

Активный мониторинг
безопасности лекарственных
средств в ТБ программе

Содержание

- Определение и история аМБЛ
- Актуальность аМБЛ в ТБ программе
- Виды и уровни аМБЛ

Фармаконадзор

- Спонтанное (или добровольное) сообщение означает, что никакие активные меры по поиску нежелательных реакций не проводятся. Ответность перед национальными органами, ответственными за безопасность пациентов, полностью зависит от инициативы и мотивации репортеров, обычно профессионалов здравоохранения, а иногда и пациентов. Это наиболее распространенная форма фармаконадзора во всем мире. Одним из основных недостатков спонтанного сообщения является то, что он не позволяет оценить частоту возникновения НР.
- Активный фармаконадзор означает, что меры принимаются заранее для выявления проблем безопасности. Это достигается за счет активного мониторинга в начале, во время и иногда после окончания лечения. События могут быть обнаружены путем просмотра истории болезни, прямого опроса пациентов и лабораторных исследований через заранее определенные интервалы.

Когда

КИ

- II и III фаза КИ
- При проведении дополнительных КИ по требованиям регулятора

Условная регистрация

- Недостаточно данных при высокой необходимости в препарате

При выявлении риска

- По требованию регулятора
- При дополнительном мониторинге

Активный мониторинг в НТП

«Программы здравоохранения, которые систематически контролируют безопасность пациентов, занимают важное положение для предотвращения и управления побочными реакциями на лекарства (НЛР), облегчения страданий пациентов и улучшения результатов лечения.

Точно так же программы борьбы с туберкулезом, которые активно проводят мониторинг и управление безопасностью лекарств, лучше подготовлены к внедрению новых противотуберкулезных препаратов и новых схем лечения. Перспективы появления новых противотуберкулезных препаратов и использования новых схем лечения привели к тому, что ВОЗ выпустила свое первое руководство по внедрению фармаконадзора за противотуберкулезными препаратами в 2012 году.

В 2013 и 2014 годах временная политика ВОЗ в отношении бедаквилина и деламаманида рекомендовала активный фармаконадзор в качестве одного из пяти условий, которые должны выполняться при использовании этих препаратов для лечения пациентов с МЛУ-ТБ.»

Определение aМБЛ/aDSM

Термин «активный мониторинг и управление безопасностью противотуберкулезных препаратов» (сокращенно aDSM) описывает новый компонент программы борьбы с туберкулезом, обеспечивающий активную и систематическую клиническую и лабораторную оценку пациентов, получающих лечение от ЛУ-ТБ, или с помощью новых противотуберкулезных.

Регистрация и отчетность по aDSM в первую очередь нацелены на серьезные нежелательные явления (SAE) как основное требование.

Надлежащее и своевременное управление нежелательными реакциями - неотъемлемый компонент aDSM и ухода за пациентами.

Когда применяется aDSM?

- Пациенты с ЛУ ТБ, получающие новые лекарства, такие как бедаквилин или деламамид;
- Пациенты с ЛУ ТБ, зарегистрированные на лечение по новым схемам (напр. Модифицированный КРЛ, ИРЛ и др);

Как только эти приоритетные группы пациентов будут охвачены, aDSM может быть распространен на других пациентов, получающих более длительные схемы лечения ЛУ-ТБ

Уровни

- В aDSM есть три уровня мониторинга:
- 1. Основной пакет: требование мониторинга и отчетности по всем СНЯ
- 2. Промежуточный пакет: включает СНЯ, а также НЯ, представляющие особый интерес.
- 3. Расширенный пакет: включает все НЯ, имеющие клиническое значение.

Всем центрам, которые лечат пациентов новыми противотуберкулезными препаратами или новыми схемами лечения ЛУ-ТБ, соответствующих критериям, требуется **основной пакет**.

Эти лечебные центры должны, как минимум, также принимать участие в спонтанном сообщении о побочных реакциях в соответствии с местными правилами.

Расширение aDSM должно осуществляться поэтапно.

Актуальность

aDSM - относительно новая концепция в рамках мероприятий по мониторингу национальных программ борьбы с туберкулезом. Есть хороший опыт работы в условиях ограниченных ресурсов с использованием aDSM в программах лечения других заболеваний, таких как малярия и ВИЧ.

В ТБ программе aDSM важный элемент при внедрении новых ПТП и новых схем лечения для предупреждения рисков развития СНЯ и эффективного управлениями нежелательными реакциями

aDSM предназначен для регистрации не только известных реакций, связанных с лекарством, но и любых неожиданных эффектов лечения. Побочные реакции, о связи которых с новым лекарством или схемой уже известно, могут и должны быть выявлены на ранней стадии.

При назначении бедаквилина и деламанида aDSM необходим.

Составляющие элементы



Требуется ли согласие пациента при внедрении aDSM?

- ВОЗ рекомендует информированное согласие, как одно из условий использования новых лекарств.
- Информация о пациентах конфиденциальна.

Самым широким методом является когортный мониторинг явлений (КМЯ). Этот метод является адаптируемым и эффективным для получения надежных комплексных данных. Другие методы активного мониторинга включают использование регистров, ссылки на документы и скрининг лабораторных результатов в медицинских лабораториях.

КМЯ представляет собой перспективное когортное исследование (по данным наблюдений) нежелательных клинических явлений, связанных с одним или несколькими лекарственными средствами. Программа КМЯ по сути представляет собой исследование по данным наблюдений в обычной клинической практике за действием лекарственного средства, которое недавно появилось на рынке, хотя эта программа может использоваться для наблюдений за действием лекарственных средств, которые присутствуют на рынке давно.

Эта программа служит в качестве системы раннего оповещения о проблемах с новыми лекарственными средствами и в то же время позволяет получить намного более широкую информацию. В ходе КМЯ регистрируются все клинические явления, не только подозреваемые НЛР. Данный метод мониторинга включает активный и систематический сбор сообщений обо всех клинических явлениях и предлагает методику, которая способствует (стимулирует) представление сообщений.

Фармакогенетика

Для уменьшения проблем с новыми лекарственными средствами и обеспечения максимально эффективной и безопасной фармакотерапии, возможен индивидуальный подход к выбору как самих ЛС, так и их доз у каждого конкретного пациента, используя клиническую фармакогенетику.

Клиническая фармакогенетика – это раздел клинической фармакологии и клинической генетики, изучающий место и роль генетических факторов в формировании ответа организма человека на ЛС: эффективность, неэффективность, развитие НР.

Генетические особенности пациентов, ассоциированные с изменениями фармакологического ответа, выявляются при проведении фармакогенетического тестирования. В основе таких тестов лежит полимеразная цепная реакция (ПЦР). При этом в качестве источника ДНК для ПЦР (т. е. генетического материала) используются чаще всего кровь больного или соскоб букального эпителия. Сбор этого биологического материала у больного не требует предварительной подготовки. Результаты фармакогенетического теста представляют собой идентифицированные генотипы больного по тому или иному полиморфному маркеру. Как правило, врач-клинический фармаколог интерпретирует результаты фармакогенетического теста — формулирует рекомендации по выбору ЛС и его режима дозирования для конкретного пациента. Применение таких тестов позволяет заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС и персонализировано подойти к выбору ЛС и его режима дозирования, а иногда и тактику ведения пациентов.

Фармакогенетика во фтизиатрии

Широкий спектр побочных реакций ПТП объясняется наличием высокотоксичных промежуточных соединений; риск их возникновения может быть частично определен при генотипировании пациента по полиморфизмам генов, участвующих в метаболизме препарата, и по выведению продуктов его метаболизма из организма. В нескольких метаанализах подтверждена взаимосвязь между фенотипом ацетилирования по гену N-ацетилтрансферазы-2 и риском возникновения тяжелых побочных реакций или ранней неудачи лечения. Также в литературе предложена и опробована схема коррекции лечения в соответствии с профилем ацетилирования пациента (быстрый или медленный ацетилятор), значительно снижающая риски нежелательных исходов. Существуют данные о взаимосвязи полиморфизмов генов и гиперметилирования CpG-участков цитохромов P450 CYP2E1 и CYP2D6, а также нулевым типом гена глутатион-S-трансферазы GSTM1 с повышенным риском индуцированных поражений печени. Есть и другие генетические вариации, вносящие вклад в токсичность противотуберкулезных препаратов, требующие более подробных исследований.

Активный мониторинг — планирование и организация процесса непрерывного сбора сведений с целью максимального выявления всех неблагоприятных событий. Основан на получении всеобъемлющей информации (медицинской, демографической, социальной) о больных одного или реже нескольких стационаров. Под контролем находятся все больные, учитываются все назначаемые ЛС и все подозреваемые НПР.

Достоинства метода активного мониторинга:

- позволяет определить частоту НР (с помощью регистрации количества больных, прошедших лечение данным ЛС за определенный промежуток времени, отведенный для активного мониторинга);
- обеспечивает выявление НР на момент поступления больного в стационар (клинические проявления, отклонения в лабораторных показателях на фоне регулярно получаемой медикаментозной терапии) и развившиеся в стационаре;
 - из анамнеза можно получить информацию о ранее встречавшихся у пациента НПР на ЛС;
 - позволяет выявлять взаимодействия ЛС;
 - информация о НПР обычно более достоверна, чем в спонтанных сообщениях, т.к. врач-исследователь работает с медицинской документацией и врачами.

Недостатки метода:

- дороговизна;
- ввиду трудоемкости обычно проводят в ограниченные сроки;
- требует глубокого анализа (состояния больного, результатов дополнительных методов исследования)
- высокопрофессиональными клиницистами, обладающими достаточными знаниями в области безопасности лекарств;
- для осуществления постоянного активного мониторинга требуется выделение нескольких штатных единиц клинических фармакологов;
- ограниченная применимость результатов по НПР, т.к. в конкретном лечебно-профилактическом учреждении используют определенный набор ЛС;
- широкое использование этого метода рекомендовано региональным центрам контроля безопасности ЛС