватковий калій	Щомісяця при прийомі ін'єкційного препарату. Кожні 1-3 тижні для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, діабетиків та інших пацієнтів з високим ризиком.
Сироватковий магній і кальцій	Перевірити рівень магнію і кальцію в крові, коли діагностується гіпокаліємія. На вихідному рівні, а потім щомісяця, якщо на призначений бедаквілін або деламанід. Повторити, якщо розвиваються будь-які аномалії на електрокардіограмі (ЕКГ) (продовження QT інтервалу).
Тиреотропний гормон (ТТГ)	Кожні три місяці при прийомі етіонаміду / протіонаміду і р-аміносаліцилової кислоти (ПАСК). Кожні шість місяців при прийомі етіонаміду / протіонаміду або ПАСК, але не обох разом. ТТГ є достатнім для скринінгу на гіпотиреоз і не потрібно вимірювати рівень гормонів щитовидної залози. Необхідний також щомісячний моніторинг клінічних ознак / симптомів гіпотиреозу.
Сироваткові ферменти печінки (АСТ, АЛТ)	Періодичний моніторинг (кожні 1-3 місяці) для пацієнтів, з тривалим періодом лікування піразинамідом та пацієнтам, що мають ризик або симптоми гепатиту. Для ВІЛ-інфікованих пацієнтів рекомендується щомісячний моніторинг. Для пацієнтів на бедаквіліні – щомісячний моніторинг. Для пацієнтів з вірусним гепатитом – моніторинг кожні 1-2 тижні на першому місяці, потім кожні 1-4 тижні.
Тестування на ВІЛ	На вихідному рівні і повторювати за клінічних показань.
Тестування на вагітність	На вихідному рівні для жінок дітородного віку і повторювати за клінічних показань.
Гемоглобін і лейкоцити крові	Якщо на лінезоліді, спочатку щотижневий моніторинг, потім щомісяця або за необхідності на підставі симптомів: клінічного досвіду з тривалим застосуванням лінезоліду. Для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що приймають зидовудин, спочатку моніторинг щомісяця, а потім – за необхідності, в залежності від симптомів.
Ліпаза	Призначається при болю в животі, щоб виключити панкреатит у пацієнтів на лінезоліді, бедаквіліні, D4T, ddl або ddc.
Молочна кислота	Призначається при лактоацидозі у пацієнтів на лінезоліді та антиретровірусній терапії (АРТ).
Сироваткова глюкоза	При прийомі гатифлоксацину вимірювати глюкозу в крові натще на вихідному рівні та проводити щомісячний моніторинг. Навчати / нагадувати пацієнтам про ознаки та симптоми гіпоглікемії та гіперглікемії щомісяця.
Аудиометрія (перевірка слуху)	Аудиограма на вихідному рівні, а потім щомісяця під час прийому ін'єкційного препарату. Питайте пацієнтів про зміни слуху на кожному візиті до клініки та оцінюйте їх здатність брати участь у звичайній розмові.
Перевірка зору	Для пацієнтів, які довго приймають етамбутол або лінезолід, проводьте візуальний тест гостроти зору з графіками Snellen і тест на кольоровий зір на вихідному рівні (оскільки невеликий відсоток населення має дальтонізм). Повторюйте тест при будь-якій підозрі на зміну гостроти зору або кольорового зору.
Освітня, психосоціальна та соціальна консультація	На початковому етапі з боку персоналу, підготовленого щодо медичної освіти, психологічних та соціальних питань, що стосуються ведення ТБ; під час лікування і повторювати за показаннями. Звертатися до соціального працівника, психолога або психіатра, за показаннями.
ЕКГ	ЕКГ повинна бути отримана перед початком лікування бедаквіліном або деламанідом і, принаймні, на 2, 4, 8, 12 і 24 тижні після початку лікування. Контрольні ЕКГ слід проводити щомісячно, якщо призначені інші препарати, що подовжують інтервал QT (наприклад, моксіфлоксацин, клофазимін) (див. Додатки 4.1 і 4.2).

Результати досліджень в ході клінічного моніторингу на вихідному етапі та під час подальшого спостереження мають реєструватися у стандартній формі збору даних.

² Всесвітня організація охорони здоров'я. Довідник-додаток до Настанов ВООЗ з програмного ведення туберкульозу з лікарською стійкістю. WHO/HTM/TB/2014.11. WHO-Geneva

2. Клінічне ведення: Всі виявлені легкі або тяжкі НП повинні своєчасно вестися, аби забезпечити максимально можливу медичну допомогу пацієнтам. Ведення НП не є темою цього документа, і читачу пропонується звернутися до Довідника-додатку програмного ведення випадків ХРТБ² або до загального навчального модулю проекту «Виклик ТБ» стосовно клінічного ведення типових НП (Модуль 3.2.2) у пацієнтів, які використовують нові препарати та схеми лікування³.

3. Збір даних та звітування: Стандартизовані дані повинні систематично збиратися та використовуватися для звітування. Звітність аМБП, як основна вимога, в першу чергу спрямована на серйозні несприятливі події (СНП) (Додаток 2). Про будь-які інші НП, що виникають під час лікування, які вважаються такими, що становлять «особливий інтерес» для програмного ведення випадків ХРТБ, або мають «клінічне значення», можна повідомляти в межах розширеного підходу аМБП. Про усі СНП необхідно звітувати національному органу, що відповідає за ФН в країні, і оцінювати їхній причинно-наслідковий зв'язок. Зрештою, ці звіти про СНП та результати оцінки причинно-наслідкового зв'язку повинні спрямовуватися до Центру моніторингу в Упсалі (УМС) та/або до глобальної бази даних ВООЗ щодо аМБП з метою покращення виявлення нових сигналів та інформування про подальші оновлення глобальної політики стосовно використання нових лікарських засобів та схем лікування. СНП, про які повідомляють пацієнти, що використовують нові препарати – Vdq, закуплений через програму гуманітарної допомоги USAID, та/або Dlm, також мають звітуватися Глобальному механізму із забезпечення лікарськими засобами (GDF).

Рівні моніторингу аМБП

Існує три рівні моніторингу аМБП:

1. Основний пакет: вимагає моніторинг та звітування про всі СНП
2. Промежуточний пакет: охоптує як СНЯ, так і НЯ, представляючих особливий клінічний інтерес (Додаток 2).
3. Розширений пакет: включає всі НП, що мають клінічну значущість.

Усі установи відповідальні за ведення випадку ХРТБ та які лікують відповідних пацієнтів новими препаратами та препаратами зі зміненим призначенням, а також за новими схемами лікування МРТБ, потребують, принаймні, основного пакета аМБП, який має бути в наявності та функціонувати в цих установах.

Реалізація аМБП

Виходячи з досвіду успішної реалізації інших компонентів програм ведення випадків ХРТБ щодо лікування та моніторингу, для програм було визначено вісім основних кроків, яких слід дотримуватися при впровадженні аМБП (Малюнок 1). В ідеалі всі 8 кроків повинні бути в наявності перед тим, як залучати пацієнтів до лікування новими препаратами та за новими схемами, але оскільки це не завжди можливо, необхідними вважаються, принаймні, два кроки, а саме:

- а) створення стандартних матеріалів для збору даних;
- б) підготовка персоналу для збору даних.

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

1. Створення національного координаційного механізму аМБП

2. Розробка плану аМБП

3. Визначення управлінських та наглядових ролей і обов'язків

4. Створення матеріалів для збору стандартних даних

5. Підготовка персоналу щодо збору даних

6. Визначення графіків і маршрутів для збору даних і звітування

7. Консолідація електронних даних аМБП

8. Розробка (або використання існуючого) механізму виявлення сигналів і оцінки причинно-наслідкового зв'язку

1. Національний координаційний механізм для 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 повинен чітко визначати заходи та стандартні операційні процедури, в тому числі план збору даних, звітність про показники, аналізи та комунікацію. Крім того, до нього має входити доступ до моніторингових тестів і допоміжних лікарських засобів та розбудова потенціалу медичних працівників з питань діагностики та ведення НП. Необхідно залучити місцевих та міжнародних експертів з безпеки лікарських засобів та національний центр ФН. Остаточний документ повинен бути включений в національні рекомендації щодо ТБ або програмного ведення випадків ХРТБ.

3. Ролі та обов'язки

Ролі та обов'язки щодо аМБП необхідно обговорювати та розподіляти між різними рівнями НТП (національним, регіональним та установчим рівнем), центром ФН та іншими зацікавленими сторонами, залежно від спроможностей кожної з них, оптимізувати можливості, але уникати дублювання зусиль, витрачання часу і ресурсів (**Малюнок 2**).

Малюнок 2. Впровадження аМБП задля уникнення створення паралельних систем



4. Стандартні матеріали для збору даних

Матеріали для збору даних для реєстрації результатів клінічних і лабораторних досліджень в ідеалі повинні бути інтегровані в розширену версію картки лікування хворого на ХРТБ (ТБ01-ХРТБ). Це відобразить як вихідні результати до початку лікування, так і результати подальшого спостереження. Вихідні результати реєструються в цій формі до початку лікування, аби зафіксувати будь-які аномалії, які в іншому випадку можна було б сплутати з НП, що викликається лікарським засобом. Результати подальшого спостереження під час курсу лікування також фіксуються в цій самій формі (**Таблиця 2**).

Таблиця 2. Форма реєстрації для клінічного моніторингу⁴

Дослідження на вихідному рівні та протягом спостереження								
	Нормальні значення*	Дата						
Вага								
Мазок								
Культура								
Гемоглобін	12-18 г/дл (Ч) 9-15 г/дл (Ж)							
Лейкоцити	4.0-11.0 x10 ⁹ /л							
Тромбоцити	150-400 x10 ⁹ /л							
Креатинін	97-137 ммоль/л (Ч) 88-128 ммоль/л (Ж)							
рШКФ	>60 мл/хв							
Калій	3.6-5.2 ммоль/л							
АЛТ	0-49 од./л							
АСТ	0-46 од./л							
Цукор в крові натще	2.5-6.2 ммоль/л							
Альбумін (якщо на Dlm)	35-50 г/л							
Амілаза/Ліпаза	25-86 U/L/0-160 U/l							
ТТГ	0.27-5.0 mIU/l							
ВІЛ								
CD4	500-1500 клітин/мм ³							
ВН	<50 коп/мл							
ЕКГ (QTcF)	<450 мкс (Ч)/<470 мкс (Ж)							
Аудіометрія	0-25 дБ							
Тест на гостроту/ кольоровий зір								

* Нормальні значення можуть відрізнятися в кожній лабораторії
Ч=Чоловіки Ж=Жінки

Стандартна форма (паперова або електронна) звітності (**Малюнок 3**) призначена для основного пакета аМБП, який попереджає програму в разі виникнення будь-якої СНП на рівні установи. Форма спонтанної звітності (звичайно зветься «жовта форма» або «жовта картка») може бути адаптована для звітності про СНП. Форма звітності про СНП надсилається до призначеного центру ФН протягом певного узгодженого періоду часу (в ідеалі впродовж 24 годин після виявлення, навіть за підозри на серйозність події), навіть якщо немає всіх подробиць і незалежно від впевненості щодо зв'язку з будь-яким лікарським засобом. До основних подробиць входять ідентифікатори та звітувач, назва лікарського засобу (засобів), що підозрюється, та основні відомості про СНП. Якщо у одного і того ж пацієнта було більше однієї СНП, для кожної події необхідно надсилати окремі форми. Всім медичним працівникам рекомендується повідомляти про такі події. Це можуть також робити пацієнти та їхні родичі. Кожна СНП підлягає оцінці причинно-наслідкового зв'язку. Після отримання звіту про СНП відповідальний орган переглядає інформацію та зв'язується зі звітувачем та/або установою для отримання більш детальної інформації. Вся інформація, включаючи особистість пацієнта і звітувача, оброблятиметься строго конфіденційно.

⁴Навчальний модуль з аМБП для медичних працівників, долучених до лікування пацієнтів, 2018 р. Національна програма боротьби з туберкульозом та проказою, Нігерія, 2018 р.

Малюнок 3. Приклад форми звітності про серйозну несприятливу подію

КОНФІДЕНЦІЙНО – має надсилатися при підозрі на серйозну побічну реакцію

Чи це повідомлення про нову ПР? Так Ні

Вкажіть дату попереднього повідомлення про СПР: дд ммм гггг

1. ВІДОМІСТІ ПРО ПАЦІЄНТА

ПРИЗВИЩЕ _____ ІМ'Я _____

СТАТЬ ЧОЛ. ЖІН.

ДАТА НАРОДЖЕННЯ дд ммм гггг

ВАГІТНІСТЬ Так Ні

ІДЕНТИФІКАЦІЙНИЙ НОМЕР _____ ТЕЛЕФОН _____
АДРЕСА _____

2. ПІДОЗРЮВАНИЙ ПРЕПАРАТ І СУПУТНІ ПРЕПАРАТИ

НАЗВА (Торгівельної марки або генерику)	Загальна добова доза	Дата початку прийому	Дата припинення	Продовжується
				<input type="checkbox"/>

3. ІНФОРМАЦІЯ ПРО СЕРЬОЗНУ ПОБІЧНУ РЕАКЦІЮ

ДАТА ПОЧАТКУ _____ ДАТА ПРИПИНЕННЯ _____

ОПИС РЕАКЦІЇ _____

ЧОМУ РЕАКЦІЯ ВВАЖАЄТЬСЯ СЕРЬОЗНОЮ?

- Смерть
- Реакція загрожує життю (вказіть: _____)
- Госпіталізація або продовження госпіталізації
- Тривала або значна неієздатність (вказіть: _____)
- Вроджена аномалія
- Інше (вказіть: _____)

4. ДІЇ, ЩО ВЖИВАЛИСЯ

- Препарат відмінено
- Доза збільшена
- Доза зменшена
- Доза не змінювалась
- Невідомо

5. РЕЗУЛЬТАТ СЕРЬОЗНОЇ ПОБІЧНОЇ РЕАКЦІЇ

- Одужав/стан покращився
- Одужує/стан покращується
- Одужав з наслідками
- Не одужав/стан не покращився
- Помер
- Невідомо

6. ЗВІТЮЮЧИЙ

ПІБ _____ ПОСАДА _____

ЗАКЛАД/КЛІНІКА _____

АДРЕСА _____

EMAIL _____ ТЕЛЕФОН _____

ПІДПИС _____ ДАТА ПОДАННЯ: дд ммм гггг

Для країн, які скористалися програмою гуманітарної допомоги USAID, в межах якої постачається Bdq, про СНП у пацієнтів на схемах лікування, що містять Bdq та Dlm, слід повідомляти Глобальний механізм із забезпечення лікарськими засобами (GDF) протягом 24 годин з використанням спеціальної форми.⁵

У країнах, що впроваджують проміжний або розширений пакет аМБП, про НП, що становлять особливий інтерес та клінічне значення, можна також звітувати призначеному органу на національному рівні. В **Таблиці 3** наведена Індивідуальна форма пацієнта щодо НП, за допомогою якої такі дані можуть реєструватися та звітуватися призначеному органу для проведення оцінки причинно-наслідкового зв'язку. Мають додаватися подробиці про пацієнта та звітувача, а також відомості про препарат, який викликає підозру, якщо ця форма використовується в якості форми звітності.

Таблиця 3. Індивідуальна форма пацієнта щодо інших НП

Ознаки і симптоми (оберіть зі списку нижче*)	Дата появи ознак і симптомів/ їх зникнення	Дата повідомлення про серйозні ПР	Огляди, що підтверджують ПР (оберіть зі списку нижче**)	Підозрюваний препарат	Схема лікування	ПР: 1. Серйозні ПР 2. ПР, що становлять особливий інтерес	Заходи вжиті для усунення ПР: 1. Доза не змінилась 2. Дозу зменшено 3. Тимчасова відміна препарату 4. Припинення прийому препарату 5. Призначення допоміжних препаратів 6. Додаткові обстеження	Результати ведення ПР: 1. Усунено 2. Усунено з наслідками (е) 3. Смерть 4. Проходять 5. Не проходять/ погіршуються	Місце лікування (рівень, заклад)	Якщо прийом препарату було: 1. припинено: 1а. ПР зникли 1б. ПР залишилися 2. відновлено: 2а. ПР з'явилися знову 2б. ПР не з'явилися	КОМЕНТАРІ

Приклади:

16	12/08/18	14/08/18	1	Cm	Cm, Lfz, Cs, Pto, PAS, Z	1	4, 5	1	Нац. ТБ центр	2а	
22	01/02/18	01/02/18	7,8	Z	Cm, Lfz, Cs, Pto, PAS, Z	2	4, 5	4	Заклад ПМСД	1а	

***Ознаки/симптоми:**

- | | | |
|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1. Нудота/Блювання | 10. Анорексія | 19. Гіпотиреоїдит |
| 2. Діарея | 11. Гастрит | 20. Психоз |
| 3. Артралгія | 12. Периферійна нейропатія | 21. Суїцидальні думки |
| 4. Запаморочення/Втрата рівноваги | 13. Депресія | 22. Гепатит |
| 5. Втрата слуху | 14. Шум у вухах | 23. Ниркова недостатність |
| 6. Головний біль | 15. Алергічна реакція | 24. Подовжений інтервал QT |
| 7. Порушення сну | 16. Висип на шкірі | 25. Інше |
| 8. Порушення електролітного балансу | 17. Порушення зору | |
| 9. Біль у животі | 18. Судоми | |

****Огляди, що підтверджують ПР:**

- | | | |
|--|-------------------------------------|-------------------------------|
| 1. Загальний огляд | 8. АСТ | 15. Калій |
| 2. Перевірка зору | 9. Білірубін | 16. Магній |
| 3. Перевірка слуху | 10. Лужна фосфатаза | 17. Кальцій |
| 4. Аудіограма | 11. ГГТ (гамма-глютамінтрансфераза) | 18. Альбумін |
| 5. Обстеження на неврологічні та психічні аномалії | 12. ЕКГ | 19. ЗАК |
| 6. Сироватковий креатинін | 13. Ліпаза | 20. Сироваткова глюкоза |
| 7. АЛТ | 14. Амілаза | 21. Тиреотропний гормон (ТТГ) |
| | | 22. Інше |

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

5. Підготовка персоналу

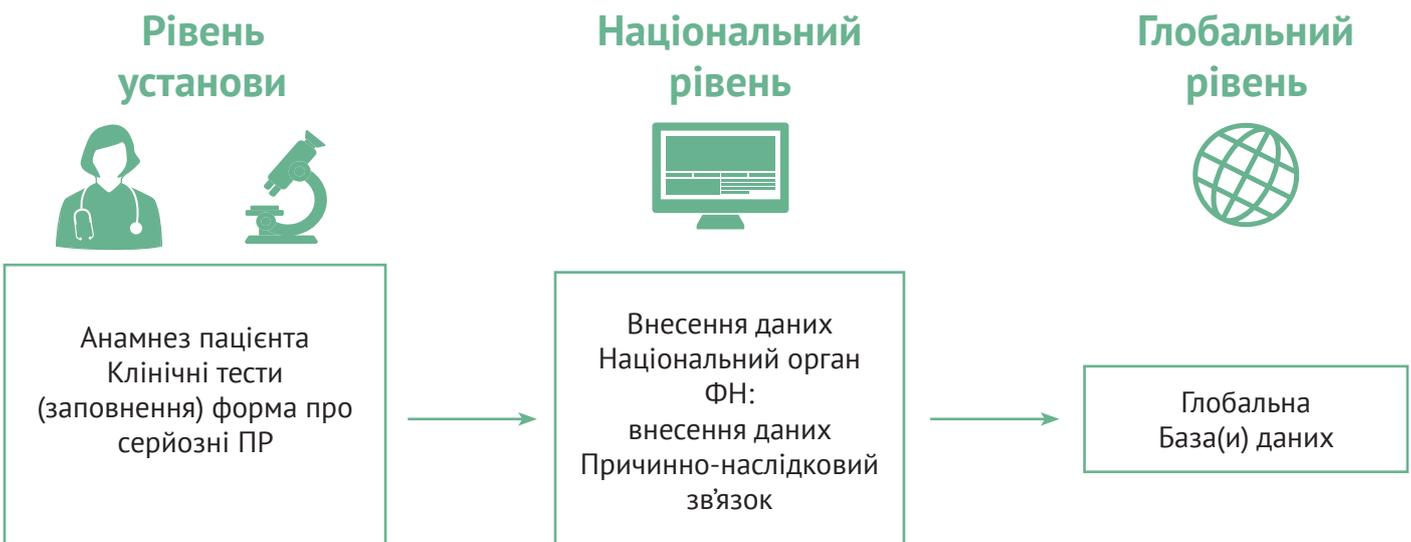
Персонал на різних рівнях надання послуг з охорони здоров'я перед будь-яким залученням пацієнтів повинен бути навчений щодо використання нових лікарських засобів та схем лікування, моніторингу лікування пацієнтів, раннього виявлення, ведення НП та заповнення форм аМБП. Ця розбудова потенціалу спрямована на забезпечення своєчасного догляду за пацієнтами та належного і повного збору та надання інформації.

Всі виявлені НП повинні призводити до належного та оперативного реагування задля обмеження потенційної шкоди пацієнтам. Щодо клінічного ведення типових НП, дивіться Довідник-додаток програмного ведення випадку ХРТБ² або навчальний модуль проекту «Виклик ТБ» стосовно клінічного ведення типових НП.³

6. Графіки та маршрути збору даних і звітування

Графіки та маршрути збору даних і звітування повинні бути узгоджені членами національного координаційного комітету. Звіти про НП заповнюються в медичній установі, щойно НП виявляється, зазвичай, лікуючим лікарем пацієнта з ХРТБ, і надсилаються електронною поштою, по факсу або телефону, через мобільний додаток або іншими засобами на національний рівень, який може являти собою комітет з аМБП, що складається з багатьох членів. Залежно від домовленості, звіти спочатку надсилаються із закладу до НТП або до комітету з аМБП для розгляду, а потім надсилаються до національного центру ФН. У деяких країнах звіти направляються безпосередньо до національного центру ФН, де проводиться оцінка причинно-наслідкового зв'язку. Дані про НП потім вводяться в національну базу даних аМБП, а потім направляються до глобальної бази (баз) даних – Vigibase UMC або до глобальної бази даних аМБП ВООЗ. Звіти про СНП у пацієнтів на схемах лікування, що містять Bdq, які закуповуються через програму гуманітарної допомоги USAID, в межах якої постачається Bdq, а також на схемах, що містять Dlm, надсилаються до GDF. На **Малюнку 4** наведений приклад маршруту звітності про НП із установи на національний рівень, а потім на глобальний рівень.

Малюнок 4. Маршрут звітності із установи на національний рівень і глобальний рівень



Примітка: Спонтанна звітність про НП – це пасивний вид звітності про НП, який є обов'язковим у більшості країн і збирає дані про НП, які можуть не бути серйозними. Спонтанні звіти про НП надсилаються до VigiBase, бази даних Центру моніторингу в Упсалі (УМС), що включає в себе великий репозиторій зібраних в багатьох частинах світу даних про безпеку лікарських засобів. УМС є стороною, що співпрацює з Програмою ВООЗ з міжнародного моніторингу лікарських засобів (PIDM), і відповідає за управління технічними та науковими аспектами міжнародної мережі ВООЗ з фармаконагляду. Система звітності аМБП активно збирає звіти, і такі звіти також можуть надсилатися до УМС як «звіти про дослідження», що є типом звіту, який вибирається при введенні СНП у базу даних VigiBase.

7. Консолідація електронних даних

Створення електронної бази даних або, бажано, адаптація існуючої бази даних пацієнтів з ТБ щодо включення необхідних для аМБП додаткових полів даних, є важливим кроком у впровадженні аМБП. Повторно перегляньте існуючі системи управління даними, аби уникнути дублювання та забезпечити сумісність, консультуючись з місцевими органами з ФН та надаючи користувачам права доступу до різних даних, за необхідністю. Введення даних з паперових носіїв у електронну систему на регулярній основі забезпечує їх збереження та дозволяє їх стандартизацію за допомогою кодів. Введення електронних даних у національну електронну базу даних або у VigiBase також сприятиме обміну даними та формуванню показників та аналізу. Електронні дані можуть передаватися до глобальної бази даних ВООЗ. Повний набір змінних можна знайти за адресою: http://www.who.int/tdr/research/tb_hiv/adsm/Global-aDSM-DB_List-of-variables.pdf і конвертувати їх у файл Excel для регулярного введення даних.

8. Оцінка причинно-наслідкового зв'язку і виявлення сигналів

Кінцевою метою збору даних у аМБП є забезпечення оцінки причинно-наслідкових зв'язків НП, визначення частоти (або рівня) їх виникнення та виявлення сигналів. Оцінка причинно-наслідкового зв'язку може проводитися лікарями, що знаються на веденні пацієнтів з ХРТБ, спільно з експертом (експертами) з ФН, які намагаються оцінити взаємозв'язок між лікарськими засобами та НП і вжити відповідних клінічних заходів. Програма повинна долучати місцевих та/або міжнародних експертів з оцінки причинно-наслідкового зв'язку.

Додаток 1. Визначення

Активний моніторинг та управління безпекою протитуберкульозних препаратів (аМБП) – активна та систематична клінічна і лабораторна оцінка пацієнтів на лікуванні з метою виявлення, ведення та повідомлення про підозрювану або підтверджену токсичність лікарських засобів.

Несприятлива реакція на препарат (НР) – реакція на протитуберкульозний препарат, яка є шкідливою та незапланованою, і яка виникає при дозах, звичайно застосованих для людей.

Несприятлива подія (НП) – будь-який небажаний медичний випадок, з яким може зіткнутися пацієнт з ТБ під час лікування з використанням фармацевтичного продукту, але який не обов'язково має причинно-наслідковий зв'язок з цим лікуванням.

Серйозна несприятлива подія (СНП) – несприятлива подія, що призводить до смерті або до небезпечного для життя стану; госпіталізації або продовження госпіталізації; до тривалої або значної інвалідності; або до вродженої аномалії. Маються на увазі також серйозні події, які не призводять негайно до одного з цих результатів, але які можуть вимагати втручання, аби йому запобігти. СНП можуть вимагати рішучого втручання, такого як відміна препарату, який підозрюється у спричиненні події.

Несприятлива подія, що має клінічну значущість – несприятлива подія, яке або становить серйозний, особливий інтерес і призводить до припинення або зміни лікування, або вважається клінічно значущою з точки зору лікаря.

Несприятлива подія, що становить особливий інтерес – несприятлива подія, яка має документальне підтвердження під час клінічного моніторингу. Центри, які пропонують проміжні та розширені пакети аМБП, включатимуть у свою звітність усі несприятливі події, що становлять особливий інтерес.

Причинно-наслідковий зв'язок – це зв'язок між прийомом препарату (А) і подією (В), в якому А передує і викликає В. Це може стосуватися причинно-наслідкового зв'язку між прийомом протитуберкульозного препарату та виникненням несприятливої реакції.

Оцінка причинно-наслідкового зв'язку – це оцінка ймовірності того, що протитуберкульозний препарат є причиною несприятливої реакції, що спостерігається.

Сигнал – надана інформація про можливий причинно-наслідковий зв'язок між несприятливою подією та протитуберкульозним препаратом, зв'язок невідомий або не повністю задокументований раніше, або такий, що являє собою новий аспект відомого зв'язку.

Профіль безпеки препарату – це опис переваг, ризиків та токсичності даного протитуберкульозного препарату або схеми лікування, який уточнює будь-які відомі або ймовірні питання щодо безпеки, протипоказання, попередження, профілактичні заходи та інші параметри, які користувач повинен знати для захисту здоров'я пацієнта з ТБ.

Додаток 2. Несприятливі події, що мають клінічну значущість або становлять особливий інтерес

а. Серйозні несприятливі події: НП, які призводять до:

- смерті або до небезпечного для життя стану
- госпіталізації або продовження госпіталізації
- тривалої або значної інвалідності
- вродженої аномалії

До їх числа входять НП, які не призводять негайно до одного з наведених вище результатів, але які вимагають втручання, аби йому запобігти.

б. Несприятливі події, що становлять особливий інтерес (перелік, що пропонується):

- Периферична нейропатія (парестезія)
- Психіатричні розлади та токсичність центральної нервової системи (наприклад, депресія, психоз, суїцидальний намір, судоми)
- Розлад оптичного нерву (оптичний неврит) або ретинопатія
- Ототоксичність (порушення слуху, втрата слуху)
- Мієлосупресія (проявляється як анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія або лейкопенія)
- Пролонгація QT інтервалу
- Лактоацидоз
- Гепатит (визначається як збільшення вмісту аланінамінотрансферази (АЛТ) або аспартатамінотрансферази (АСТ) у ≥ 5 разів вище верхньої межі норми (ВМН), або збільшення АЛТ чи АСТ у ≥ 3 рази ВМН з клінічними проявами, або збільшення АЛТ чи АСТ у ≥ 3 рази ВМН при одночасному збільшенні білірубіну у $\geq 1,5$ рази ВМН)
- Гіпотиреоз
- Гіпокаліємія
- Панкреатит
- Гостре пошкодження нирок (гостра ниркова недостатність)

с. НП, що призводить до припинення лікування або зміни дозування препарату

д. НП не перелічені вище, але оцінені з точки зору лікаря як клінічно значущі

