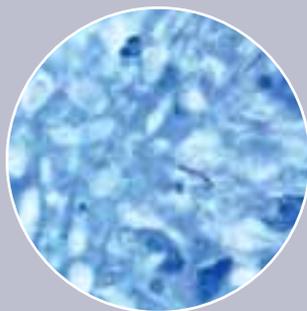




ПРАКТИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ ПО ФАРМАКОНАДЗОРУ ЗА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗ- НЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

ПОВЫШЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ БОЛЬНЫХ ТБ



Всемирная
организация здравоохранения

Практическое пособие
по фармаконадзору за
противотуберкулезными
лекарственными
средствами

ПОВЫШЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ БОЛЬНЫХ ТБ



Всемирная
организация здравоохранения

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data:

Практическое пособие по фармаконадзору за противотуберкулезными лекарственными средствами: повышение безопасности больных ТБ

1. Мониторинг лекарственных средств. 2. Анализ применения лекарственных средств – методика. 3. Противотуберкулезные средства – нежелательные реакции. 4. Системы информирования о нежелательных лекарственных реакциях. 5. Пособия. I. Всемирная организация здравоохранения.

ISBN 978 92 4 450349 2

(классификация NLM: QV 771)

© Всемирная организация здравоохранения 2012 г.

Все права защищены. Публикации Всемирной организации здравоохранения можно найти на веб-сайте ВОЗ или же их можно приобрести в отделе публикаций ВОЗ по адресу: WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; e-mail: bookorders@who.int). Запросы для получения разрешения на перепечатку или перевод публикаций ВОЗ – для продажи или для некоммерческого распространения – следует направлять в отдел публикаций ВОЗ через веб-сайт ВОЗ (http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого бы то ни было мнения Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса той или иной страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых полное согласие пока не достигнуто.

Упоминание тех или иных компаний или продуктов отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее опубликованные материалы распространяются без какой-либо явно выраженной или подразумеваемой гарантии их правильности. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни при каких обстоятельствах не несет ответственности за ущерб, связанный с использованием этих материалов.

Разработано с использованием минимальной графики
Отпечатано во Франции

Содержание

Сокращения и акронимы	vi
Выражение благодарности	viii
Предисловие: Для чего нужен фармаконадзор за противотуберкулезными препаратами?	ix
Основные идеи	x
A. Введение	1
1. Фармаконадзор	1
2. Общие цели	2
3. Конкретные цели	2
4. Центр фармаконадзора (ЦФН)	3
B. Каким должен быть подход к фармаконадзору?	5
1. Спонтанные сообщения	5
2. Целевые спонтанные сообщения (ЦСС)	5
3. Активный надзор	5
C. Спонтанные сообщения	7
1. Введение	7
2. Цели и методика	7
3. Минимальные требования к сообщениям	8
4. Как сообщать	9
5. О чем следует сообщать	10
6. Когда следует сообщать	11
7. Кто должен сообщать	12
8. Сопровождение пациента	12
9. Передача информации о результатах	12
10. Ввод данных	13
D. Целевые спонтанные сообщения (ЦСС)	14
1. Введение	14
2. Цели и методика	14

Е. Когортный мониторинг явлений (КМЯ)	16
1. Введение	16
2. Цели и методика	16
3. Практическая реализация	19
4. Создание когорты (когорт)	20
5. Получение данных	22
6. База данных для КМЯ	30
7. Обеспечение максимального уровня информирования о явлениях	34
8. Практические советы и информация	35
9. Клинический анализ	36
Ф. Обработка данных	41
Г. Взаимосвязь и оценка причинно-следственной связи	43
1. Исходная информация	43
2. Взаимосвязь («объективная фаза»)	43
3. Категории взаимосвязи	45
4. Процедуры установления взаимосвязи	48
5. Причинно-следственная связь («субъективная фаза»)	50
Н. Особые типы явлений	51
1. Серьезные явления	51
2. Беременность	51
3. Воздействие через грудное вскармливание	53
4. Смерть	53
5. Отсутствие эффективности	53
6. Отсроченные реакции	54
7. Сопутствующие заболевания	54
И. Идентификация сигнала	55
1. Введение	55
2. Критерии отбора явлений для исследования	56
3. Методы идентификации сигнала	56
Ж. Оценка сигнала	60
1. Общий подход	60
2. Другой опыт	60

3.	Поиск неслучайных характеристик	61
4.	Сравнение с контрольными явлениями	61
5.	Фармакология	62
6.	Проведение эпидемиологических исследований	62
7.	Коммуникация и обратная связь	62
К. Идентификация факторов риска		63
1.	Введение	63
2.	Идентификация	63
L. Описание и анализ данных		65
M. Организация		68
1.	Законодательство	68
2.	Этические вопросы	69
3.	Структура	72
4.	Коммуникация	74
Приложения		80
Приложение 1.	Полезные веб-сайты и другие ресурсы	81
Приложение 2.	Форма спонтанных сообщений о подозреваемых НЛР (Гана)	88
Приложение 3.	Взаимосвязь между размером выборки и вероятностью регистрации нежелательного явления (НЯ)	89
Приложение 4.	Сокращения для противотуберкулезных (ТБ) лекарственных средств и схем лечения	90
Приложение 5.	Перечень нежелательных лекарственных реакций (НЛР), обычно связанных с противотуберкулезным лекарственным лечением	91
Приложение 6.	Форма начала лечения	92
Приложение 7.	Форма анализа лечения	98
Приложение 8.	Личная карточка больного туберкулезом	104
Приложение 9.	Бланк для кодирования вручную	105
Приложение 10.	Основные клинические категории в словаре явлений	107
Приложение 11.	Дерево принятия решений для когортного мониторинга явлений	108
Глоссарий		109

Сокращения

АРВ	антиретровирусный
АТХ	анато-терапевтическо-химическая классификация (лекарственных препаратов)
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГФСТМ	Глобальный фонд для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией
ДОТС	международная согласованная стратегия контроля за ТБ
ДР	дата рождения
ИК	информационный компонент
ИМТ	индекс массы тела
ИСНР	индивидуальное сообщение (сообщения) о нежелательной реакции (спонтанные сообщения)
КМЯ	когортный мониторинг явлений
КНП	контроль безопасности назначаемых препаратов
КФД	комбинированный препарат с фиксированной дозой
ЛТБ	легочный туберкулез
ЛФ	лекарственная форма (комбинированное лечение)
МКБ-10	Международная классификация болезней ВОЗ, версия 10
МКГ	Международная конференция по гармонизации технических требований при регистрации фармацевтических средств для человека
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
МЛУ-ТБ	туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
МСПТ	международные стандарты медицинской помощи при туберкулезе
НЛР	нежелательные лекарственные реакции (на медицинские препараты, вакцины, растительные и традиционные лекарственные средства)
НПТ	национальная программа по туберкулезу

СЛС	Словарь лекарственных средств (ВОЗ)
СОП	стандартная операционная процедура
СПИД	синдром приобретённого иммунодефицита
ТБ	туберкулез
ТБ/ВИЧ	ВИЧ-ассоциированный ТБ
ЦСС	целевое спонтанное сообщение
ЦФН	центры фармаконадзора
ШЛУ-ТБ	туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью
CemFlow	электронный инструмент для ввода данных и анализа при когортном мониторинге явлений
E	этамбутол
E2B	элементы стандартизированных данных для передачи ИСНР
H	изониазид
IMMP	интенсивная программа мониторинга лекарственных средств (Новая Зеландия)
MedDRA	Медицинский словарь терминологии регуляторной деятельности
R	рифампицин
S	стрептомицин
UMC	Центр мониторинга в Упсале
VigiBase	база ВОЗ индивидуальных сообщений о нежелательной реакции (ИСНР)
VigiFlow	электронный инструмент для ввода данных и анализа данных спонтанных сообщений
VigiLyze	инструмент, обеспечивающий доступ для поиска и анализа международной базы данных ВОЗ индивидуальных сообщений о нежелательной реакции (ИСНР), VigiBase
WHO-ART	терминологический словарь нежелательных реакций, ВОЗ
Z	пиразинамид

Выражение благодарности

Мы выражаем особую благодарность Дэвиду Коултеру, подготовившему первый вариант настоящего пособия, и Джералдине Хилл, переработавшей ряд приложений. Редакцию текста выполнили Шанти Н. Пал и Деннис Фальзон, ВОЗ, и Сюзан Каплан, технический редактор. Мы также благодарны за полезные замечания, которые прислали Хосе А. Каминеро, Масуд Дара, Алекс Доду, Эльмира Ибраим, Кристиан Линхардт, Стен Ольссон, Джаеш Пандит, Дарья Подлекарева и Мелвин Спигелман.

Настоящее руководство было выпущено при финансовой поддержке Европейской комиссии через седьмую рамочную программу (FP7), финансирующую проект «Monitoring Medicines» FP7.



Предисловие

Для чего нужен фармаконадзор за противотуберкулезными препаратами?

Большинство лекарственных средств, используемых в настоящее время для лечения больных туберкулезом (ТБ), существуют на рынке в течение нескольких десятилетий. Во всем мире клинические специалисты, занимающиеся лечением больных ТБ, хорошо знают эти лекарственные средства и, как правило, хорошо знакомы с нежелательными лекарственными реакциями (НЛР), обусловленными такими лекарственными средствами. Известно, что такие реакции отмечаются часто. Находящийся на лечении большой ТБ получает несколько противотуберкулезных лекарственных средств одновременно, а сроки лечения могут составлять от нескольких месяцев до 2 лет и более. Это повышает вероятность появления НЛР, причем некоторые из них могут быть тяжелыми. Большинство пациентов, получающих лечение в связи с лекарственно-устойчивым ТБ, испытывают как минимум одно побочное действие препарата. По данным недавно проведенного исследования две третьих таких пациентов сталкивались с тем, что им отменяли – временно или постоянно – как минимум одно лекарственное средство по причине НЛР.¹ Такие явления могут отрицательно влиять на отношение населения к любой национальной программе лечения и на приверженность пациентов лечению. Пациенты, которые перестают принимать противотуберкулезные лекарственные средства, представляют риск для самих себя и для окружающих. Риск развития лекарственной устойчивости оказывается очень высоким.

Итак, почему специалисты, занимающиеся лечением больных ТБ, пытаются найти более системный подход к надзору за проблемами, связанными с лекарственными средствами, что лежит в основе фармаконадзора? Во-первых, в то время как национальные программы по ТБ в целом имеют хорошую структуру для мониторинга за пациентами, а также давнюю традицию последующего ухода и лечения с использованием стандартизированных показателей, они не собирают информацию об НЛР напрямую. По этой причине трудно точно оценить чистую пользу от программы лечения, если не учитывать неблагоприятные факторы, связанные с применяемыми лекарственными средствами. Отсюда можно только предполагать, как влияют НЛР на смертность, отрыв от лечения и неудачу лечения. Во-вторых, широкое признание медработниками того, что противотуберкулезные лекарственные средства часто вызывают НЛР, слабо отражено в публикациях на эту тему. Отмечается явная нехватка опубликованных литературных данных о смертности, заболеваемости и снижении качества жизни, обусловленных противотуберкулезными лекарственными средствами, особенно в условиях ограниченных ресурсов. Общее бремя неблагоприятных факторов, напрямую обусловленных противотуберкулезными лекарственными средствами, измерено слабо и, как правило, плохо отражено в программах по борьбе с ТБ. В-третьих, по мере того как во всем мире все

¹ Bloss E et al. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000.2004. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2010, 14:275.281.

шире используются экстенсивные схемы лечения больных с лекарственно-устойчивым ТБ, пациентам с ВИЧ-ассоциированным ТБ широко назначаются антиретровирусные препараты (АРВ) и неизбежно появляются новые классы лекарственных средств для лечения при ТБ, все острее ощущается потребность в усовершенствовании фармаконадзора. Фармаконадзор должен стать неотъемлемой частью программ лечения по мере расширения их географического охвата, учитывая, что частота и степень выраженности НЛР могут зависеть от факторов, связанных с демографией, генетикой и питанием, а также с сочетанными заболеваниями (напр., ТБ/ВИЧ) в группе населения.

Основополагающие принципы фармаконадзора в равной мере касаются ТБ, как и любого другого заболевания, требующего лекарственного лечения. Необходимо своевременно распознавать явления, связанные с назначением лекарственного лечения, в частности новейших лекарственных средств или новых комбинаций таких лекарств, если мы хотим, чтобы эти явления были благоприятными для отдельных взятых пациентов и обогащали знания населения. Требуется соответствующие меры, направленные на снижение вреда и ослабление симптомов. Медицинские работники должны быть проинформированы и обучены, с тем чтобы они знали методику и каналы передачи сообщений о НЛР. Настоящее практическое пособие нацелено на то, чтобы удовлетворить потребность в фармаконадзоре, что в течение слишком длительного времени оставалось вне поля зрения специалистов, занимающихся ТБ.

Основные идеи

- ▶ Нежелательные лекарственные реакции могут привести к тому, что больной прервет лечение в связи с туберкулезом до его завершения, тем самым способствуя распространению заболевания, неудачному исходу лечения, снижению качества жизни или наступлению смерти, хотя всего этого можно избежать.
- ▶ Фармаконадзор – это «наука и действия, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением нежелательных реакций или каких-либо других проблем, связанных с лекарственными средствами».
- ▶ Растущее применение сложных схем лечения при лекарственно-устойчивом ТБ во все мире, параллельное назначение антиретровирусной терапии пациентам с ВИЧ-ассоциированным ТБ и неизбежное появление на рынке новых классов противотуберкулезных лекарственных средств делают применение фармаконадзора еще более актуальным.
- ▶ Сигнал – это информация о возможной причинно-следственной связи между побочным явлением и лекарством, о которой ранее не было ничего известно или сведения были недостаточными. Обычно для появления сигнала требуется не просто единичное сообщение – что зависит от степени серьезности явления и от качества информации.
- ▶ Настоящее пособие предлагает практическому медицинскому работнику поэтапный подход для осуществления мероприятий по фармаконадзору как стандарта по уходу за больными ТБ. Оно включает полезную информацию о том, как регистрировать нежелательные явления и как оценивать причинно-следственную связь между нежелательным явлением и лекарственным средством.
- ▶ В настоящем пособии определены и описаны три метода фармаконадзора: спонтанные сообщения, целевые спонтанные сообщения (ЦСС) и когортный мониторинг (клинических) явлений (КМЯ). Первые два метода могут быть включены в национальные программы стандартного фармаконадзора и (или) контроля за ТБ. КМЯ представляет собой активную форму фармаконадзора, которая по своей структуре и управлению аналогична эпидемиологическому когортному исследованию.

А. Введение

Настоящее подробное пособие представляет поэтапный подход к проведению фармаконадзора за противотуберкулезными препаратами. Оно является источником практических рекомендаций для центров фармаконадзора (ЦФН) и медицинских специалистов, участвующих в реализации национальных программ по туберкулезу. Пользователи, не знакомые с принципами фармаконадзора, отсылаются к имеющимся публикациям ВОЗ, которые включают базовую информацию по этой теме. Перечень таких публикаций можно найти в приложении (см. Приложение 1, раздел Опубликованные ресурсы Всемирной организации здравоохранения), включающем соответствующие адреса в Интернете, откуда можно скачать необходимые публикации. Врачам-специалистам по ТБ, должностным лицам системы здравоохранения, специалистам по планированию, сотрудникам ЦФН, группам специалистов здравоохранения и другим работникам здравоохранения рекомендуется ознакомиться с такими публикациями, прежде чем заниматься вопросами фармаконадзора. Настоящее пособие по мониторингу противотуберкулезных лекарственных средств является третьим документом серии по вопросам фармаконадзора в программах здравоохранения. Ранее были опубликованы два документа:

- *A practical handbook on the pharmacovigilance of antimalarial medicines (Практическое руководство по фармаконадзору за антиретровирусными препаратами) (2008)*
- *A practical handbook on the pharmacovigilance of antiretroviral medicines (Практическое руководство по фармаконадзору за антиретровирусными препаратами) (2009)*

1. Фармаконадзор

Определение

Фармаконадзор – это наука и действия, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением нежелательных реакций или каких-либо других проблем, связанных с лекарственными средствами (ВОЗ).¹

Пояснение

Фармаконадзор является частью системы ухода и надзора за пациентом. Он направлен на получение наиболее оптимальных результатов лечения с помощью лекарственных препаратов. Никто не хочет причинить вред пациентам, но, к сожалению, любое лекарственное средство иногда может причинить вред по различным причинам. Хороший фармаконадзор позволяет установить риски за максимально короткий промежуток времени после поступления препарата в продажу, что помогает установить или обнару-

¹ www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigil/ (получено – январь 2012 г.).

жить факторы риска. Если такая информация становится известной, это дает возможность назначать препараты разумно с учетом имеющихся данных и тем самым предупредить развитие различных НЛР. В конечном итоге такая информация позволяет каждому пациенту получать оптимальное лечение с более низкими затратами для системы здравоохранения.

Организаторы программы мониторинга за безопасностью лекарственных средств, применяемых для лечения при туберкулезе, должны четко понимать вопросы, на которые они хотят дать ответ, прежде чем приступать к разработке своего плана. Только четкое понимание своих целей позволит разработать необходимый инструмент для сбора данных и составить аналитический план.

Приведенные ниже общие и конкретные цели отражают целевые задачи настоящего пособия и потенциальные результаты мониторинга, которые можно приоритизировать для определения целей и для выбора наиболее приемлемых методов надзора за безопасностью в программе.

2. Общие цели

Настоящее пособие направлено на улучшение ухода и повышение уровня безопасности пациентов в связи с применением лекарственных средств и любых медицинских и парамедицинских мер вмешательства благодаря сбору точной информации о воздействии препаратов и получению на ранней стадии данных о возможных проблемах, которые могут повлиять на успешное выполнение программы. Таким образом, это позволит назначать лекарственные средства безопасно, рационально и наиболее эффективно (экономически рационально).

3. Конкретные цели

Разделы настоящего пособия содержат информацию по следующим вопросам:

- быстрое обнаружение различных явлений, которые могут повлиять на приверженность лечению, и определение их частоты, а также идентификация факторов риска, которые делают такие явления более вероятными, с тем чтобы уменьшить частоту их возникновения;
- определение сигналов (т.е. возможных причинно-следственных связей между нежелательным явлением и лекарственным средством: см. Глоссарий) об НЛР, которые могут вызывать проблемы после внедрения нового препарата или комбинации препаратов;
- оценка сигналов для установления причинно-следственных связей, клинической значимости, частоты и распределения НЛР в конкретных группах населения;

- расчет частоты нежелательных явлений для:
 - измерения риска;
 - сравнения безопасности различных лекарственных средств и информированного выбора таких средств;
 - четкого определения факторов риска;
- внесение вклада в оценку пользы, вреда, эффективности и риска при назначении лекарственных средств с целью предупреждения вреда и обеспечения максимальной пользы;
- принятие соответствующих ответных мер или действий в связи с регистрацией и использованием лекарственных средств и (или) обучением и просвещением медработников и населения;
- измерение и оценка исхода реакции или предпринятых действий (напр., снижение риска, адекватное применение лекарственных средств или улучшение результатов лечения для пациентов, имеющих определенные НЛР);
- своевременная коммуникация с органами управления и населением и представление им рекомендаций; и
- обратная связь с клиническими работниками, которые предоставили информацию.

4. Центр фармаконадзора (ЦФН)

ЦФН в отдельно взятой стране отвечает за выполнение требований фармаконадзора за всеми лекарственными средствами. Он представляет собой центр экспертизы или центр знаний и научных данных для мониторинга и анализа НЛР, а также для использования анализируемой информации на благо пациентов. Национальные и региональные ЦФН должны создаваться по разрешению и с участием органов управления, отвечающих за регулирование лекарственных средств («регулирующих органов»). Такой центр может функционировать в самом регулирующем органе, в больнице, академическом учреждении или же в виде самостоятельного учреждения, например траста или фонда.

Глобальный фонд и минимальные требования к национальному центру фармаконадзора

В 2010 году ВОЗ, Глобальный фонд для борьбы со СПИДом, ТБ и малярией (ГФСТМ) и другие партнеры согласовали минимальные требования для всех национальных систем фармаконадзора:^a

1. Национальный центр фармаконадзора, имеющий назначенных сотрудников (как минимум одного штатного сотрудника), устойчивое базовое финансирование, четкие полномочия, четко определенные структуры и роли и сотрудничающий с Программой международного мониторинга лекарственных средств ВОЗ.
2. Наличие национальной системы спонтанных сообщений (см. ниже) и национальной формы индивидуальных сообщений о нежелательной реакции (ИСНР), т.е. формы сообщения о НЛР.
3. Национальная база данных или система сопоставления и управления сообщениями об НЛР.
4. Национальный консультативный комитет по НЛР или фармаконадзору, обеспечивающий техническую помощь для оценки причинно-следственных связей, оценки риска, управления рисками, расследования случаев заболевания и, при необходимости, кризисного управления, включая коммуникацию в кризисной ситуации.
5. Четкая стратегия для стандартной коммуникации и коммуникации в кризисной ситуации.

Страны, направляющие заявки на получение грантов для борьбы с ТБ, должны включать фармаконадзор в виде одного из основных компонентов своих программ по профилактике и лечению. Минимальные требования должны быть обязательными для стран, получающих гранты ГФСТМ на программы лечения при ВИЧ, туберкулезе и малярии.

В отсутствие функционирующего ЦФН Национальная программа по ТБ (НПТ) должна включать в свой бюджет финансирование для инициирования процесса создания ЦФН, который должен отвечать перечисленным выше минимальным условиям, или для расширения ресурсов, если созданный ЦФН не соответствует требованиям фармаконадзора за противотуберкулезными лекарственными средствами. Это будет являться законным и разумным требованием в отношении средств программы, поскольку фармаконадзор должен обеспечивать улучшение качества управления лечебным процессом, а также более приемлемое и безопасное лечение.

^a Совещание Всемирной организации здравоохранения и ГФСТМ для определения минимальных требований к фармаконадзору, Женева, Швейцария, 14-15 января 2010 года (www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/).

В. Каким должен быть подход к фармаконадзору?

Как в случае других разделов эпиднадзора, фармаконадзор включает три основных направления.

1. Спонтанные сообщения

Использование системы представления спонтанных (или добровольных) сообщений означает отсутствие других активных мер поиска нежелательных воздействий помимо мер, рекомендуемых медицинским работникам и другим лицам сообщать о проблемах, касающихся безопасности. Представление сообщений целиком зависит от инициативы и мотивации лиц, которые могут направлять сообщения. Это наиболее распространенная форма фармаконадзора, иногда называемая пассивной формой представления сообщений. В некоторых странах такая форма направления сообщений является обязательной. Клинических работников, фармацевтов и население необходимо обучать для того, чтобы они знали как, когда, что и куда сообщать.

2. Целевые спонтанные сообщения (ЦСС)

ЦСС являются вариантом системы представления спонтанных сообщений. Они нацелены на выявление НЛР среди четко определенной группы пациентов, получающих лечение. Медицинские работники, отвечающие за пациентов, должны понимать, что они обязаны сообщать о конкретных проблемах, касающихся безопасности. Использование ЦСС направлено на то, чтобы контроль за пациентами и сообщения об НЛР являлись обычным компонентом стандартного мониторинга за пациентами и чтобы обеспечить обязательный стандарт медицинской помощи. Такой целевой подход имеет те же цели и системы передачи информации, что и в системе представления спонтанных сообщений. Такая система представления сообщений не предусматривает активных мер для выявления конкретных синдромов. Таким образом, ее структура будет отличаться от когортного мониторинга клинических явлений (КМЯ), который описан ниже.

3. Активный надзор

Активный (или проактивный) надзор за безопасностью означает принятие активных мер для выявления нежелательных клинических явлений. Это обеспечивается за счет активного наблюдения после лечения, а сами явления могут выявляться путем прямого опроса пациентов или скрининга медицинских карточек пациентов. Для этого лучше использовать перспективный анализ. Иногда активный фармаконадзор описательно называют «преследованием по горячим следам». Самым широким методом является 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.

Критические этапы оценки причинно-следственных связей и определения сигналов применимы ко всем трем методам надзора и будут представлены подробно после рассмотрения отдельных методов (см. разделы G и I).

С. Спонтанные сообщения

1. Введение

Спонтанное сообщение представляет собой добровольное сообщение по инициативе медицинских работников или потребителей, которое содержит описание одной или нескольких НЛР, выявленных у пациента, получившего одно или несколько лекарственных средств, и которое не было получено в ходе исследования или иного организованного сбора данных.

2. Цели и методика

Следует отметить, что спонтанные сообщения – это сообщения о подозреваемых *нежелательных лекарственных реакциях*, а не о нежелательных лекарственных явлениях в целом (см. Глоссарий). В программах противотуберкулезного лечения это будет включать сообщение о любой возможной НЛР, всех подозреваемых серьезных реакциях и устойчивых НЛР, которые могут снизить уровень приверженности. Целью спонтанных сообщений является установление НЛР, ранее не наблюдавшихся в доклинических или клинических исследованиях, обеспечить лучшее понимание потенциальных рисков, включая реакции, обусловленные взаимодействием лекарственных средств или воздействием лекарств на определенные группы пациентов, а также создать основу для эффективного нормирования лекарственных средств, обучения и внесения соответствующих изменений в практику теми, кто назначает и потребляет лекарственные средства. Направление спонтанных сообщений является самым распространенным методом надзора во всем мире. Они играют важную роль, поскольку позволяют получить сигнал о безопасности лекарственных средств в течение всего срока их присутствия на рынке. Эта система является самой простой с точки зрения ее организации и самой дешевой с точки зрения управления. Тем не менее уровень применения такой системы в целом очень низкий, а составляемые сообщения могут сильно искажаться; кроме того, отсутствует база данных обо всех потребителях или информация о суммарном потреблении лекарственных средств. Эти проблемы не позволяют дать точную оценку риска и факторов риска или же сделать сравнение между лекарственными средствами. Был предложен новый термин, который должен заменить термин «спонтанные сообщения», а именно индивидуальные сообщения о нежелательной реакции (ИСНР). ИСНР играют важную роль в определении сигналов о риске после поступления лекарственного средства в продажу. Кроме того, ИСНР могут дать важную информацию о группах риска, факторах риска (в ограниченной степени) и клинических характеристиках известных серьезных НЛР. Представление спонтанных сообщений зависит от клинических и других медработников, которых необходимо обучать и побуждать к тому, чтобы они сообщали данные о подозреваемых НЛР среди пациентов, получающих противотуберкулезное лечение. Серьезным недостатком этого метода является сообщение неполной информации, в то же время систему сообщений можно усилить в определенных подразделениях,

напр., в больницах. Стандартной для всех стран формы сообщений ИСНР не существует, поскольку потребности стран могут быть различными и в процесс разработки страновых форм должны вовлекаться национальные сотрудники. Если национальная система фармаконадзора существует, в таком случае рекомендуется использовать имеющуюся форму сообщения (см. Приложение 2, где приводится пример национальной формы). Медработникам требуются рекомендации относительно выбора формы сообщения о подозреваемых НЛР. В большинстве случаев программы фармаконадзора предусматривают сообщение обо всех серьезных реакциях (см. Глоссарий), включая смерть и врожденные аномалии, а также обо всех подозреваемых реакциях на новые лекарственные средства. Необходимо оговорить конкретные требования к системе представления сообщений о подозреваемых НЛР на противотуберкулезное лечение, например:

- сообщения о реакциях, влияющих на приверженность;
- сообщения о реакциях, требующих госпитализации;
- сообщения о реакциях, представляющих особый интерес; и
- сообщения обо всех подозреваемых реакциях среди детей и женщин.

Руководители программ должны принимать решения о том, считать ли серьезными определенные другие обстоятельства, даже если они не приводят к госпитализации или смерти, однако могут требовать применения мер вмешательства для предупреждения серьезного исхода, например, судорог, лекарственной зависимости или токсикомании.

Все ИСНР вначале должны направляться в ЦФН в стране для оценки. Спонтанные сообщения о противотуберкулезных лекарственных средствах должны включаться в национальную программу фармаконадзора и рассматриваться как постоянный мониторинг, который применяется после завершения любых специальных исследований. Далее такие сообщения должны направляться ЦФН в Центр сотрудничества ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств (Центр мониторинга в Упсале (УМС)) для ввода в глобальную базу данных Vigibase, в которой используются системные методы для выявления сигналов о безопасности на основе ИСНР.

3. Минимальные требования к системе представления сообщений

Критерии ВОЗ

Согласно критериям ВОЗ, для того чтобы сообщение было принято, оно должно содержать следующую базовую информацию:

- указание на источник информации или лицо, направившее сообщение, которых можно идентифицировать;
- указание на пациента, которого можно идентифицировать;
- наименование подозреваемого препарата (препаратов);
- описание подозреваемой реакции (реакций).

Эта система зависит от данных, включаемых в стандартную форму сообщений. По этой причине лицо, направляющее сообщение, должно быть обученным, а система оповещения должна охватывать только клинический и диспансерный уровень системы здраво-

охранения. Лица, предоставляющие медицинскую помощь неформально, не могут выступать в качестве лиц, направляющих сообщения, поскольку они могут иметь разный уровень подготовленности, в то же время они должны играть важную роль в системе направления пациентов в медицинские учреждения, где могут составляться такие сообщения.

4. Как сообщать

Страны, имеющие ЦФН, разработали свои собственные формы сообщений; в настоящее время существует более 100 национальных версий таких документов. Для обеспечения эффективности такую форму необходимо составлять на местном языке (языках) и она должна иметь обозначения с указанием ответственных органов, напр., логотип, адрес и контактную информацию учреждения, составившего такую форму. Хорошим примером является форма, используемая в Гане (Приложение 2).

Формы должны быть простыми и удобными для заполнения. Они не должны включать слишком много информации, в частности информации, которую трудно искать и фиксировать или которая вряд ли будет использоваться. Формы должны включать достаточно места для описания подозреваемых реакций. Эти формы должны передаваться всем медицинским специалистам, включая специалистов, работающих в программах по контролю за ТБ, а также специалистов, имеющих частную практику. Обычным препятствием для представления информации об НЛР являются трудности в получении формы сообщений. Формы должны включать одну печатную страницу, легко складываться и иметь печать. Для удобства отправления почтой обратный адрес должен быть указан на внешней стороне, а почтовые услуги предоплачены. В каждой стране желательно иметь только одну форму сообщений, используемую для информирования обо всех лекарственных средствах, включая противотуберкулезные лекарственные средства. Сообщения следует отправлять в ЦФН. Если формы направлять в центр сложно с практической точки зрения, можно организовать центры сбора форм в других точках, например в определенных больницах или клинических учреждениях. Формы сообщений следует хранить в безопасном месте для обеспечения конфиденциальности.

Система передачи форм в центр должна быть максимально удобной. Если существуют другие методы, они могут оказаться предпочтительными для некоторых медицинских специалистов, однако в любом случае требуется абсолютная конфиденциальность. Медицинские учреждения и больницы, частные и государственные учреждения, программы общественного здравоохранения могут иметь различные предпочтения. Приемлемые методы передачи информации могут включать:

По телефону. Лицо, получающее информацию, должно иметь форму отчетности для регистрации данных и следить за тем, чтобы в них вносились все важные данные.

По факсу. Отправка сообщений по факсу эквивалентна отправке по почте, однако обеспечивает быструю передачу данных. Национальный ЦФН и основные участки мониторинга должны иметь факсимильные аппараты.

По электронной почте. Приемлемой формой информирования является отправление заполненной формы по электронной почте. Дополнительные данные можно получить в ходе последующего наблюдения. Формы отчетности можно направлять тем, кто соби-

рает информацию, в виде приложений электронной почты; после заполнения их можно передавать в ЦФН по электронной почте, по факсу или по почте.

По Интернету. ЦФН следует иметь собственный интернет-сайт, что позволяет скачивать или заполнять формы сообщений в режиме онлайн (ввод данных через сеть), если безопасность сайта гарантируется. Такой ввод данных может быть очень эффективным средством передачи информации в ЦФН. Основными требованиями являются наличие безопасного сайта и надежное подключение к Интернету.

5. О чем следует сообщать

Информация о пациенте

- Медицинский номер: национальный идентификатор (предпочтительно), номер больницы, клиники или программы.
- Имя/фамилия: в качестве точного идентификатора предпочтительно использовать полное имя/фамилию – для отслеживания и исключения дублирования. В некоторых системах юрисдикции допускается использовать только инициалы.
- Адрес: для отслеживания и точного установления личности. Формы могут быть различными в зависимости от местоположения.
- Пол.
- Дата рождения (предпочтительно) или возраст, если дата рождения неизвестна (при указании возраста следует добавлять слово «оценочный»).
- Вес и рост.

Важные медицинские данные о пациенте

Сюда можно включать информацию о патологии, которая касается ТБ или противотуберкулезного лечения. Эта информация может включать конечное заболевание (напр., легких, почек или печени), неполноценность питания и состояние здоровья в отношении ВИЧ/СПИДа.

Информация о лекарственных средствах

- Необходимо указать все лекарственные средства, которые пациент принимал до возникновения реакции. Все подозреваемые лекарственные средства можно отметить звездочкой.
- Название лекарственных средств: (фирменное или непатентованное название, предпочтительно фирменное наименование) и форма выпуска (напр., таблетки, сироп или инъекции). Фирменное название дает более широкую информацию. Для упрощения записи можно использовать стандартные сокращения для противотуберкулезных лекарственных средств. Рекомендации относительно оптимальной записи схем противотуберкулезного лечения должны включаться в стандартную операционную процедуру (СОП) заполнения форм отчетности.
- Способ назначения (напр., орально, ректально или в инъекциях).

- Показания для назначения.
- Дозировка: напр., для большинства лекарственных средств с фиксированной дозировкой рекомендуется указывать общую суточную дозировку. При противотуберкулезном лечении широко используются комбинированные препараты с фиксированной дозировкой, поэтому в СОП необходимо включать рекомендации о записи дозировки, включая коды для соответствующих возрастных групп. Важно максимально упростить систему записи без ущерба в отношении точности.
- Дата начала лечения.
- Дата окончания лечения.
- Длительность использования препарата, если даты начала и окончания не указаны.

Информация о реакциях

- Дата наступления реакции.
- Лица, направляющие сообщение, должны привести краткое клиническое описание. Их не следует просить указывать официальный термин (название реакции) в системе фармаконадзора.
- Результаты лабораторных тестов, если имеются, с указанием единиц измерения.
- Исход клинического явления: исчезло, исчезает, без изменения, ведет к потере трудоспособности, ухудшается, смерть (с указанием даты) или врожденная аномалия.¹
- Эффект повторного назначения лекарственного средства (см. Глоссарий).

Информация о сообщающем лице

Информация о сообщающем лице должна включать имя/фамилию, контактную информацию и профессию, напр., врач, медсестра, или указание на то, что это пациент. Эта информация должна оставаться конфиденциальной, в то же время она является важной, если понадобится установить контакт с сообщающим лицом для получения дополнительных сведений о заболевании.

Дата и место сообщения

6. Когда следует сообщать

Извещение необходимо составлять максимально быстро после установления реакции. Не следует дожидаться появления окончательных результатов и получения такой информации, как письма из больницы, поскольку о самом сообщении могут забыть. Такие дополнительные сведения могут быть направлены в НЛР позднее.

¹ Стандартные термины E2B, которых следует придерживаться (см. веб-сайт МКГ: www.ich.org).

7. Кто должен сообщать

Сообщать о реакциях могут представители государственного или частного сектора здравоохранения, например, врачи, фармацевты и медсестры. Такие сообщения также могут направлять специалисты здравоохранения, сотрудники медицинских лабораторий и отделений патологии, а также фармацевтических компаний. Такую информацию должны сообщать медицинские и патронажные работники (имеющие должный уровень подготовки), предпочтительно клиницисту, назначившему лечение, или непосредственно в ЦФН. Кроме того, такую информацию могут сообщать пациенты или их представители.

8. Сопровождение пациента

Если предоставленная информация является неполной, необходимо проводить дальнейшее наблюдение (сопровождение пациента) для уточнения всех данных о серьезных клинических явлениях. Это может потребовать участия медицинских специалистов, работающих в клинических условиях, которые обучены и назначены для выполнения такой работы. Иногда такая дополнительная информация необходима для полной оценки сообщений о несерьезных клинических явлениях. Запросы о предоставлении дополнительной информации должны быть минимально необходимыми, поскольку это может снижать заинтересованность в информировании о таких случаях. Примеры информации, получаемой при сопровождении пациента, могут включать предоставление важных недостающих данных, информации о конечном исходе, результатов повторного назначения лекарственных средств, результатов лабораторных тестов и результатов патологоанатомического исследования из медицинских учреждений, где проводится аутопсия.

9. Передача информации о результатах

Индивидуально, незамедлительно

Любое лицо, направляющее сообщение, должно как минимум получить подтверждение и выражение благодарности из ЦФН и дополнительные формы сообщений, что стимулирует участие в дальнейшей работе по информированию. Если позволяют ресурсы, ЦФН также должен предоставлять краткую информацию об отмеченной реакции, включая среди прочего следующее:

- число сообщений о реакции в базе данных центра;
- число сообщений о реакции в базе данных ВОЗ;
- информацию из литературы;
- значение реакции для лечения пациентов, имеющих ТБ;
- профиль безопасности или риск при дальнейшем назначении препарата пациенту;
- возможность предупреждения реакции у других пациентов благодаря указанию потенциальных факторов риска.

Соответствующие краткие отчеты или результаты анализа

В соответствии с согласованным графиком центр должен готовить краткий отчет о реакциях и (или) о профиле безопасности назначаемых противотуберкулезных лекарственных средств. Такие отчеты необходимо направлять в виде бюллетеней или информационных писем различным заинтересованным участникам, включая руководителей национальных программ. Для местных средств массовой информации необходимо готовить информационные сообщения об эффективности и безопасности в целом или об определенных отмеченных проблемах.

Регулярная передача сообщений в базу данных ВОЗ

Данные, содержащиеся в сообщениях, необходимо направлять для международного анализа в Центр сотрудничества ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств (Центр УМС; контактную информацию см. в Приложении 1), предпочтительно с использованием специального программного пакета VigiFlow, как описано выше.

10. Ввод данных

Центр УМС может предоставить ЦФН доступ к VigiFlow, сетевому инструменту, который обеспечивает выполнение требований к вводу, хранению и анализу данных в ходе действий по фармаконадзору. Пакет VigiFlow не требует специальной поддержки или обслуживания. Он обеспечивает онлайн-национальную базу данных для ЦФН. Эта база данных архивируется автоматически. Вводимые данные являются конфиденциальными. Национальные данные принадлежат национальному ЦФН, который имеет к ним доступ и право пользования данными. VigiFlow представляет собой систему для стандартизированного ввода данных из сообщений, а также для поиска данных. Этот пакет имеет встроенную программу исключения ошибок. Он обеспечивает прямой доступ к новейшей терминологии: словарю лекарственных средств ВОЗ (СЛС), медицинскому словарю MedDRA и терминологическому словарю нежелательных реакций ВОЗ (WHO-ART). Стандартизированные данные на выходе могут быть использованы для составления суммарных таблиц и проведения стандартного статистического анализа различного типа. Эти данные могут быть экспортированы в местную страновую базу данных (напр., Excel) для проведения специализированного поиска и обеспечения местных аналитических требований. Составленные отчеты о реакциях также можно легко экспортировать в базу данных ВОЗ (VigiBase). ЦФН принимает решение о том, какие данные можно переносить в международную базу данных ВОЗ и когда это следует делать.

D. Целевые спонтанные сообщения (ЦСС)

1. Введение

Передача целевых спонтанных сообщений (ЦСС) представляют собой методику, основанную на принципах представления спонтанных сообщений (см. выше) и принципах КМЯ (см. ниже). Медицинские специалисты, отвечающие за четко определенную группу пациентов (напр., пациентов, получающих лечение в связи с лекарственно-устойчивым ТБ), должны хорошо понимать, что они обязаны сообщать о конкретных проблемах, которые, как считается, могут быть связаны с профилем безопасности лекарственных средств. Использование ЦСС обеспечивает всеобъемлющий метод мониторинга, который является экономически доступным, практически реальным и устойчивым в условиях ограниченных финансовых и кадровых ресурсов и будет способствовать применению фармаконадзора как наиболее оптимальной практики, направленной на улучшение качества медицинской помощи.

2. Цели и методика

ЦСС можно адаптировать либо для измерения всех нежелательных реакций в определенной группе населения, либо для измерения только конкретных реакций, вызывающих особую озабоченность. Этот метод может быть особенно приемлемым для ведения больных ТБ. В течение многих лет национальные программы по туберкулезу использовались для мониторинга конечных результатов лечения больных ТБ в четко очерченных группах, называемых «когортами», определяемых во времени (напр., за календарный квартал или год). Мониторинг НЛР можно интегрировать как стандарт лечения и ухода, который будет дополнять стандартную практику мониторинга успешного лечения, смертельного исхода, отрыва от лечения или неудачного лечения в когорте.

Одно из преимуществ мониторинга для безопасности в когорте лечения заключается в том, что нам известны число и профиль пациентов, получающих лечение. Для точного измерения бремени проблем, связанных с лекарственными средствами, необходимо обеспечить максимальную полноту учета и отчетности о наблюдаемых явлениях. Для достижения целей ЦСС требуются следующие шаги:

- Мониторинг предполагаемых проблем, связанных с лекарственными средствами, должен являться частью обычного ухода за пациентами. При каждом посещении ответственный медицинский специалист обязан проводить работу для установления всех возможных НЛР. Во время исследования состояния пациента необходимо всегда учитывать возможность появления проблем, связанных с лекарственными средствами.
- При появлении подозрения о наличии причинно-следственной связи между лекарственным лечением и клиническим явлением необходимо заполнить форму сообще-

ния о НЛР (наподобие формы, приведенной в Приложении 2), в зависимости от согласованного протокола об информировании.

- Все медицинские специалисты, участвующие в оказании медицинской помощи пациенту, должны хорошо понимать, что при каждой встрече им следует задавать пациенту вопросы о возможных нежелательных реакциях и расследовать причины их появления.
- Формы и пути передачи информации те же, что и в случае спонтанных сообщений, в то же время такие формы должны соответствовать конкретным инструкциям (определениям случаев и письменным процедурам) о том, когда заполнять эти формы и как указывать названия лекарственных средств и НЛР.
- Система представления сообщений может быть нацелена в первую очередь на серьезные НЛР (см. Глоссарий), а не на информирование обо всех подозреваемых реакциях. Система ЦСС может быть адаптирована с учетом конкретной проблемы безопасности. Если интересует общее бремя проблем, связанных с лекарственными средствами в определенной группе пациентов, медицинских специалистов следует проинструктировать, с тем чтобы они сообщали обо всех предполагаемых проблемах, связанных с лекарственными средствами. Однако если важным является вопрос о частоте возникновения конкретной проблемы, связанной с лечением, напр., нарушение зрения, инструкции для медицинских специалистов могут включать определение медицинского случая для отчетности.
- Эта система представления сообщений будет использоваться в течение всего периода противотуберкулезного лечения, для больного ТБ обычно от 6 месяцев до 2 лет.
- В отличие от КМЯ (раздел Е), здесь нет никаких исходных измерений или активного наблюдения за членами когорты, т.е. требуется меньше ресурсов.
- Число больных ТБ в «когорте» лечения, в отношении которых проведено расследование, будет представлять собой знаменатель для расчета простой частоты НЛР.
- Стандартная медицинская карта больного должна включать вопрос «Подозреваемая нежелательная лекарственная реакция? ДА или НЕТ», указывая на то, что возможность реакции всегда учитывалась. Степень регистрации такой информации также будет указывать на то, являлся ли мониторинг ЦФН составляющей частью нормальной практики. Если мониторинг безопасности каждого пациента действительно является составной частью наилучшей практики и информация о том, была ли у пациента предполагаемая проблема или нет, является полной, в таком случае расчетная частота реакции может быть близкой к реальной частоте.
- Система ЦСС дает возможность для мониторинга за каждым отдельно взятым пациентом, получающим лечение, в рамках лечения и ухода. В то же время реализация такой возможности будет зависеть от желания медицинских работников участвовать в таком мониторинге и информировать о своих наблюдениях. Таким образом, ЦСС будет зависеть от личного желания. Для надзора за НЛР, связанными с новыми противотуберкулезными лекарственными средствами, которые, как ожидается, появятся на рынке в ближайшие годы, КМЯ является предпочтительным по сравнению с ЦСС.

Е. Когортный мониторинг клинических явлений

1. Введение

КМЯ представляет собой перспективное когортное исследование (по данным наблюдений) нежелательных клинических явлений, связанных с одним или несколькими лекарственными средствами. Нежелательное явление – любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья субъекта, которому назначался лекарственный препарат, независимо от причинно-следственной связи с его применением. Такую методику иногда называют контролем за безопасностью назначаемых препаратов (КНП), хотя этот термин неприемлем в случае, когда индивидуальное назначение с последующим отпуском препарата фармацевтами не является частью процесса снабжения пациентов лекарственными средствами. В большинстве стран с ограниченными ресурсами лечение при ТБ и других важных заболеваниях осуществляется не на основе выдачи рецептов. 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.¹ 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.

Мониторинг явлений

Клиническое явление – любое изменение клинического состояния пациента, развившееся после начала лечения мониторируемым лекарственным средством вне зависимости от степени тяжести или серьезности данного изменения, а также оценки наличия причинно-следственной связи. Благоприятные изменения состояния пациента могут регистрироваться как проявление непреднамеренного терапевтического действия. 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.

2. Цели и методика

- Цели системы представления спонтанных сообщений (см. раздел С.2) также являются целями КМЯ. Они предусматривают:
- Характеристику известных НЛР.

¹ См. КМЯ в работе Mann R, Andrews E, eds. Pharmacovigilance, 2nd ed. Chichester, John Wiley, 2007.

- Максимально раннее подтверждение новых НЛР, включая взаимодействие с другими лекарственными средствами, вспомогательными и альтернативными лекарственными средствами, продуктами питания и сопутствующими заболеваниями.
- Установление неэффективности препаратов, что может быть обусловлено:
 - неправильным приемом препаратов;
 - плохими условиями хранения;
 - плохим качеством препаратов;
 - использованием фальсифицированных препаратов; или
 - взаимодействием.
- Измерение риска (частоты возникновения), в том числе сравнительного риска при назначении различных схем противотуберкулезного лечения или отдельных лекарственных средств.
- Определение факторов риска возникновения важных реакций для применения необходимых мер управления рисками и минимизации риска причинения вреда.
- Оценку безопасности в период беременности и кормления грудью.
- Получение подтвержденных данных для:
 - эффективного предупреждения риска и управления рисками;
 - более безопасного применения противотуберкулезного лечения;
 - сравнения пользы и вреда различных схем лечения или препаратов;
 - принятия регуляторных мер на основе подтвержденных данных.
- Составление потенциальных когорт для проведения новых исследований профиля безопасности, если это потребуется в будущем. Это может включать:
 - исследование методом случай-контроль с использованием вложенной выборки для определения факторов риска (напр. генетического полиморфизма) в отношении определенных НЛР;
 - изучение долгосрочных результатов или получение более подробной информации об определенных явлениях;
 - наблюдение за подгруппами, представляющими определенный интерес; и
 - определение (измерение) изменений в практике применения или назначения лекарственных средств.

Выбор лекарственных средств для мониторинга

Цель заключается в том, чтобы проводить мониторинг каждой схемы противотуберкулезного лечения (комбинированного противотуберкулезного лечения), используемой для профилактики и лечения ТБ, как некоего единства лечения (лечения как единого целого). В то же время важные реакции необходимо увязать с определенными лекарственными средствами. Для этого можно выполнить соответствующий анализ в последующем.

Внесение изменений в отдельные лекарственные средства в любой схеме лечения создаст новое единство лечения.

Основополагающие процессы

- Для каждой схемы лечения создается когорта пациентов.
- Регистрируются нежелательные явления для пациентов в когорте (когортах).
- Идентификационный номер пациента и демографические данные, а также данные о лекарственных средствах, явлениях и другая релевантная информация записываются в анкетах: *форма начала лечения* и *форма анализа лечения*.

Сроки программы мониторинга

Для большинства лекарственных средств сроки мониторинга ограничены. Они зависят от длительности лечения, которое необходимо отслеживать у отдельных пациентов, и от того, сколько времени потребуется для составления необходимой по размеру когорты. Мониторинг за пациентами при противотуберкулезном лечении проводится в течение периода, который считается необходимым для установления краткосрочного и долгосрочного воздействия (напр., в случае лекарственно-устойчивого ТБ это может составлять 3-4 года). Включение субъектов в программу будет продолжаться, пока не будет набрана целевая когортная группа (см. раздел E.4).

Длительность лечения больных ТБ обычно составляет от 6 месяцев до 2 лет. Этот период может быть продлен, если потребуются изменения в схеме лечения вследствие множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). Мониторинг за пациентами должен проводиться в течение всего срока лечения. Для пациентов, имеющих признаки потенциально серьезных реакций, таких как нефротоксичность или тиреоидная токсичность, мониторинг может быть продолжен после прекращения лечения для оценки долгосрочных результатов воздействия таких проблем. Для отдельных пациентов с ВИЧ-ассоциированным ТБ лечение проводится в течение всей жизни. Было установлено, что тяжелая форма токсичности может развиваться после длительного воздействия антиретровирусной терапии (АРВ) в течение нескольких лет. Важно понимать естественный ход развития тяжелой токсичности и принимать необходимые меры, по крайней мере в определенных подгруппах когорты, которым грозит риск.

Если определенные подгруппы представляют особый интерес, напр., беременные женщины или дети, или если требуется дополнительная информация о типе явления, вызывающего особое беспокойство, в таком случае программа может быть более длительной по времени, с тем чтобы получить достаточное число участников для оценки таких подгрупп на удовлетворительном уровне статистической значимости.

Одним из практических подходов является проведение анализа данных с регулярными промежутками (напр., через 3 месяца). При этом можно заметить тенденции, указывающие на то, что программа мониторинга должна быть продлена.

Единый мониторинг лечения при двух заболеваниях

Учитывая, что в определенной группе населения два заболевания, ТБ и ВИЧ/СПИД, часто наблюдаются одновременно, иногда программы КМЯ могут осуществляться параллельно. Это даст возможность для совместного использования ресурсов и повышения эффективности затрат для обеих программ. Если в местных условиях это дает преимущества с точки зрения логистики, можно использовать одни и те же анкеты, адаптированные с учетом потребностей обеих программ лечения.

3. Практическая реализация

Контекст

Примерами методики КМЯ, основанной на данных о назначении препаратов, являются Программа мониторинга лекарственных средств (ИММР) в Новой Зеландии и программа контроля за безопасностью назначаемых препаратов (КНП) Исследовательского учреждения по безопасности лекарственных средств (Drug Safety Research Unit) в Англии. Методика КМЯ была использована в программе Детского фонда Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ) в трех странах Африки и в настоящее время используется в программах по малярии в Зимбабве, Нигерии и Объединенной Республике Танзания. Аналогичная методика используется в Китайской Народной Республике для мониторинга за противозачаточными средствами и включает мониторинг в сельских районах.

Решение об осуществлении программы КМЯ принимается ЦФН, регуляторным органом или на министерском уровне, или же может быть инициировано Программой и ТБ. Такое решение должно включать выделение соответствующего бюджета. Мероприятия КМЯ должны осуществляться специальным подразделением ЦФН. Предлагаемая структура программы КМЯ описана в разделе М.3. Такая структура будет более понятной после описания конкретных мероприятий. Если целью является успешное проведение исследования в рамках КМЯ, это требует четкого выполнения действий по реализации. Для обеспечения успеха потребуется:

- Назначение руководителя в качестве администратора подразделения по КМЯ. Этот административный руководитель будет заниматься кадровыми вопросами, подбором офисного помещения, а также будет отвечать за управление финансами, консультируя при этом с руководителем ЦФН. Он должен обеспечить дух коллективизма в работе, а также разумно использовать конкретные сильные стороны каждого работника, несмотря на то что члены команды будут иметь свои функции.
- Реализация первоначальной пилотной программы. Правильный выбор участков для мониторинга, включая обученный персонал и адекватные ресурсы для КМЯ.

Адвокация

(Более подробную информацию по вопросам коммуникации см. также в разделе М.4.)

Используя наиболее приемлемые средства, необходимо проинформировать всех заинтересованных участников о потребностях в мониторинге, об используемых методах, которые могут касаться конкретных участников, о значении мониторинга безопасности и преимуществах КМЯ, о вкладе мониторинга в охрану здоровья населения (повышение уровня пользы и снижение уровня риска); о возможностях повышения эффективности программ здравоохранения; о возможностях уменьшения расходов на охрану здоровья для населения и правительства; а также о возможном вкладе программ КМЯ в получение знаний о противотуберкулезных препаратах и их безопасности в конкретной стране и на международном уровне.

4. Создание когорты (когорт)

4.1 Число пациентов

Обычно для КМЯ рекомендуется когорта, включающая 10 000 пациентов. Это обеспечивает 95%-ную вероятность выявления конкретного явления с частотой возникновения 1:3000 (необычное или редкое). Обычно для того чтобы обратить внимание на сигнал или помочь в оценке проблемы требуется несколько явлений. Когорта, включающая 3000 пациентов, обеспечивает вероятность выявления отдельного явления с частотой возникновения 1:1000 на уровне 95% (см. Приложение 3). Для значимой оценки необходимо выявить как минимум три явления. Следовательно, цель должна быть более высокой – 10 000 пациентов. В то же время выявление одного серьезного явления может иметь клиническое значение. Если проводится сравнительное исследование, потребуется большее число пациентов, если исходная частота возникновения определенного явления в сообществе будет высокой (как в случае диареи) и целью является выявление статистически значимых различий между сравнительными случаями (компараторами). Возможно, потребуется большее число пациентов

- для установления различий между пациентами, получающими определенные лекарственные средства (напр., АРВ), и другими пациентами; и
- для установления различий между пациентами, имеющими и не имеющими других проблем со здоровьем, напр., неполноценное питание.

Учитывая приведенные выше факторы, а также зачастую сложные проблемы, связанные с клиническим уходом за больными ТБ, некоторые из которых могут иметь, например, ВИЧ/СПИД, желательно стремиться к тому, чтобы когорта включала 15 000–20 000 пациентов.

Существуют программные пакеты, которые можно использовать для расчета размера выборки, а также для статистического анализа. Пакет CDC Epi Info™, который можно скачать бесплатно (www.cdc.gov/epiinfo), включает калькулятор размера выборки (“StatCalc”) и другие функции для статистического анализа.

4.2 Отбор пациентов

4.2.1 Логистика

Необходимо принять решение о том, где выбирать пациентов для программы и где проводить мониторинг:

- Пациентов можно выбирать во всех медицинских учреждениях, участвующих в противотуберкулезном лечении.
- Пациентов можно выбирать в определенных медицинских учреждениях, репрезентативных для всей страны, которые являются *участками для мониторинга*.
- С практической точки зрения участки для мониторинга можно выбирать там, где имеется хорошая инфраструктура, условия и системы учета (ведения документации).

4.2.2 Начало мониторинга

Мониторинг пациентов необходимо начинать с момента начала лечения. Субъектами могут быть пациенты, для которых была изменена схема лекарственного лечения.

Нельзя включать пациентов, которые уже получили какую-то часть устойчивого курса лечения, поскольку это может внести систематическую ошибку или внешние факторы в анализ.

4.2.3 Подгруппы, представляющие интерес

Дети: Для определения любых рисков или факторов риска, специфических для детей, потребуется мониторинг за всей группой потребителей, с тем чтобы провести сравнение между детьми и взрослыми в когорте.

Пациенты, имеющие ВИЧ/СПИД или другое специфическое сочетанное заболевание: Для определения любых факторов риска, специфических для пациентов, имеющих ВИЧ/СПИД или другое специфическое сочетанное заболевание, потребуется мониторинг за всей группой потребителей, с тем чтобы провести сравнение с членами когорты, у которых нет ВИЧ/СПИДа или другого заболевания, представляющего интерес.

Беременность: Если единственным интересом при проведении мониторинга является исход для беременных женщин, в таком случае пациентов можно выбирать только среди женщин детородного возраста.

4.3 Идентификация пациентов

Очень важно обеспечить точную идентификацию пациентов. Неточная идентификация приведет к двойному вводу в базу данных и, следовательно, к завышению числа субъектов в когорте и неточной статистике и к трудностям в ходе последующего наблюдения.

4.4 Другие необходимые данные о пациентах

- Дата рождения (предпочтительно) или возраст на момент получения лечения.
- Пол.
- Вес и рост для расчета индекса массы тела (ИМТ).
- Клинический идентификационный номер файла или карты пациента.

4.5 Исходные данные

- История значимых заболеваний (напр., заболеваний печени или почек).
- Другое медицинское состояние на момент лечения (напр., анемия, ВИЧ/СПИД).

4.6 Контрольные и сравнительные случаи

4.6.1 Сравнительные когорты

Программа КНП, включающая две (или более) схемы противотуберкулезного лечения, назначаемого пациентам из одной группы, и учитывающая смену препаратов, позволяет получить полезное сравнение между назначаемыми лекарственными средствами. Сравнение можно проводить между двумя схемами лечения в двух группах из одной популяции за один и тот же период или между последовательными схемами лечения у одних и тех же пациентов, которым поменяли препараты или схемы лечения. Поскольку пациенты в различных когортах не являются строго контрольными случа-

ями, сравнение необходимо проводить осторожно, учитывая вероятное присутствие внешних факторов.

4.6.2 Сравнительный период до лечения

Важно иметь возможность для дифференциации между исходной заболеваемостью в когорте и НЛР, которые могут быть обусловлены лечением. По этой причине все касающиеся здоровья клинические явления (в том числе обусловленные ТБ), которые имели место в предыдущем месяце, рекомендуется записывать как «контрольные» явления. Если посещение пациента проводится с целью его оценки для назначения лечения, пациенту необходимо дать тетрадь для регистрации любых явлений за период, предшествующий началу лечения.

5. Получение данных

5.1 Данные о приеме противотуберкулезных препаратов

В анкету должны записываться следующие данные, которые затем вносятся в базу данных.

5.1.1 Данные о лечении

- Название каждого лекарственного средства (предпочтительно фирменное название). Для каждого лекарственного средства следует использовать стандартные сокращения, напр., Н для изониазида и Е для этамбутола. Также следует записывать фирменное название и номер партии, если указаны (см. Приложение А, таблицу 4.1).
- Для быстрого заполнения анкет КМЯ можно записывать стандартные сокращения для схем лечения; напр., HRZE в интенсивной фазе или HR в фазе продолжения (см. Приложение А, таблицу 4.2).
- Общую суточную дозу следует записывать для каждого лекарственного средства или если записывается только схема лечения. Следует записывать использование комбинированных препаратов с фиксированной дозировкой (КФД).
- Дата начала лечения для каждого лекарственного средства или схемы.
- Дата отмены или прекращения приема любого лекарственного средства или схемы лечения.

В случае временного прекращения приема какого-либо или всех лекарственных средств следует записывать дату прекращения и дату возобновления приема препаратов.

5.1.2 Данные о приверженности лечению

- Записывать данные о приверженности (принято > 80% доз или ≤ 80% доз).

5.1.3 Причины прекращения противотуберкулезного лечения

Причины прекращения противотуберкулезного лечения кодируются следующим образом: 1 – нежелательное явление; 2 – плохая приверженность; 3 – курс завершен; 4 – плановое прерывание; 5 – плановое изменение лекарственной схемы; 6 – больше не требу-

ется; 7 – неудачное лечение; 8 – беременность; 9 – лекарственные средства отсутствуют; 10 – стоимость; 11 – решение пациента; 12 – пациент умер; 13 – утрачен контроль за пациентом; 14 – другое (указать).

5.1.4 Эффективность

- Состояние пациента улучшилось, как ожидалось? Да или Нет.
- Если состояние пациента не улучшилось, как ожидалось, записать комментарий.

5.2 Параллельно назначаемые лекарственные средства

Необходимо перечислить все лекарственные средства, принимаемые в течение короткого или длительного времени в ходе противотуберкулезного лечения, в том числе вакцины. Стандартные сокращения для АРВ, которые иногда назначаются параллельно, можно найти в документе *A practical handbook on the pharmacovigilance of antimalarial medicines (Практическое руководство по фармаконадзору за антипротозойными препаратами)* (с. 97-98 на сайте apps.who.int/medicinedocs/documents/s16882e/s16882e.pdf).

Для каждого параллельно назначаемого лекарственного средства необходимо записывать:

- название лекарственного средства;
- любое традиционное лекарственное средство (средства) (Да или Нет);
- показание для применения;
- дозу и частоту приема;
- дату начала приема; если лекарственное средство принимается длительное время и точная дата неизвестна, записать «длительное время»;
- дату прекращения приема (если прием не прекращен, записать «продолжает»).

Следует отметить, принимались или не принимались традиционные лекарственные средства, поскольку многие пациенты могут не знать названия традиционного лекарственного средства, которое они принимали. Многие такие лекарственные средства включают ряд неточно сформулированных ингредиентов, причем различного качества и количества, а для обозначения самых различных препаратов может использоваться схожее название. Если анализ результатов не указал на какое-либо важное явление, связанное с использованием традиционного лекарственного средства, в таком случае для уточнения проблемы потребуется специальное исследование. Однако если сотрудники программы КМЯ и клинические работники считают, что пациенты должны знать о традиционных лекарственных средствах, которые хорошо известны и часто применяются, их можно записать. Это придаст некоторую степень конкретности, однако решение о такой записи должно приниматься на местах.

Вакцины следует записывать как параллельно назначаемые лекарственные средства, поскольку они могут иметь нежелательное взаимодействие с лекарственными средствами. Кроме того, следует отметить, что реакция на вакцины у пациентов с подавленным иммунитетом, имеющим ВИЧ/СПИД или другие тяжелые заболевания, может быть непредсказуемой.

5.3 Принципы сообщения о явлениях

В последние десятилетия хорошо задокументированы различные НЛР на противотуберкулезное лекарственное лечение (Приложение 5). В то время как они хорошо известны многим клиническим работникам, необходимо подчеркнуть, что следует записывать все нежелательные явления, а не только подозреваемые НЛР. Клинические работники или те, кто вносит записи, не должны высказывать своего суждения о причинно-следственных связях. Такие явления необходимо вносить в *форму начала лечения* и в *форму анализа лечения* (Приложения 6 и 7). При этом следует использовать обычные клинические термины или описания и не пытаться использовать официальную терминологию о нежелательных явлениях или реакциях (см. раздел Е.9). Затем такие термины вводятся в базу данных в соответствии с их определениями. Любое иное использование одного и того же термина, не классифицируемого как «определен», будет вноситься с примечанием «не определен».

5.3.1 Нежелательные явления

Клиническим работникам или тем, кто вносит записи в форму КМЯ, рекомендуется записывать явления, а не подозреваемые реакции, поскольку всегда имеются непредвиденные или нераспознанные НЛР. Если сообщаются только подозреваемые реакции, та часть реакций, которые являются неожиданными либо нераспознанными, вероятнее всего, не будут выявлены и сообщены.

5.3.2 Клинические явления

Необходимо фиксировать все клинические явления, развивающиеся у каждого из пациентов. К их числу относится также непреднамеренное улучшение течения сопутствующей патологии (благоприятные явления), а также нежелательные явления.

5.3.3 Сравнительный период до лечения

Необходимо записать все явления, имевшие место в период до лечения. Если пациенты вели дневник явлений в связи с их здоровьем до начала противотуберкулезного лечения, такие явления необходимо записать. В некоторых программах здравоохранения пациентам выдают тетради для записи всех явлений в связи с их здоровьем с указанием даты, а также просят записывать такие явления в конце каждого дня. Если дневники пациентами не ведутся, такую информацию о последних медицинских явлениях следует записать со слов пациента, или же, если пациент посещал клинику в связи с определенным явлением (явлениями) (напр., малярия), можно использовать записи из клиники. Такие контрольные явления должны записываться в *форму начала лечения*. Длительность сравнительного периода должна определяться клиническими работниками. Если имеются хорошие клинические записи и пациенты способны вести дневники здоровья, в таком случае желательно, чтобы период составлял один месяц или более.

5.3.4 Анализ лечения

Во время последующих посещений любые новые явления или данные об ухудшении предыдущего состояния за период после начала лечения следует записывать в форму анализа лечения.

5.4 Виды явлений

Медицинским специалистам или тем, кто вносит записи в документы СЕР, следует рекомендовать записывать следующие виды явлений:

- все **новые** явления, даже незначительные;
- **изменение** состояния, которое было ранее;
- аномальные **изменения** результатов лабораторных тестов по сравнению с предыдущим осмотром;
- отсутствие **эффективности**;
- **госпитализация** или продление срока госпитализации с указанием даты и причины;
- первое наблюдение **беременности** любого срока;
- грудное вскармливание ребенка матерью, получающей противотуберкулезное лечение (**воздействие через грудное вскармливание**);
- **травмы (несчастные случаи)**;
- все случаи **смерти** с указанием даты и причины;
- возможные случаи **взаимодействия**:
 - Включить фармацевтические препараты и традиционные лекарственные средства.
 - Не забыть гормональные противозачаточные средства и алкоголь.
 - Учитывать возможное взаимодействие между продуктами питания и лекарственными средствами.

5.5 Регистрация данных о явлениях

Обычно требуется простое описание всех явлений. Такое описание явлений в последующем проверяется клиническим аналитиком с использованием стандартной терминологии для описания нежелательных явлений. Клиническому работнику не нужно знать стандартную терминологию или делать на нее ссылку.

5.6 Формы сообщений (анкеты)

Для текущего мониторинга используются две анкеты (Приложения 6 и 7). *Форма начала лечения* (Приложение 6) служит для записи данных о пациенте, о его состоянии в прошлом, имеющем значение, о любом текущем лечении и назначенном противотуберкулезном лечении, о сопутствующих заболеваниях, лабораторных результатах и о любых явлениях, которые имели место в течение контрольного периода до начала лечения.

Форма анализа лечения (Приложение 7) служит для записи любых явлений, которые имели место или по-прежнему присутствуют по сравнению с предыдущим анализом. При каждом последующем контрольном посещении необходимо заполнить новую анкету с результатами контрольного посещения. Устойчивое явление можно записать в несколько анкет, однако при анализе оно не может учитываться дважды, за исключением случаев, когда оно исчезло, а затем повторилось позднее (напр., реци-

див ТБ). Повторная запись такого явления позволяет вносить информацию об исходе в базу данных. Если во время последующего контрольного посещения женщина сообщает о своей беременности, эту информацию можно записать в форму контрольного посещения.

Анкеты могут быть адаптированы для местных условий, в частности они должны иметь соответствующий логотип и составляться на местном языке. Несмотря на то что формат анкет можно адаптировать с учетом местных предпочтений, поля для записи данных должны оставаться неизменными. Это позволит агрегировать данные по регионам или странам для достоверного сравнения. Международное агрегирование данных также позволит выполнить более точный статистический анализ, используя большие массивы данных для объединенных когорт.

5.7 Запись данных

Противотуберкулезные клиники и другие медицинские учреждения, занимающиеся лечением больных ТБ, зачастую ощущают нехватку средств и перегружены работой. По этой причине критически важно исключить дополнительную нагрузку на клинических и других медработников в клиниках. Для этого можно использовать данные, которые обеспечат:

- выявление факторов риска развития тяжелых реакций. Это позволит лучше подбирать лекарственные средства для отдельных пациентов и избежать тяжелых НЛР, требующих больших затрат;
- раннее выявление ранее неподтвержденных НЛР, что позволит проводить профилактическую работу для минимизации последствий таких проблем среди данной группы пациентов и неблагоприятной огласки, которая может последовать в случае позднего подтверждения реакции;
- измерение сравнительной безопасности различных лекарственных средств и схем лечения.

5.7.1 Планирование

- Администраторы и руководители программ должны понимать такие преимущества и обеспечивать средства для проведения адекватного фармаконадзора.
- КМЯ позволяет получать необходимые данные лучше, чем система представления спонтанных сообщений, причем относительно быстрее.

5.7.2 Запись данных

При использовании КМЯ данные обычно записываются из документов после каждого посещения пациента. Если клиники имеют адекватную систему для записи явлений, это можно делать по результатам мониторинга противотуберкулезного лечения. Для этого может потребоваться запись типов явлений, которые обычно не регистрируются (см. требования к записи явлений в разделе Е.1). Клинических сотрудников необходимо обучать тому, как вести такую более сложную систему учета (записи), и, кроме того, они должны понимать, что этот процесс выходит за рамки рекомендаций, которые часто включаются в руководящие документы, и записывали только минимальный объем важных данных. Необходимо записывать данные обо всех явлениях.

- Запись данных из дневника пациента необходимо делать в присутствии пациента. Это также дает возможность для уточнения значения каждой записи.
- Запись данных из имеющихся документов необходимо делать сразу же после консультирования пациента.
- Запись данных должен делать медицинский специалист, знающий клиническую терминологию (напр., медсестра), причем такой специалист должен быть обучен и нанят для выполнения такой работы (его должность называется «регистратор данных»).
- На участках, где имеется компьютерная система учета данных, данные можно записывать или извлекать в электронном формате. Настоятельно рекомендуются цифровые системы учета данных, поскольку они облегчают хранение и доступ.

Если клинические записи являются неадекватными для извлечения необходимых данных, местный рабочий процесс можно адаптировать, с тем чтобы клинические работники не выполняли экстенсивную работу по записи данных, и (или) можно оказывать поддержку с учетом местных условий. Все это необходимо делать, консультируясь с клиническими работниками. Некоторые возможности включают:

- запись неклинических данных (напр., идентификационного номера пациента и демографических данных) вспомогательным персоналом, в то время как клинические данные записываются клиническими работниками;
- запись неклинических данных вспомогательным персоналом и запись клинических данных, получаемых устно от клинического работника во время консультаций, обученным регистратором данных;
- запись всех данных о лекарственных средствах фармацевтом или его помощником;
- опрос пациентов обученным вспомогательным работником во время ожидания приема у клинического работника. Для этого можно разработать стандартные перечни контрольных вопросов, с тем чтобы те, кто проводит интервью, не упустили важных вопросов.

Если рабочая нагрузка в клинике не позволяет справиться с ведением текущих записей, в таком случае мониторинг можно рекомендовать только в определенные часы работы клиники, напр., каждое утро или в специальные дни недели, по вторникам и по четвергам, или для первых 20 пациентов ежедневно.

5.7.3 Анкеты для сбора данных

Необходимо рассмотреть возможность для распечатывания анкет в виде блока листов самокопирующей бумаги, учитывая следующее:

- Для двух анкет потребуются отдельные блоки листов.
- Желательно, чтобы блоки листов имели цветное кодирование.
- Формы должны быть максимально привлекательными и профессиональными. Это говорит о том, что система организована профессионально и способствует выполнению требований программы.

- После заполнения форм в клинике верхняя форма должна быть направлена координатором КМЯ в клинику в ЦФН для обработки данных, а копия-дубликат должна оставаться в медицинском учреждении в карточке больного, если это возможно, или в другом оговоренном месте.
- Необходимо разработать стандартную операционную процедуру (СОП) для сбора, хранения и отсылки форм. Наличие СОП и должного контроля за ее применением:
 - снизит вероятность потери форм;
 - обеспечит хранение копий анкет в медицинском учреждении для справки;
 - обеспечит передачу анкет в ЦФН вскоре после их заполнения и предоставление менеджеру данных в программе КМЯ возможности для инициирования проверки анкет контрольного посещения, которые не поступили вовремя.

5.8 Частота и длительность мониторинга

5.8.1 Текущий мониторинг

- Частота записи данных мониторинга будет зависеть от обычного графика оценки и последующего наблюдения в клинике.
- Если пациентов просят приходить ежемесячно или через другие промежутки времени, в таком случае явления необходимо записывать во время таких плановых посещений – в форму анализа лечения.
- Изменения такой процедуры могут быть согласованы в рамках консультаций между группой по КМЯ и группой клинических специалистов. Необходимо учитывать местную политику в отношении заполнения анкет в ходе неплановых посещений при обострениях. В таких обстоятельствах рекомендуется не заполнять анкеты, а попытаться установить и записать явления, которые имели место в этот период, во время последующих плановых посещений.

5.8.2 Завершение текущего мониторинга

- Программа мониторинга должна продолжаться, пока не будет набрана согласованная по размерам когорта и не будет завершен мониторинг пациентов до окончания курса лечения.
- Данные мониторинга должны анализироваться и проверяться регулярно, предпочтительно не реже чем раз в 3 месяца. Это позволит выявить тенденции и конкретные рассматриваемые проблемы (напр., определить исход в случае тяжелой токсичности).
- Учитывая возможность появления поздних реакций, текущий мониторинг рекомендуется проводить в течение всего периода лечения отдельных пациентов, даже если такой период очень длительный.

5.8.3 Расширение программы мониторинга

Существует несколько причин, обуславливающих потребность в расширении программы мониторинга. Если необходимо получить дополнительную информацию об опреде-

ленных подгруппах в когорте, может быть принято решение о расширении такой программы с целью увеличения числа пациентов в таких подгруппах и тем самым улучшения статистического анализа. Это может касаться, например, следующих аспектов:

- Пациенты, имеющие конкретные **сопутствующие заболевания**, представляющие особый интерес, напр., ВИЧ/СПИД и гепатит. Это расширит возможности для выявления взаимодействия между препаратами, используемыми при различных заболеваниях, и получения большего объема данных об исходе лечения для пациентов.
- **Дети**: для более четкого определения НЛР и факторов риска, касающихся конкретно детей. Если число детей в первоначальной когорте небольшое, сравнение с взрослыми пациентами в когорте будет неоднозначным.
- Сравнение безопасности различных **схем лечения**.
- Женщины **детородного** возраста: в такой группе может потребоваться расширенный мониторинг для регистрации большего числа беременных женщин, получающих лечение, и последующей оценки исхода.

5.8.4 Пациенты, не посещающие клинику

Необходимо наладить хорошую координацию между группой по КМЯ и клиническими медработниками с целью получения информации о любых явлениях, касающихся пациентов, которые не способны передвигаться и не могут посещать клинику, были госпитализированы, умерли или за которыми был утрачен контроль по другим причинам, в том числе информации о тяжелых или серьезных НЛР. Для облегчения этой работы необходимо разработать СОП.

5.9 Как и куда направлять заполненные анкеты

Заполненные анкеты следует направлять в национальный или региональный ЦФН, а в их отсутствии в подразделение по КМЯ национальной программы по ТБ (НПТ) в установленном порядке. Указанные учреждения выполняют оценку явлений и ввод информации в базу данных.

В каждом медицинском учреждении, от больниц до сельских медпунктов, необходимо планировать способ отсылки анкет и разрабатывать СОП. Сельским медпунктам, возможно, следует направлять свои сообщения в районные больницы, а районным больницам – в опорные больницы, которые затем перенаправят их в ЦФН. В зависимости от местных обстоятельств могут использоваться другие способы. Необходимо определить соответствующую систему коммуникации и информировать об этом всех участников. Кроме того, необходимо обеспечить безопасное хранение анкет, с тем чтобы исключить доступ посторонним лиц. Также необходимо определить периодичность направления сообщений, напр., еженедельно, и назначить лицо, ответственное за проверку прохождения анкет по всей цепочке (напр., оперативного координатора). Для этого также необходимо разработать СОП и довести его до сведения всех участников.

5.10 Увязка документации

При наличии системы увязки документации такую систему можно использовать для пополнения или проверки информации, включаемой в анкеты для КМЯ. Это методика поиска различных медицинских баз данных в электронном режиме на основе использо-

вания уникальных идентификаторов пациентов. Такие идентификаторы (или национальные медицинские номера) должны использоваться по всей стране, что обеспечивает возможность поиска в государственных реестрах свидетельств о смерти и регистрах заболеваний. Идентификационный номер пациента должен включаться в сведения о пациентах в когортной базе данных. Примеры баз данных, где можно проводить поиск с использованием идентификаторов пациентов:

- реестр свидетельств о смерти,
- регистр врожденных пороков развития,
- регистры раковых заболеваний,
- другие специализированные регистры, напр., больных ТБ или СПИДом.

В отсутствие национальных идентификаторов можно использовать другие имеющиеся идентификационные номера (напр., номера больниц), которые вносятся в данные для когорты пациентов. Это позволит использовать такие номера для поиска в регистрах больниц (напр., клиник вузов) или других учреждений, которые ведут регистры пациентов (или заболеваний).

6. База данных для КМЯ

6.1 Выбор базы данных

SemFlow

Центр мониторинга в Упсале (УМС) разработал SemFlow, инструмент для ввода данных в онлайн-базу данных, которую этот центр ведет для КМЯ. В условиях отсутствия надежного подключения к Интернету или широкополосной связи этот инструмент позволяет вводить данные в режиме офлайн. Данные можно подгружать в базу данных КМЯ при условии наличия хорошей связи. При использовании SemFlow применимы те же принципы что и в системе VigiFlow, используемой для системы представления спонтанных сообщений (см. раздел С.10). Помимо преимуществ, перечисленных для VigiFlow, особое значение имеют следующие функции:

- SemFlow обеспечивает ввод когортных данных, а также явлений.
- SemFlow также обеспечивает программы для стандартного сравнения данных и статистического анализа, которые, как было определено, являются очень важными для данных КМЯ.
- SemFlow имеет важные встроенные технологии, включая терминологию явлений для КМЯ. Они необходимы для работы в Программе сотрудничества ВОЗ.
- SemFlow включает экран Оценка (Assessment), который показывает все элементы данных, необходимые для оценки взаимосвязи. Это обеспечивает стандартизованную оценку взаимосвязи между явлениями, обусловленными лекарственными средствами.
- SemFlow предназначен для использования с анкетами КМЯ.
- Использование SemFlow позволяет агрегировать данные на международном уровне и делать достоверные и ценные сравнения.

- Такие агрегированные данные также позволяют проводить более достоверный анализ и более точно определять сигнал благодаря извлечению информации из данных.
- SemFlow содержит раздел документации, включающий анкеты и инструкции по их применению.

При наличии подключения к Интернету:

- Можно использовать реляционную базу данных типа Microsoft Access, что требует определенных знаний.
- Специализированные базы данных можно программировать с помощью такого программного пакета, как SAS®. Для этого требуется специалист, хорошо знающий этот программный пакет.

6.2 Элементы и поля данных

6.2.1 Что такое элементы и поля данных

Поля, используемые в базе данных, должны обеспечивать ввод всех элементов данных, включаемых в анкеты. Некоторые данные из анкет требуют применения словарных терминов и кодов, а также оценки взаимосвязи (см. раздел G).

6.2.2 Демографические и идентификационные данные пациента

Медицинское учреждение

- район
- лечебное подразделение
- клиницист (клинический работник) или клиническая группа
- номер медицинской карточки пациента
- место проведения опроса (напр., медицинское учреждение, на дому, по телефону).

Пациент

- имя, фамилия
- особый идентификационный номер
- адрес и контактная информация
- контактный номер телефона
- пол
- дата (предпочтительно) или год рождения или возраст при отсутствии даты рождения
- вес и рост
- состояние беременности, если применимо.

Идентификационные номера пациентов

Обычно используется два или более идентификационных номеров пациентов, что позволяет точно идентифицировать каждого пациента. Это исключает путаницу при установлении личности пациентов в базе данных и правильное отнесение данных к определенным пациентам. Использование идентификационного номера также позволяет точно отслеживать номера в когорте и тем самым статистические данные, получаемые из базы данных.

Особый национальный идентификационный номер

Желательно использовать особый идентификационный номер. Многие страны имеют такой особый номер, который присваивается человеку и используется в административных целях. Если такой номер имеется, его необходимо использовать, поскольку он позволяет точно идентифицировать пациентов и правильно увязывать документацию. Такой номер остается неизменным независимо от того, какое учреждение пациент посещает для лечения. В идеальном случае для этого рекомендуется использовать национальный медицинский идентификационный номер. Если такой номер отсутствует, можно использовать другую форму национальной идентификации, напр., номер национального удостоверения личности или свидетельства о рождении. Решение об использовании конкретного идентификационного номера принимают администраторы национальной программы.

Номер медицинской карточки (файла)

Номер медицинской карточки – это номер, который используется для ведения медицинской документации в медицинских учреждениях. Он может быть отдельным в каждом больничном или медицинском учреждении, посещаемом пациентом. Этот номер необходим для быстрого поиска (медицинских) документов пациента и для последующих запросов.

- Оба номера должны вноситься в анкеты.
- При проведении анализа и передаче информации внутри страны идентификационные номера следует использовать без указания личных данных, что помогает сохранить личность пациента и обеспечить неприкосновенность частной жизни. Идентификационные номера не указываются в публикуемых данных.

6.2.3 Лекарственное средство (средства)

- название: фирменное или непатентованное; фирменное название иногда полезнее;
- показание для применения: противотуберкулезное – указать для лечения или профилактики;
- приверженность (при противотуберкулезном лечении);
- дозировка: общая суточная доза (или количество доз в сутки) и число дней в неделю, когда препарат принимается;
- дата начала лечения;
- дата прекращения или прерывания лечения;

- дата уменьшения дозировки;
- дата повторного назначения лекарственного средства (если это имеет место); и
- параллельно назначаемые лекарственные средства с указанием способа приема, даты и показаний.

6.2.4 Явления

- описание явления (открытое текстовое описание)
- дата наступления
- эффект отмены лекарственного средства
- эффект повторного назначения лекарственного средства (если это имеет место)
- степень тяжести¹
- степень серьезности явления
- исход явления (кодируется).²

6.2.5 Контактная информация координатора КМЯ

Координатор КМЯ является ключевым специалистом по КМЯ в медицинском учреждении;

- имя/фамилия
- статус (врач, медсестра и т.д.)
- номер телефона.

6.2.6 Другие данные

Все приведенные выше данные касаются элементов данных, вводимых в анкеты в медицинских учреждениях. Другие данные записываются в ЦФН в момент ввода данных и позднее во время оценки явлений. Сюда включают:

- номер сообщения. Каждой форме анализа лечения, в которой записаны явления, присваивается номер сообщения, который также вносится в базу данных при регистрации явлений. Номера сообщений для КМЯ должны увязываться с системой нумерации явлений для ИСНР в ЦФН;
- соответствующие термины, выбираемые из словаря клинических явлений, когда такие явления анализируются специалистом, выполняющим оценку;
- оценку взаимосвязи.

¹ Степень тяжести кодируется как слабая, умеренная или тяжелая (см. также раздел Е.9.6).

² R1 – восстановился/явление исчезло; R2 – восстанавливается/явление исчезает; S – восстановился, но с последствиями; N – не восстановился/явление не исчезло; D – умер; U – неизвестно.

7. Обеспечение максимального уровня информирования о явлениях

7.1 Подготовка условий

Во всех фазах планирования и коммуникации с медицинскими специалистами, медработниками и сотрудниками системы здравоохранения важно пытаться выработать культуру сотрудничества, то есть работать вместе для успешного управления противотуберкулезным лечением, которое должно быть максимально безопасным для пациентов.

7.2 Устранение препятствий при информировании

Необходимо учитывать следующие возможности для устранения препятствий:

- Своевременно обеспечивать адекватное количество анкет.
- Адекватно информировать всех участников о важности и ценности КМЯ и обеспечить понимание базовой методики.
- Обеспечить заполнение форм таким образом, чтобы свести до минимума любые нарушения нормального течения клинических процедур в медицинском учреждении.
- Не запрашивать информацию, которая не является абсолютно необходимой для фармаконадзора.
- Не запрашивать данные, которые трудно найти, напр., номера партий, если эти данные не являются очень важными. Номера партий включаются в анкеты, однако если их поиск и регистрация затруднены, может быть принято программное решение о том, что такие номера регистрировать не требуется.

7.3 Другие медицинские учреждения

Пациентам, возможно, необходимо посещать другие медицинские учреждения помимо тех, которые они регулярно посещают в целях противотуберкулезного лечения. Для обеспечения полноты информации о явлениях необходимо собирать сведения о явлениях из всех медицинских учреждений. Для этого пациентам рекомендуется выдавать персональную идентификационную карточку или «карточку КМЯ», включая инструкции для других медицинских специалистов о том, как контактировать с обычным медучреждением пациента и какие проблемы испытывает пациент, с тем чтобы все эти проблемы были внесены в данные о пациенте и в программу мониторинга. Для этого можно использовать адаптированную идентификационную карточку больного ТБ (см. Приложение 8). Такая карточка должна разрабатываться на местах и составляться на местном языке.

7.4 Обратная связь

Наличие хорошей обратной связи с медицинскими специалистами и медработниками способствует хорошему участию. Сотрудники здравоохранения должны регулярно получать информацию из ЦФН или центра КМЯ. Такая информация должна быть

актуальной и полезной для их работы. Важное место могут играть периодические встречи, организуемые для обсуждения результатов.

8. Практические советы и информация

8.1 Не запрашивайте слишком много информации

- Чем больше вы задаете вопросов, тем меньше информации вы получаете.
- В то время как информирование обо всех явлениях имеет огромное значение, необходимо тщательно взвешивать потребности в получении дополнительной информации.
- Увеличение объема данных ведет к увеличению рабочей нагрузки и затрат. Собирайте только те данные, которые вы будете анализировать.
- Некоторые данные лучшего всего собирать в ходе последующего наблюдения, когда можно объяснить потребность в таких данных и проанализировать конкретные проблемы.

8.2 Несерьезные явления

Важность включения несерьезных явлений объясняется следующим:

- Они могут указывать на скрытую серьезную проблему.
- Они могут влиять на приверженность, напр., тошнота.
- Если они являются частыми, они могут оказаться более важными для здоровья населения по сравнению с редкими, хотя и серьезными проблемами.
- Практическим медработникам зачастую легче регистрировать всех явления, чем запомнить определенные инструкции, а если они их не помнят, они их не регистрируют.

8.3 Будьте непредвзятыми

- Прогнозы в отношении безопасности, если они основаны только на спонтанных сообщениях, являются ненадежными.
- Могут иметь место неожиданные реакции.
- Следует избегать предвзятых представлений о безопасности.
- **Все данные о явлениях** следует собирать и анализировать совершенно **объективно**.

8.4 Неприкосновенность частной жизни

Если учитываются основополагающие меры предосторожности в отношении конфиденциальности, в таком случае пациенты уделяют больше внимания вопросам безопасности. Безопасность и конфиденциальность данных являются важнейшими требованиями. Другие этические требования не должны исключать проведение КМЯ или снижать уровень его функциональности, поскольку будет неэтично не применять методы, кото-

рые очень важны для оценки безопасности и защиты пациентов. Этические вопросы рассматриваются в разделе М.2.

9. Клинический анализ

Клинический анализ включает следующие мероприятия в центре мониторинга:

- оценка клинических данных о явлениях и правильное определение терминов для описания явлений;
- определение времени до наступления каждого явления;
- регистрация данных об отмене и повторном назначении лекарственного средства (если это имеет место);
- оценка степени тяжести или серьезности;
- проверка исхода каждого явления;
- проведение оценки взаимосвязи для каждого явления как первого шага определения причинно-следственной связи.

9.1 Явление, которое фиксируется, должно быть конкретным

Например, иногда сообщается о «расстройстве желудка», однако такое описание очень нечеткое. Это может означать расстройство пищеварения, тошноту, рвоту, понос или другие конкретное явление. Часто сообщается о «головокружении», однако это может означать вертиго или обморок, что сильно отличается между собой, поэтому такие недостаточно конкретные термины использовать не следует.

9.2 Определение термина для обозначения явления

Специалист подразделения по КМЯ в ЦФН, имеющий клинический опыт (клинический руководитель КМЯ), должен проанализировать информацию о явлениях, описанных в анкетах. Вначале следует принять решение о том, в какую клиническую категорию (категории) (эквивалентно классу проявления болезней или классу системных органов) внести сообщение о явлении (явлениях), напр., пищеварительный или респираторный. Затем необходимо выбрать наиболее подходящий термин из конкретной клинической категории в словаре клинических явлений для КМЯ. SemFlow позволяет получить термины для описания явлений онлайн, которые легко отображать и выбирать. Однако если адекватного термина для сообщаемого явления найти не удастся, можно ввести новый термин. При выборе нового термина необходимо выбрать стандартный медицинский термин из МКБ-10, другого словаря (напр., MedDRA или WHO-ART) или из учебного пособия или литературы. Такой дополнительный термин анализируется в процессе ведения словаря и добавляется в словарь, если он принимается, или же может быть использован другой подходящий термин. Определения вводятся по мере необходимости. Если SemFlow использовать невозможно, выбранные термины необходимо записать вручную в бланк кодирования для ввода данных в последующем (см. раздел F и Приложение 9).

9.3 Словарь явлений

Словарь явлений

Потребность в словаре **явлений** возникает, поскольку имеющиеся словари представляют собой словари *реакций*, которые касаются системы представления спонтанных сообщений о подозреваемых НЛР, а не о *явлениях*. Важно использовать стандартные термины для сравнения данных между программами КМЯ в различных регионах или странах и (или) в различное время. Конкретный словарь явлений требуется по той причине, что многие явления не являются реакциями. Многие термины для описания явлений отсутствуют в стандартных словарях реакций (напр., WHO-ART и MedDRA). Для определения неожиданных реакций необходимо записывать клинические явления, а не подозреваемые реакции.

Для мониторинга явлений при использовании новых лекарственных средств в развивающихся странах потребуется большое число новых терминов явлений, которые отсутствуют в стандартных (западных) словарях реакций по причине:

- использования комбинированных противотуберкулезных лекарственных средств в стандартизированных схемах лечения, в частности в странах с ограниченными ресурсами;
- широкого использования различных лекарственных средств в медицинской практике, которые назначаются параллельно с противотуберкулезным лечением, напр., артемизинин-комбинированной терапии при малярии;
- наличия различных сочетанных состояний, напр., недостаточности питания или заражения паразитами;
- широкого использования традиционных лекарственных средств;
- различной этнической принадлежности, рациона питания и условий жизни.

Словарь явлений для КМЯ должен быть легко адаптируемым с учетом указанных потребностей.

9.3.1 Структура словаря

Термины для описания явлений организованы в виде иерархической структуры пяти уровней, где термины располагаются в виде клинически увязанных групп до самого низкого уровня. Первые три уровня представляют собой термины группировки (клиническая категория, анатомическое/функциональное изменение, клиническая подгруппа). Фактически термины явлений вставляются в такие группы в виде терминов первичных явлений и терминов вторичных явлений. Второй термин группировки (анатомическое/функциональное изменение) включает термин «изменение», поскольку КМЯ не просто регистрирует присутствие явления, но также изменение по сравнению с предыдущим состоянием. Эта структура служит для сопоставления и отображения явлений клинически значимым образом. Основные клинические категории приведены в Приложении 10. Клинические категории включают смерть, возможное воздействие во время беременности, возможное воздействие через грудное вскармливание и параллельное назначение нескольких лекарственных средств, которые обычно отображаются после автоматизированного сопоставления.

9.3.2 Клиническая и эпидемиологическая ценность словаря

Данные о явлениях сортируются по словарным кодам для клинического сопоставления явлений, что позволяет показать структуру заболеваний в когорте.

Поскольку связанные явления группируются вместе, сопоставление дает клиническую точку зрения, что является ключом для быстрой идентификации сигнала. Списки сопоставляемых явлений можно представить с показателями частоты для конкретных явлений и для их группировок. Сопоставление явлений за контрольный период дает фоновую картину заболеваемости в сообществе, что можно использовать при оценке явлений, зарегистрированных после начала лечения.

9.4 Ведение словаря

Лица, выполняющие клинический анализ сообщений, могут вводить новые термины в страновую базу данных для КМЯ, однако когда сообщения с новыми терминами направляются в УМС, такие новые термины должны быть помечены в целях их рассмотрения и учета центральным комитетом по стандартизации, который предоставит обратную информацию об утвержденных терминах. Этот комитет будет предоставлять необходимые консультации экспертам ВОЗ по ТБ для определения наиболее оптимальных терминов. Словарь можно будет быстро адаптировать с учетом текущих потребностей программ мониторинга явлений. Некоторые определения заложены в словаре, и их можно будет добавлять, с тем чтобы термины были максимально конкретными. Что касается терминов в связи с ТБ, определения будут предоставлять специалисты по ТБ из ВОЗ. Любые новые термины для реакций (в отличие от терминов для инцидентов), которые окажутся необходимыми, будут включены в WHO-ART и картированы в MedDRA. Если в словаре MedDRA соответствующих терминов не окажется, будет сделан запрос об их включении.

9.5 Степень серьезности

Каждое явление должно регулярно фиксироваться либо как несерьезное, либо кодироваться по причинам его градации как серьезное. Стандартными кодами являются: N – несерьезное; H – госпитализация (первичная или продленная); P – постоянная инвалидность (нетрудоспособность); S – врожденная аномалия; L – угрожающая жизни; D – смерть (см. Приложение 9).

9.6 Степень тяжести

Степень тяжести отличается по своему значению от степени серьезности. Степень тяжести отражает интенсивность явления. Пациент может иметь тяжелое явление, не являющееся серьезным, напр., зуд. Степень тяжести – это субъективная оценка со стороны пациента и (или) клинического работника. Однако, несмотря на субъективный характер, она остается полезной для идентификации реакций, которые могут повлиять на приверженность. Международно согласованный термин «степень тяжести» отсутствует, в то же время существует градация, принятая для некоторых программ здравоохранения ВОЗ и КМЯ, в которой используются термины «мягкая», «умеренная» или «тяжелая». Центры контроля за заболеваниями в США имеют свою схему градации степени тяжести нежелательных явлений, которую также можно использовать. Эта схема клас-

сифицирует нежелательные явления, которые можно измерить по результатам лабораторных исследований, напр., анемия.

9.7 Исход явления

Обычно регистрация исхода (конечного результата) заключается в переписывании исхода из анкеты, однако иногда требуется клиническое суждение, напр., при регистрации смерти. Исход может записываться следующим образом с указанием соответствующего кода: R1 – восстановился/явление исчезло; R2 – восстанавливается/явление исчезает; S – восстановился, но с последствиями; N – не восстановился/явление не исчезло; D – умер; U – неизвестно (см. также Приложение 7).

9.8 Стандартные операционные процедуры для КМЯ

При разработке СОП необходимо учитывать следующее:

- **что** необходимо сделать
- **кто** будет это делать
- **где** это будет делаться
- **когда** это будет делаться
- **как** это будет делаться.

Приведенный ниже перечень нельзя считать полным перечнем. В местной ситуации существуют другие задачи и функции, когда СОПы могут потребоваться, если такие задачи и функции выполняются неудовлетворительно (см. также Приложение 11):

- распределение и возврат заполненных форм спонтанных сообщений;
- распределение анкет КМЯ (для стандартного сопровождения) на участках мониторинга, управление анкетами на участках (включая безопасное хранение заполненных анкет) и возврат анкет в подразделение по КМЯ;
- стандартная регистрация противотуберкулезного лечения (с указанием доз) в формах спонтанных сообщений и анкетах КМЯ. Цель – сделать регистрацию простой и в то же время четкой;
- нумерация, заполнение и проверка анкет в клинических центрах;
- сопровождение пациентов, не посещающих противотуберкулезную клинику, и регистрация всех явлений;
- для беременных женщин: регистрация данных должна включать информирование матери после рождения ребенка о противотуберкулезном лечении;
- долгосрочное сопровождение – наблюдение младенцев в 3 месяца и 1 год;
- получение анкет в подразделении по КМЯ, присвоение учетного номера и ввод данных;
- проверка в медицинском учреждении в случае неполучения анкет сопровождения для определенных пациентов в ожидаемое время;

- сопоставление и анализ явлений;
- анализ данных для особых категорий – серьезные явления, беременность, кормление грудью, смерть, неэффективность – и принятие соответствующих мер;
- хорошая коммуникация и координация между сотрудниками КМЯ и ЦФН (если это не одни и те же сотрудники) в центральном офисе и включение реакций, установленных при КМЯ, в национальную базу данных;
- клинический анализ явлений;
- передача результатов в регулирующий орган, консультативный комитет, медицинским работникам, участвующим в программе, и медицинским специалистам в целом.

Ф. Обработка данных

Данные должны быть точными («выверенными»). Для обеспечения максимально хорошего качества данных часто используется процесс валидации. Необходимо обучать операторов, работающих с данными, и осуществлять контроль за их работой до тех пор, пока уровень их мастерства не станет приемлемым. Для выполнения этой требующей точности работы им необходимы хорошие инструменты (хороший компьютер и соответствующая офисная мебель). Они также должны обмениваться мнением и результатами, с тем чтобы они ощущали себя важной частью команды.

Пользование стандартными форматами позволяет уменьшить количество ошибок. Применение масок ввода позволяет вводить только заранее определенные термины и значения. Рекомендуется использовать ниспадающие списки, а не открытый текст, что ускоряет ввод данных и ограничивает выбор стандартных ответов. Общими примерами являются стандартный формат даты (день/месяц/год), ограниченное число цифр – только необходимое (напр., 2 цифры для указания возраста), использование кодов словаря лекарств ВОЗ для обозначения лекарственных средств и кодов МКБ-10 для обозначения заболеваний, ниспадающие списки для названий больниц и клинических учреждений; единицы для обозначения лабораторных значений.

VigiFlow и CemFlow, два инструмента, которые были разработаны и поддерживаются УМС для управления базой данных фармаконадзора, имеют встроенные функции исключения ошибок и другие указанные выше свойства, способствующие вводу данных.

Для систематической проверки вводимых данных можно использовать составление и визуальный контроль списков данных на регулярной основе. Проверка также должна включать обнаружение неправдоподобных дат, записей мужчин под женскими именами и похожих имен (напр., Джо и Джозеф) с одинаковой датой рождения, которые могут обозначать одного и того же пациента. Некоторые виды таких проверок могут выполняться автоматизированно.

Кодирование лекарственных средств и болезней: Названия или коды лекарственных средств можно вводить из словаря лекарств ВОЗ; коды МКБ-10 используются для обозначения болезней, которые записываются как показания для лечения, или болезней, внесенных в медицинскую карту. МКБ также является полезным источником разрешенных названий явлений. Эти термины можно найти в VigiFlow и CemFlow, причем коды искать не требуется.

Стандартизированная запись данных о явлениях: Использование CemFlow или бланка кодирования работниками, выполняющими анализ, обеспечивает системный и стандартный подход при анализе явлений, указанных в анкетах. Использование CemFlow позволяет вводить клинические данные непосредственно в «экран оценки» в ходе проведения обзорного анализа. В отсутствие CemFlow полезным инструментом является

бланк кодирования, который облегчает процедуру анализа и записи клинических данных в сообщении. Такой пример приводится в Приложении 9. Бланк кодирования необходимо заполнить до ввода данных. Это ускоряет процедуру ввода данных и уменьшает количество ошибок. После заполнения бланка кодирования оператор данных имеет возможность вводить клинические данные, которые записал работник, выполнивший клинический анализ.

Сопоставление и обобщение явлений: Сопоставление позволяет обнаружить сигналы на ранней стадии благодаря простому наблюдению за клинической картиной явлений. Этот метод идентификации сигналов является очень чувствительным, и его следует применять в отношении всех лекарственных средств и их комбинаций. Сопоставление и поиск сигналов следует рассматривать как обычные функции управления данными и использовать как минимум один раз в месяц в процессе КМЯ. Явления сортируются по кодам словаря явлений (коды распечатки). После распечатки список явлений покажет клиническую картину явлений, которые произошли в местных условиях. Такой список сопоставленных явлений является одним из запрограммированных сообщений SemFlow, и его можно получить на любом этапе. При сопоставлении явлений необходимо включать явление, пол, возраст на момент наступления явления, дозу, время до наступления явления (дней, часов или минут), взаимосвязь (кодируется как 1 (определенная), 2 (вероятная), 3 (возможная), 4 (сомнительная), 5 (неклассифицируемая), 6 (неоцениваемая); см. раздел G), идентификатор сообщения, смерть и отмену лекарственного средства.

Профили явлений/рисков могут отображаться графически – они характеризуют частоту явлений в каждой клинической категории или в группах связанных явлений в определенной категории. Это особенно полезно для сравнения двух и более лекарственных средств или схем лечения. Для составления профиля рисков следует включать только явления, кодируемые как явления, имеющие взаимосвязь 1, 2 или 3. Это дает профиль явлений с вероятной взаимосвязью с лекарственным средством и иллюстрирует фактическую картину рисков лучше, чем профиль явлений, который включает все явления, в том числе явления с «сомнительной» взаимосвязью. Другими словами, такой выбор явлений помогает устранить нежелательный «шум».

G. Взаимосвязь и оценка причинно-следственной связи

1. Исходная информация

Определение причинно-следственной связи – это процесс, который начинается с рассмотрения взаимосвязи между лекарственным средством и явлением. При этом необходимо ответить на два отдельных вопроса:

- Существует ли убедительная взаимосвязь между лекарственным средством и явлением?
- Вызвало ли это лекарственное средство конкретное явление?

Можно установить взаимосвязь по одному сообщению о явлении, однако иногда невозможно представить четкое мнение по поводу причинно-следственной связи, пока не будет дана оценка некоей подборке таких сообщений или не появятся новые знания. Редко можно дать четкую оценку причинно-следственной связи для отдельно взятых сообщений, даже если они имеют тесную взаимосвязь, и наши оценки основываются на вероятности. Оценка причинно-следственной связи следует рассматривать как промежуточную, которая может быть изменена в свете новой информации о явлении или новых знаний, полученных из других источников.

2. Взаимосвязь («объективная фаза»)

Ниже приводятся факторы, которые необходимо учитывать при оценке взаимосвязи между лекарственным средством и явлением.

2.1 Наступило ли явление до того, как пациент начал принимать лекарственное средство?

Это условие может показаться очевидным, однако поступают сообщения, которые его не учитывают, а последующая тщательная проверка показывает, что явление предшествовало использованию подозреваемого лекарственного средства и, следовательно, взаимосвязи между явлением и лекарственным средством не было.

2.2 Является ли время до наступления явления правдоподобным (вероятным)?

- Вероятно ли, что явление произошло в указанные временные рамки?
- Произошло ли оно слишком быстро, чтобы его можно было увязать с конкретным лекарственным средством, если учитывать его фармакологическое действие?

- Принимал ли пациент лекарственное средство длительное время без каких-либо проблем? (После длительного приема реакции могут наступать не сразу, хотя большая часть реакций наступает вскоре после начала приема пациентом лекарственного средства.)
- При оценке значимости срока приема необходимо учитывать природу явления, напр.:
 - Для наступления некоторых явлений требуется время (напр., глухота).
 - Некоторые явления развиваются быстро (напр., тошнота и рвота).
 - Аллергические реакции после первого назначения лекарственного средства обычно наступают примерно через 10 дней. После повторного назначения они могут наступить сразу же.

2.3 Наступило ли явление после начала приема какого-либо другого лекарственного средства?

Если явление наступило вскоре после начала приема другого лекарственного средства, в таком случае надо иметь в виду две возможности:

- Явление могло быть вызвано новым лекарственным средством.
- Могло иметь место взаимодействие между двумя лекарственными средствами, которое и вызвало явление.

2.4 Наступило ли явление после появления какого-то нового заболевания?

Если да, такое явление могло быть обусловлено новым заболеванием.

2.5 Существует ли какая-либо другая возможная причина наступления явления?

- Возможно, явление обусловлено заболеванием, в связи с которым пациент получает лечение?
- Возможно, явление обусловлено неким другим сопутствующим заболеванием?
- Возможно, явление обусловлено приемом какого-либо другого лекарственного средства, назначаемого параллельно?

2.6 Какова реакция на отмену лекарственного средства?

- Пациент вылечился?
- Состояние пациента улучшилось?
- Состояние без изменений?
- Состояние пациента ухудшилось?
- Реакция на отмену неизвестна? В таком случае необходимо обязательно записать «неизвестно».

Если было отменено несколько лекарственных средств и если повторное назначение лекарственного средства считается уместным, повторно следует возобновлять прием только одного лекарственного средства.

2.7 Какова реакция на повторное назначение лекарственного средства?

Положительное повторное назначение лекарственного средства означает, что то же самое явление имело место опять после возобновления приема того же лекарственного средства. Условия для положительного повторного назначения лекарственного средства:

- Пациент выздоровел после первой отмены лекарственного средства.
- У пациента развилась та же проблема, когда он возобновил прием того же лекарственного средства без приема других лекарственных средств, хотя степень тяжести этой проблемы может оказаться иной.
- Пациент выздоровел, когда лекарственное средство было отменено повторно.
- Следует отметить, что повторное назначение лекарственного средства не всегда безопасно для пациента. Однако зачастую повторный прием лекарственного средства носит непреднамеренный характер, поэтому такую возможность должны учитывать те, кто регистрирует и оценивает данные.
- Если реакция на повторное назначение лекарственного средства неизвестна, это следует отметить в анкете.

3. Категории взаимосвязи

Существует шесть стандартных категорий взаимосвязи между лекарственным средством и явлением. Они соответствуют категориям причинно-следственной связи в Программе международного мониторинга лекарственных средств ВОЗ. Ниже приведены требования для включения явления в конкретную категорию. Не все явления можно легко подогнать под следующие категории; ниже приводятся некоторые исключения.

3.1 Определенная

- Явление представляет собой идентифицируемое клиническое или лабораторное явление.
- Время между приемом лекарственного средства и наступлением явления является вероятным. (*Требование:* Необходимо знать даты приема лекарственного средства и дату наступления явления.)
- Явление невозможно объяснить сопутствующим заболеванием или каким-либо другим лекарственным средством или химическим веществом. (*Требование:* Необходимо иметь информацию о других принимаемых лекарственных средствах. В сообщении также необходимо указать, что пациент не принимал других лекарственных средств. Если это неизвестно, в таком случае имеется сомнение и явление нельзя включать в данную категорию.)

- Выздоровление пациента произошло в течение приемлемо возможного периода времени после отмены лекарственного средства. (*Требование:* Необходимо знать дату отмены лекарственного средства и период времени, за который пациент выздоровел. Если эти даты неизвестны, в таком случае имеется сомнение и явление нельзя включать в данную категорию.)
- То же самое явление наступило после повторного назначения того же самого лекарственного средства – без приема других препаратов. (*Требование:* В сообщении необходимо указать исход повторного назначения лекарственного средства. Если это неизвестно, в таком случае имеется сомнение и явление нельзя включать в данную категорию.)

Исключения

Острая анафилактическая реакция сразу же после инъекции. Здесь наблюдается очевидная прямая взаимосвязь, которую следует характеризовать как «определенную», в то же время обычные параметры для установления взаимосвязи, напр., отмена лекарственного средства, здесь неприменимы. В эту категорию также следует включать реакции немедленного типа на другие формы приема (напр., на ингаляцию), равно как и тяжелые реакции на оральные препараты, которые появляются в течение ожидаемого времени наступления фармакологического действия.

3.2 Вероятная

- Явление представляет собой идентифицируемое клиническое или лабораторное явление.
- Время между приемом лекарственного средства и наступлением явления является вероятным. (*Требование:* Необходимо знать даты приема лекарственного средства и дату наступления явления.)
- Явление невозможно объяснить сопутствующим заболеванием или каким-либо другим лекарственным средством или химическим веществом. (*Требование:* Необходимо иметь информацию о других принимаемых лекарственных средствах. В сообщении также необходимо указать, что пациент не принимал других лекарственных средств. Если это неизвестно, в таком случае имеется сомнение и явление нельзя включать в данную категорию.)
- Выздоровление пациента произошло в течение приемлемо возможного периода времени после отмены лекарственного средства. (*Требование:* Необходимо знать дату отмены лекарственного средства и период времени, за который пациент выздоровел.)
- Препарат повторно не назначался или результат неизвестен.

3.3 Возможная

- Время между приемом лекарственного средства и наступлением явления является вероятным. (*Требование:* Необходимо знать даты приема лекарственного средства и дату наступления явления.)

- Исход отмены подозреваемого лекарственного средства неизвестен, пациент мог продолжать принимать лекарственное средство, и конечный результат неизвестен; и (или)
- информация об отмене лекарственного средства может отсутствовать; и (или)
- явление можно объяснить сопутствующим заболеванием или каким-либо другим лекарственным средством или химическим веществом; и (или)
- информация о присутствии или отсутствии других лекарственных средств может отсутствовать.

Важно отметить, что случаи «смерти» нельзя кодировать как вероятные, поскольку в этом случае увидеть эффект отмены лекарственного средства невозможно. Если временная взаимосвязь является приемлемо возможной, взаимосвязь со смертью можно кодировать как возможную.

3.4 Сомнительная

- Явление наступило спустя некоторое время после начала приема, что делает причинно-следственное влияние сомнительным для данного лекарственного средства (для такого вывода необходимо учитывать фармакологию лекарственного средства и природу явления); и (или)
- явление наступило до первого приема лекарственного средства; и (или)
- лекарственное средство было отменено, и это никак не повлияло на явление с точки зрения ожидаемого клинического выздоровления (это не применимо к некоторым серьезным явлениям, таким как инфаркт миокарда, или явлениям, вызывающим стойкое нарушение); и (или)
- если прием лекарственного средства продолжался и явление исчезло, это убедительно указывает на непрямую взаимосвязь.

3.5 Неклассифицируемая (или условная)

Иногда сообщения не включают достаточных данных для установления взаимосвязи и ожидается получение дополнительных данных. Это временная база данных, и категория для таких явлений будет определена после получения новых данных.

3.6 Неоцениваемая

- Явление наступило в связи с неким лекарственным средством, однако данных для оценки недостаточно.
- Некоторые данные могут быть противоречивыми или непоследовательными.
- Данные в сообщении нельзя пополнить или проверить.

Явления, которые трудно отнести в определенную категорию

Смерть

Взаимосвязь со смертью нельзя кодировать как вероятную или определенную, поскольку в этом случае увидеть эффект отмены или повторного назначения лекарственного средства невозможно. Если временная взаимосвязь является приемлемо возможной и другие причины можно исключить, взаимосвязь со смертью следует кодировать как возможную. Если время до наступления явления не является приемлемо возможным и другие причины являются очевидными, в таком случае взаимосвязь следует кодировать как сомнительную. В случае сомнений такую взаимосвязь следует кодировать как неклассифицируемую и ее можно повторно оценить как группу после эпидемиологического анализа.

Инфаркт миокарда

Многие пациенты выздоравливают после этого явления в процессе эволюции заболевания, и, за очень редкими исключениями, выздоровление не является реакцией на отмену лекарственного средства. Таким образом, результат «отмены» не является значимым. Для отдельного явления реакция такого типа может кодироваться как «неклассифицируемая». В случае сочетания схожих явлений этот вопрос помогает прояснить эпидемиологическая оценка, как это описано для случаев смерти.

Инсульт

Некоторые пациенты выздоравливают полностью, некоторые частично, у некоторых остается серьезная степень инвалидности, и некоторые умирают. Все эти конечные результаты являются частью естественной истории болезни, и их невозможно проверить путем отмены лекарственного средства. Явление такого типа следует кодировать как неклассифицируемое, используя тот же подход, как и в случае смерти.

Острый некроз печени, требующий трансплантации

Здесь отмена (и конечно, повторное назначение) лекарственного средства также не имеет значения, поскольку невозможно оценить эффект отмены или повторного назначения на тот же орган. Отдельный случай следует кодировать как возможный, если другие причины можно исключить и время до наступления явления является невозможным, или же как неклассифицируемый в случае сомнения – позднее следует провести повторную оценку.

Трансплантация почки

Если в случае необратимой почечной недостаточности была проведена трансплантация почки, в таком случае применимы те же соображения, что и в случае трансплантации печени, как указано выше.

4. Процедуры установления взаимосвязи

Использование SemFlow обеспечивает методологический подход к оценке взаимосвязи. Если SemFlow использовать невозможно по причине плохой связи с Интернетом, в таком случае очень полезно использовать бланк кодирования до ввода данных (см.

пример в Приложении 9). Если связь с Интернетом плохая или неустойчивая, данные можно скачать из базы данных SemFlow в формате электронной таблицы (MS Excel) и проанализировать локально. Необходимо систематически записывать следующие данные:

4.1 Исход явления

Введите код для наиболее подходящего исхода. См. описание в разделе E.9.

4.2 Результат повторного назначения того же лекарственного средства

Введите код для наиболее подходящего исхода:

- N: без повторного назначения;
- +ve: то же явление повторяется;
- ve: явление не повторяется;
- U: результат неизвестен.

4.3 Клинические данные

- Учитывайте сопутствующие заболевания.
- Проводите оценку истории болезни, напр., болезнь печени или почек.
- Получение того же лекарственного средства (или средств) ранее.

Для быстрой проверки после определения взаимосвязи и чтобы не использовать указанные ранее исключения:

- Нельзя определять взаимосвязь как «определенную», если повторного назначения лекарственного средства не было или если исход повторного назначения неизвестен.
- Нельзя определять взаимосвязь как «вероятную», если отмены лекарственного средства не было или если исход отмены неизвестен.
- Нельзя определять взаимосвязь как «вероятную», если исход явления неизвестен.
- Нельзя определять взаимосвязь как «вероятную», если могут быть другие причины наступления явления.

С целью выполнения анализа целесообразно разделить явления на две группы:

1. *Реакции*: явления, для которых причинно-следственная связь определяется на уровне *определенной*, *вероятной* или *возможной* и которые в совокупности относят к числу «реакций», поскольку для них предполагается вероятность наличия взаимосвязи с назначением лекарственного средства (средств).
2. *Инциденты (случайные явления)*: Случайные явления: явления, для которых причинно-следственная взаимосвязь определяется как *сомнительная*, поскольку их совпадение с назначением лекарственного средства расценивается как случайное. Их следует относить в отдельную группу, поскольку они могут представлять значительную ценность (см. раздел J.4).

Явления, которые кодируются как *неоцениваемые*, необходимо будет проанализировать дополнительно, и их следует исключить из анализа. Явления, которые кодируются как *неклассифицируемые*, относятся к промежуточной категории, и их оценку следует повторить, когда появится дополнительная информация.

5. Причинно-следственная связь («субъективная фаза»)

Проанализировав параметры в ходе оценки взаимосвязи, далее необходимо ответить на вопрос: «Действительно ли явление было обусловлено лекарственными средствами?» Или другими словами: «Является ли явление реакцией?»

Возможно, что между приемом лекарственного средства и наступлением явления имеется тесная взаимосвязь, однако оно все же не является реакцией, напр., смерть от инфаркта миокарда.

На практике оценка взаимосвязи и причинно-следственная связь часто сливаются, особенно когда явление представляет собой хорошо известную реакцию и взаимосвязь является тесной. Эти две фазы имеют место непреднамеренно, тем не менее они должны присутствовать.

Однако часто требуется собрать другие сведения о лекарственном средстве, пациенте и явлении для того, чтобы выполнить осознанную оценку таких факторов, которые фактически являются внешними по отношению к взаимосвязи между лекарственным средством и явлением. Это методологический подход для оценки сигнала, описанный в разделе I.

Для причинно-следственной связи используются те же самые категории, что и для взаимосвязи («вероятная» и т.д.), однако после субъективной оценки внешних факторов категорию, которую определили предварительно при оценке взаимосвязи, возможно, придется изменить.

Н. Особые типы явлений

1. Серьезные явления

Данные о серьезных явлениях необходимо направлять незамедлительно специалисту, который занимается клиническим анализом КМЯ в ЦФН, где эти данные можно оценить в полной мере и предпринять необходимые действия. Это включает неотложное информирование руководителя НПТ.

Для каждого медицинского учреждения необходимо определить свой процесс, с тем чтобы исключить задержку. Национальные органы, регулирующие использование лекарственных средств, часто имеют свои СОП и четко установленные временные рамки для передачи форм с сообщениями о явлениях в случае регистрации серьезных нежелательных лекарственных реакций. Регуляторные требования в отношении системы представления сообщений должны включаться в процедуры для КМЯ.

2. Беременность

2.1 Исходная информация

Очень важным аспектом фармаконадзора, в том числе фармаконадзора за противотуберкулезными препаратами, является получение дополнительной информации о безопасности во время беременности, в частности для новых лекарственных средств и лекарственных средств, которые ограниченно назначались в новых группах пациентов. Успех в получении итоговых данных о воздействии во время беременности зависит от интенсивности наблюдения за пациентами.

2.2 КМЯ во время беременности

Формы начала лечения и анализа лечения (Приложения 6 и 7) также помогают собирать информацию о результатах воздействия противотуберкулезных препаратов во время беременности. Форма анализа заполняется с определенной периодичностью в период беременности женщины, либо во время каждого последующего посещения лечебного учреждения по поводу ТБ, либо в дородовой консультации – в зависимости от местного протокола. Младенца рекомендуется осматривать во время родов или после родов, в 3 месяца и в 1 год. В идеальном случае осмотр педиатра рекомендуется проводить в 1 год, чтобы установить возможные серьезные отклонения внутренних органов, напр., сердечную патологию. Осмотр в 3 месяца и 1 год проводят в порядке дополнительной проверки, что позволяет установить некоторые врожденные аномалии, незаметные во время родов, то есть если такие отклонения не были замечены во время родов, их следует установить позднее.

Всех беременных женщин, получающих противотуберкулезные препараты, необходимо регулярно обследовать, с тем чтобы определить исход беременности и состояние здоровья младенца. Для каждого участка, где проводится мониторинг, необходимо разработать свою СОП, для того чтобы каждая беременная женщина регулярно наблюдалась у медицинского работника. Младенцам, рожденным женщинами с ТБ, необходимо назначать профилактическое лечение и регулярно привозить на обследование.

2.3 Регистр беременности

Беременность представляет собой явление, и ее следует регистрировать как явление во время ввода данных. С этой целью, а также для ввода информации о беременности необходимо создать особую клиническую категорию «*Воздействие во время беременности*», которая может составить основу регистра беременности. SemFlow создает это автоматически.

Регистр беременности должен включать следующие поля:

- номер сообщения;
- возраст матери;
- срок беременности на дату первого получения противотуберкулезных препаратов;
- исход беременности, включая выкидыш или мертворождение;
- срок беременности на момент родов;
- исход для плода или новорожденного.

Информация о любой врожденной аномалии должна сразу же передаваться клиническому координатору или специалисту, проводящему анализ для КМЯ в ЦФН, который в свою очередь должен информировать руководителя НПТ. После этого группа специалистов проводит дальнейшую оценку и исследование.

Специалист, проводящий клинический анализ для КМЯ в ЦФН, должен регулярно проверять регистр беременности и следить за тем, чтобы все последующие процедуры были проведены или была попытка их проведения. Для этого необходимо разработать СОП.

2.4 Чего можно ждать от КМЯ во время беременности

КМЯ проводится для получения сигнала о появлении обычных проблем, которые, безусловно, важнее, чем необычные проблемы, поскольку они больше влияют на младенцев. Частоту любых врожденных аномалий можно сравнить с обычной частотой таких аномалий в стране или регионе, если такие данные имеются. Отсутствие каких-либо кажущихся врожденных аномалий обнадеживает, однако это не говорит о полной безопасности, особенно что касается необычных проблем. Если установлены явления, значимость которых неизвестна, это может сигнализировать о необходимости проведения контролируемого исследования группой специалистов. КМЯ включает регистрацию всех заболеваний и всех схем лекарственного лечения, и их можно анализировать как факторы риска развития врожденных пороков или самопроизвольных аборт или внутриутробной смерти. Результаты анализа врожденных аномалий должны передаваться

для обсуждения в Группу экспертов для анализа безопасности¹ (консультативный совет), ЦФН и НПТ.

3. Воздействие через грудное вскармливание

Во время последующего наблюдения кормящих матерей, получающих противотуберкулезное лечение, необходимо спрашивать о том, заметили ли они какие-либо клинические явления у младенца. Необходимо зафиксировать данные об исходе такого явления для каждого младенца, который мог подвергаться воздействию лекарственных средств через грудное вскармливание. Если таких явлений не наблюдалось, исход необходимо отметить как «воздействия нет». Необходимо указать возраст младенца. В момент ввода данных данные о воздействии через грудное вскармливание необходимо внести в особую клиническую категорию под названием «Воздействие в период кормления грудью», что позволит создать регистр с указанием исхода.

4. Смерть

Все случаи смерти необходимо отслеживать для того, чтобы определить ее причину, даже если зависимость смерти от лекарственного средства кажется весьма сомнительной. При вводе данных случаи смерти необходимо вводить в клиническую категорию «Умер»; в таком случае у вас будет регистр для регулярной проверки и сопоставления данных обо всех явлениях. Это облегчает процедуру оценки. КМЯ позволяет рассчитывать смертность. Это дает особые преимущества, поскольку эти показатели можно использовать для измерения изменений в данных об исходе явлений и позволяют проводить сравнение между странами. Отличия могут указывать на более высокую эффективность или безопасность. Для получения достоверных сравнений цифры должны быть достаточными.

5. Отсутствие эффективности

Отсутствие ожидаемой эффективности всегда следует записывать как явление. Необходимо правильно использовать термины для описания явлений «неэффективность лекарственного средства» и «снижение эффективности лекарства».

Причины недостаточной эффективности могут включать следующее:

- лекарственное средство не сохраняется в организме по причине рвоты или сильной диареи;
- недостаточная приверженность пациента назначенной схеме лечения;
- неадекватная доза;
- низкое качество лекарственного средства;
- фальсифицированное лекарственное средство;

¹ Группа экспертов для анализа безопасности (или консультативный совет) представляет собой совет экспертов, который рассматривает важные вопросы безопасности и консультирует ЦФН и регуляторный орган. Состав и роль этого комитета описаны в документе *The safety of medicines in public health programmes: pharmacovigilance an essential tool*. Geneva, World Health Organization, 2006: p. 38.

- неверно поставленный диагноз;
- взаимодействие, снижающее уровень препарата в крови;
- лекарственная устойчивость.

6. Отсроченные реакции

Некоторые важные и серьезные НЛР могут наступать на поздней стадии или со временем ослабляться, напр., глухота после лечения инъекционными препаратами. В отношении некоторых реакций, которые требуют дополнительной характеристики, руководители программ могут принять решение о продолжении мониторинга за состоянием пациентов без отмены подозреваемого лекарственного лечения, пока не появятся более точные данные, указывающие на естественную историю проблемы, или пока уровень риска для пациентов не станет приемлемым. В последнем случае может быть принято решение о мониторинге таких пациентов после отмены вызывающего подозрение лекарственного лечения, с тем чтобы правильно понять степень обратимости проблемы. Для регистрации изменений по мере развития токсичности могут понадобиться специальные термины и определения явлений. Клинические специалисты должны предложить необходимые термины, которые можно добавить в словарь клинических явлений.

7. Сопутствующие заболевания

Пациенты могут чаще испытывать определенные НЛР, если у них имеются другие проблемы со здоровьем – либо вследствие наличия сопутствующих заболеваний, либо вследствие взаимодействия лекарственных средств, используемых для лечения по поводу других заболеваний. Примерами сопутствующих заболеваний, которые могут привести к таким проблемам, являются ВИЧ/СПИД, недостаточность питания и малярия. По этой причине сопутствующие заболевания необходимо фиксировать всегда, что позволяет проводить их статистический анализ для определения факторов риска наступления определенных явлений.

I. Идентификация сигнала

(Для системы представления спонтанных сообщений, целевых спонтанных сообщений или для когортного мониторинга клинических явлений.)

1. Введение

Сигнал определяется как: *информация о возможной причинно-следственной связи между побочным явлением и лекарством, о которой ранее не было ничего известно или сведения были недостаточными (ВОЗ).*¹

Обычно требуется более одного сообщения. В противном случае, может быть установлено несколько схожих явлений, имеющих сильную связь с лекарством («определенную» или «вероятную»), но при этом не будет веских данных о том, что такие явления признаются как реакция. Явления, кодируемые как «возможные», могут использоваться в качестве вспомогательной доказательной информации. Группа случаев скоропостижной смерти, кодируемой как «возможная», является исключением из этого общего правила, и к ним следует относиться серьезно. Иногда сигналом может считаться отдельно взятое явление (определенное или вероятное), которое имеет свою степень тяжести, серьезности или особенность. В литературе может присутствовать одно или два сообщения о явлении, однако этого недостаточно для его валидации и потребуются новые данные для усиления сигнала.

Идентификация сигналов в базе данных ЦФН о нежелательных явлениях или подозреваемых НЛР (или в другой базе данных) требует тщательного анализа отдельных сообщений и явлений. Самым надежным способом идентификации ранее не подозреваемых НЛР является проведение тщательного, информированного, систематического и стандартизированного клинического анализа сообщений Центра. Важно выполнить весь процесс – от оценки взаимосвязи до идентификации сигналов, усиления сигналов и передачи полученных результатов.

Если сигнал о новом НЛР будет учитываться, данные, включаемые в сообщение (сообщения), должны иметь хорошее качество. Для полной оценки взаимосвязи между лекарством и явлением необходимо иметь достаточные данные. Для этого необходимо выбирать только те сообщения, которые указывают на определенную или вероятную взаимосвязь. Самые сильные сигналы будут иметь несколько сообщений, указывающих на определенную или вероятную взаимосвязь. Сигнал может быть идентифицирован по одному «определенному» сообщению. Если «определенные» сообщения отсутствуют, для сигнала потребуются как минимум три «вероятных» сообщения. Первые сообщения в сигнале с определенной или вероятной взаимосвязью называют «индексными слу-

¹ Safety Monitoring of Medicinal Products: Guidelines for Setting Up and Running a Pharmacovigilance Centre (см. Приложение 1).

чаями». Случаи, кодируемые как «неклассифицируемые» или «неоцениваемые», при расследовании сигнала не учитываются.

Необходимо тщательно и регулярно проверять «сомнительные» явления, поскольку они могут содержать скрытые или нераспознанные реакции. Кластер важных схожих явлений может указывать на непредвиденную реакцию, которая не была идентифицирована на момент проведения клинической оценки. Однако их не следует включать в оценку сигнала, для которого имеются сообщения с определенной, вероятной или возможной взаимосвязью, поскольку за отличиями могут скрываться характеристики расследуемого сигнала.

2. Критерии отбора явлений для исследования

- Наличие хороших данных.
- Явление имеет клиническую актуальность.
- Получено несколько сообщений о явлении, указывающих на достоверную и сильную взаимосвязь с лекарством (определенную или вероятную).
- Если явление подтверждается, оно представляет достаточную значимость или интерес для того, чтобы:
 - были предприняты регуляторные действия;
 - были предоставлены рекомендации тем, кто назначает лекарственные средства;
 - это явление имело научную значимость.

3. Методы идентификации сигнала

Существует четыре метода для идентификации сигнала:

1. Клиническая оценка отдельных явлений.
2. Клинический анализ сопоставляемых явлений.
3. Увязка документации.
4. Автоматизированное обнаружение сигнала.

1. Клиническая оценка отдельных явлений

Тщательная, регулярная и стандартизированная клиническая оценка отдельных сообщений с учетом возможности появления сигнала представляет собой самый быстрый метод идентификации сигнала.

В ходе регулярной оценки поступающих сообщений, если специалист по оценке идентифицирует явление и считает, что это явление может представлять собой НЛР нового типа, необходимо провести поиск источников с указанием на другие схожие явления, с тем чтобы подтвердить точку зрения.

- Вначале необходимо проверить базу данных для нахождения других схожих сообщений или клинически связанных терминов.

- Необходимо проверить библиографические источники для поиска информации об НЛР (Приложения 1 и 5). Надежными библиографическими источниками являются *Martindale, The complete drug reference* и *Micromedex online drug reference*. Также полезно проверить справочник для врачей *The Physicians Desk Reference (PDR)*, хотя внесенные в него источники включают перечни данных, предоставляемые фармацевтическими компаниями, и содержат большое число ссылок на возможные неподтвержденные реакции, причем такую информацию часто трудно интерпретировать.
- Если ссылка на то, что определенное явление является НЛР, отсутствует, необходимо провести его расследование.

2. Клинический анализ сопоставляемых явлений

Необходимо проводить регулярный анализ всех явлений в базе данных для определенного лекарства (лекарств) (или класса лекарств), напр., ежемесячно.

Проведению такого анализа способствует сопоставление (сортировка) явлений с помощью компьютерной программы для получения клинически ориентированной структуры с тем, чтобы можно было увидеть общую клиническую картину явлений, касающихся лекарства или схемы лечения. С этой целью термины для определения явлений сортируют по кодам словаря явлений (см. раздел E.6.2.6).

Для того чтобы выполнить сопоставление явлений:

- Каждое явление должно иметь соответствующий термин для описания явления, выбранный из словаря явлений, и каждое явление должно быть оценено. Для каждого такого термина имеется словарный код («код печати»), который необходимо добавить в базу данных с терминами во время ввода данных. Инструмент CemFlow автоматизирует применение кода.
- Словарные термины кодированы таким образом, что при кодировании явлений по коду клинически связанные явления появляются вместе.
- Затем явления можно распечатать или показать на мониторе компьютера в виде системной клинической структуры. Это позволяет легко увидеть группы связанных явлений.

Например, при исследовании кожной сыпи как возможного сигнала все возможно связанные явления и состояния следует рассматривать вместе, например, дерматит, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса – Джонсона, сыпь и эритематозную сыпь. Термины в словаре явлений кодированы указанным клинически релевантным образом. Пример разработки и валидации сигнала можно найти в источнике Coulter DM, Clark DWJ. Disturbance of vision by COX-2 inhibitors. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2004, 3:607.614.

При сопоставлении всех явлений в базе данных по клиническим категориям и подгруппам с помощью CemFlow помимо общего сопоставления можно получить четыре специальных сообщения. Их следует проанализировать на наличие потенциальных сигналов.

1. Параллельно назначаемые лекарственные средства

Они приводятся в сообщении вместе с явлениями, о которых поступала информация во время использования этих лекарств. Этот перечень может указывать на взаимодействие.

2. Регистр беременности
3. Воздействие через грудное вскармливание
4. Умер

Этот, возможно, необычный термин используется, чтобы показать, что пациенты умерли по какой-то причине (причины должны быть перечислены) без какого-либо возможного нежелательного воздействия лекарственного средства. Это необходимо для мониторинга явлений, когда регистрация явлений не подразумевает указания причинно-следственных связей. Использование терминов «фатальный» или «смерть» может подразумевать, что смерть была вызвана мониторируемым лекарственным средством или схемой лечения, и этого необходимо избегать, поскольку такое лекарственное средство может вызывать страх у пациентов.

При регистрации смерти необходимо указывать причину (причины). Причины смерти необходимо сопоставлять внутри категории точно так же, как сопоставляются явления в целом, используя словарный код, с тем чтобы они были объединены в клинически значимые группы. Это позволяет легко показать все клинические картины, связанные со смертью. В отношении всех подозрительных картин, составляющих сигнал, следует применять строгие процедуры валидации.

Сигналы о взаимодействии

Все лекарственные средства, используемые в связи с мониторируемыми лекарственными средствами или схемами лечения, вводятся в базу данных и указываются в специальном отчете (сообщении) «Параллельно назначаемые лекарственные средства» в момент общего сопоставления. Каждое дополнительное лекарственное средство указывается вместе с явлениями, которые имели место во время применения этого лекарственного средства, что облегчает визуальную идентификацию сигналов о возможном взаимодействии. Это представляет собой запись явлений, которые происходят при приеме более одного лекарственного средства.

Существует возможность того, что непредвиденные реакции могли быть закодированы как «сомнительные» и представляют собой неустановленные сигналы. Необходимо регулярно проверять записи таких явлений для обнаружения непредвиденных картин. Если появились непредвиденные картины, их следует рассматривать как сигналы и расследовать, как описано в разделе I.

3. Увязка документации

Увязка документации зависит от наличия уникального идентификатора для пациентов в системе здравоохранения или в больничных картах. Этот же идентификатор может записываться вместе с информацией о пациенте в когортную базу данных. Его можно будет использовать как инструмент для сбора дополнительных данных о явлении, таких как информация о поступлении в больницу. Этот процесс включает сопоставление идентификаторов пациентов в когорте с идентификаторами пациентов в любых имеющихся базах данных или регистрах (напр., регистре смерти или поступлений в больни-

цу). При таком увязывании историй болезни можно, например, увидеть, умер ли пациент, а также дату и причину смерти; был ли пациент госпитализирован и его диагноз; была ли у пациента диагностирована болезнь, представляющая особый интерес, для регистрации которой создавался регистр (напр., лекарственно-устойчивый ТБ).

Затем результаты такой увязки записываются в документы с регистрацией явлений для пациентов в когорте. Регистрация неожиданно высокой частоты определенного явления (напр., дистонической реакции или поражения печени, установленных на основании диагноза при выписке из больницы) также может представлять собой сигнал.

Идентификация сигналов в реальном времени путем клинической оценки при проведении стандартной оценки и регулярном анализе явлений в базе данных для лекарственного средства позволяет обнаружить большинство сигналов раньше, чем при использовании автоматизированных методов.

4. Автоматизированное обнаружение сигнала

УМС регулярно проверяет базу данных ВОЗ на возможные сигналы, используя для этого передовые методы поиска данных (см. www.who-umc.org/graphics/25294.pdf). Применение автоматизированных методов позволяет усилить сигнал, идентифицированный путем клинической оценки. Они могут идентифицировать сигналы, которые были не замечены во время оценки сообщений и при последующем анализе. Такой анализ проводится по всем ИСНР, полученным во всем мире; следовательно, он дает хорошую возможность для обнаружения большего числа сообщений о предполагаемой связи «лекарство-явление».

Ж. Оценка сигнала

1. Общий подход

Подтверждение сигнала – это процесс постепенного усиления сигнала благодаря получению новых данных фармаконадзора или исследовательских данных. Этот процесс включает анализ имеющихся данных, а также более детальный анализ ваших собственных данных согласно следующим принципам:

- анализ другого опыта;
- поиск неслучайных характеристик;
- сравнение с контрольными явлениями;
- анализ фармакологии;
- проведение эпидемиологических исследований;
- коммуникация и обратная связь.

2. Другой опыт

- Поиск аналогичных сообщений в базе данных, **связанных клинических явлений** в той же клинической категории (КМЯ) или классе системных органов (спонтанных сообщений) – для подозреваемого лекарственного средства, а не просто отдельно взятого термина явления. Также поиск **связанных лекарственных средств** в одной и той же группировке классификации АТХ.
- Также возможен поиск во всемирной базе данных ВОЗ с помощью VigiBase. Вы можете запросить значение информационного компонента (ИК) для комбинации «лекарство – явление» в базе данных ВОЗ в УМС. Это покажет, появлялось ли сообщение о конкретной комбинации «лекарство – явление» чаще, чем можно было бы предполагать. Это доступно для пользователей VigiFlow или SemFlow как одного из инструментов анализа. Значение ИК для комбинации «лекарство – явление» можно получить через онлайн-инструмент VigiLyze, предоставляемый центром УМС.
- Вы также можете запросить информацию, которой располагают другие национальные центры, через электронную сеть VigiMed, координируемую центром УМС.
- Поиск аналогичных сообщений в литературе с помощью поисковых инструментов, таких как PubMed или Micromedex.
- Послать запрос в фармацевтическую компанию: идентифицировали ли они проблему по данным проведенных испытаний или же получали аналогичные ИСНР, и просить дать подробные сведения. Идентифицировались ли аналогичные явления в доклинических исследованиях? Идентифицировалось ли это явление или аналогич-

ные явления в программах КМЯ после поступления лекарственных средств в продажу (мониторинг за безопасностью назначаемых препаратов, МНП, или программа IMMP)?

3. Поиск неслучайных характеристик

Анализ данных о группе сообщений может показать характеристики, которые не являются случайными; в отсутствие систематических ошибок неслучайные характеристики могут указывать на то, что явления могут быть связаны с лекарственными средствами. Некоторые из приведенных ниже характеристик можно оценить только с помощью КМЯ.

Время наступления

Группируется ли диапазон времени наступления вокруг некоего определенного периода (напр. 5 дней или 3 недели) или же время наступления разбросано во времени произвольно? Для подтверждения этого можно использовать таблицу вероятности дожития или анализ долговечности. Анализ долговечности также можно использовать для анализа отличий во времени наступления между пациентами, получающими анализируемое лекарственное средство, и пациентами, получающими компаратор (лекарственное средство для сравнения); напр., если явление наблюдается раньше у пациентов, получающих анализируемое лекарственное средство, чем у пациентов, получающих компаратор, необходимо учитывать эффект «лекарство – явление».

Средняя доза

Является ли средняя доза существенно более высокой у пациентов, которые имели анализируемое явление, по сравнению с пациентами, у которых это явление не наблюдалось?

Средний возраст

Отличается ли существенным образом средний возраст пациентов, которые имели анализируемое явление, от среднего возраста пациентов, у которых это явление не наблюдалось?

Отличие между полами

При сравнении с когортой: отличается ли существенно частота наступления явления у мужчин и у женщин? Одной из причин этого может быть воздействие лекарственного средства.

4. Сравнение с контрольными явлениями

Если предполагается, что группа явлений в группе после лечения сигнализирует о реакции, частоту следует сравнить с терминами для того же явления по данным до лечения. Более высокая частота для подозреваемого явления в группе после лечения, которая статистически значима, будет указывать на причинную связь с мониторируемым лекарственным средством (средствами).

Явления, кодируемые как инциденты (не реакции) (см. раздел G.4), показывают фоновую заболеваемость и могут использоваться как внутренний контроль. Например, если подозрительные явления показали различные характеристики по сравнению с инцидентами, это указывает на причинную связь с мониторируемым лекарственным средством (средствами).

5. Фармакология

Существует ли вероятный (достоверный) фармакологический механизм, посредством которого лекарственное средство способно вызвать явление?

Вызывали ли аналогичную проблему другие лекарственные средства в том же классе, и был ли описан механизм для связанных лекарственных средств?

Обратить внимание на то, что для нового лекарственного средства известного механизма для новой НЛР может не быть. Иногда исследование ранее не идентифицированной НЛР дает новые данные о фармакологии лекарственного средства.

6. Проведение эпидемиологических исследований

Если явление кажется важным, могут потребоваться эпидемиологические исследования. Иногда для этого требуется сотрудничество с другими участниками, имеющими опыт и знания в этой области. Такие исследования включают когортные исследования, исследования случай-контроль, исследования для увязки документации или популяционные исследования баз данных.

7. Коммуникация и обратная связь

Эффективная и хорошо организованная передача сигнала заинтересованным сторонам обеспечит получение информации и даст вам обратную связь для определения ее валидности и значения.

Указанные ниже заинтересованные стороны могут дать бесценный совет:

- группа экспертов для анализа безопасности и (или) регуляторный орган;
- практические медработники;
- центр УМС;
- фармацевтическая компания;
- страновой бюллетень о НЛР;
- письмо или сообщение в медицинский журнал.

К. Идентификация факторов риска

1. Введение

Фактор риска – это характеристика, связанная с растущей вероятностью наступления явления. В присутствии фактора риска вероятность развития НЛР у пациента выше. Знание факторов риска позволяет избежать или минимизировать число НЛР, с которыми они соотносятся (связаны). Факторы риска могут быть связаны с пациентом (напр., возраст, вес, рост, ИМТ, генетический полиморфизм (энзимы CYP 450), беременность, сопутствующие заболевания (напр., ВИЧ/СПИД), поражение почек или печени) или с лекарственным средством, включая дозу, длительность лечения, получение лекарственного средства ранее (аллергические реакции) и получение параллельно назначаемых препаратов. На исход также могут влиять другие вещества, присутствующие в окружении пациента, такие как табак, алкоголь, питание (напр., сок грейпфрута), и традиционные лекарственные средства.

2. Идентификация

Знание фармакодинамики и фармакокинетики лекарственного средства иногда позволяет прогнозировать некоторые НЛР, но не идентифицировать их.

Факторы риска для определенных НЛР могут идентифицироваться в ходе клинических испытаний. Однако такие испытания не проводятся для анализа вопросов безопасности, а возможность для этого ограничена, учитывая малое число участников и отсутствие потенциальных внешних факторов (напр., параллельно назначаемых лекарственных средств).

Клинический опыт может создать впечатление, что определенные характеристики представляют собой факторы риска, однако такое впечатление не является надежным. Необходимо сравнивать частоту таких характеристик у пациентов, имеющих и не имеющих реакцию.

Факторы риска невозможно идентифицировать с определенностью по спонтанным сообщениям, учитывая отсутствие данных о частоте. Например, наблюдаемая связь явления с возрастом может объясняться распределением по возрастным группам популяции, к которой относятся пациенты, имевшие такое явление.

При проведении КМЯ знание характеристик всей когорты позволяет измерить отличия между пациентами, имевшими НЛР, и пациентами, не имевшими таких НЛР, и тем самым идентифицировать факторы риска. Самый простой подход заключается в том, чтобы измерить частоту возникновения характеристики у пациентов из когорты, которые имели анализируемую НЛР, и сравнить ее с частотой характеристики у пациентов в когорте, которые такой реакции не имели. При этом можно рассчитать относитель-

ный риск (ОР), разделив частоту возникновения у пациентов, которые имели реакцию, на частоту возникновения у пациентов из когорты, которые реакции не имели.

Также необходимо рассчитывать доверительные интервалы (ДИ) для оценки статистической значимости любого установленного отличия. Такой метод может давать систематические ошибки или включать внешние факторы, учитывая возможные отличия между двумя группами, напр., параллельно назначаемые лекарственные средства или ошибки в назначении. Таких отличий может быть несколько, напр., сопутствующее заболевание плюс курение.

Множественная логистическая регрессия представляет собой эффективный статистический метод, который обеспечивает контроль различных характеристик (напр., возраст, доза, параллельно назначаемые лекарственные средства) в рамках одного расчета и надежное идентифицирование факторов риска. Если вы хотите использовать этот метод, вам лучше проконсультироваться у специалиста по биостатистике.

Исследования методом случай-контроль позволяют проанализировать характеристики, для которых данные не собирались. Например, аномальная функция почек может считаться возможным фактором риска. Для исследования выбирается выборка пациентов, имевших анализируемую НЛР, и соответствующая выборка пациентов в когорте, не имевших этой НЛР. Затем проводится анализ функции почек и рассчитывается частота аномальной функции для каждой группы. Затем рассчитывается ОР для группы пациентов, имевших НЛР. Доверительные интервалы для ОР покажут, имеет ли статистическую значимость любое установленное отличие и является ли аномальная функция почек фактором риска. (Это называется исследованием методом случай-контроль по типу вложенной выборки). Такой вид исследования также можно использовать для идентификации влияния любого генетического полиморфизма. Риск систематической ошибки может быть высоким, особенно если «контроли» выбираются неправильно.

L. Описание и анализ данных

В настоящем руководстве указаны различные методы для описания и анализа данных. CemFlow и VigiFlow имеют встроенные аналитические программы.

Табулирование данных является простым способом обобщения частоты сообщений с разбивкой по полу, возрастным группам, центрам лечения или участкам. Сопоставление явлений включает их табулирование по подозреваемым лекарственным средствам или клиническим категориям, демонстрируя данные для отдельных пациентов с указанием пола, возраста, дозы, времени до наступления, взаимосвязи и исхода. Таблицы могут сравнивать относительные риски для важных явлений до и после лечения. Агрегированные данные также можно показывать в виде полезных столбчатых диаграмм.

Для проведения необходимого анализа достаточно использовать простые статистические методы:

- Средние значения переменных, таких как возраст, можно сравнивать с помощью t-критерия.
- Риск можно рассчитывать как частоту любого явления или группы явлений.
- Атрибутируемый риск – это разница между абсолютным риском (частотой в рассматриваемой группе) и частотой, когда члены когорты не получали лекарственных средств (контрольный период). Эта разница представляет собой риск, связанный с приемом мониторируемого лекарственного средства (средств). Это не применимо к поздно наступающим явлениям в контексте протокола, изложенного в настоящем руководстве. Частота обычно выражается с указанием соответствующего доверительного интервала, чтобы отразить степень неопределенности оценок.
- Таблицу вероятности дожития или анализ долговечности можно использовать для идентификации времени до наступления явления для каждого пациента, у которого наблюдали такое явление; это позволяет рассчитать частоту для пациентов, у которых такое явление имело место (доживших до явления) в определенные моменты времени. Такие таблицы можно использовать для измерения диапазона времени наступления какого-либо явления и для определения возможной неслучайной взаимосвязи с лекарственным средством.
- Множественная логистическая регрессия используется для поправки оценочного эффекта, связанного с различными факторами риска.

Преимущества и недостатки фармаконадзора различного типа**Спонтанные сообщения***Преимущества*

- Проще с административной точки зрения и менее трудоемки по сравнению с когортным мониторингом явлений (КМЯ).
- Дешевле по сравнению с КМЯ.
- Центры фармаконадзора (ЦФН) и медицинские специалисты скорее всего знакомы с этим методом, поскольку он широко используется для фармаконадзора.
- Он обеспечивает надзор за безопасностью в течение всего периода присутствия всех лекарственных средств на рынке.

Недостатки

- Данные, собираемые с помощью этого метода, являются неполными. В развитых странах сообщения о реакциях поступают менее чем в 5% случаев.
- Невозможно надежно подсчитать частоту, следовательно, невозможно измерить риск и достоверно установить факторы риска.
- Присутствие серьезных систематических ошибок в общении.
- Слабые возможности для информирования о случаях смерти.
- Для получения точных данных об определенных факторах, напр., беременность, дети и конкретные представляющие интерес явления, необходимо проводить специальные исследования.
- Проведение таких специальных исследований увеличивает затраты, что в свою очередь снижает экономические преимущества спонтанных сообщений.

Целевые спонтанные сообщения (ЦСС)*Преимущества*

- Проще и менее трудоемки по сравнению с КМЯ.
- Отсутствуют исходные измерения, как в КМЯ.
- ЦСС представляет собой «дополнение» к стандартному мониторингу исхода для больных ТБ.
- Может быть нацелено на приоритетные НЛР.
- Формы и пути передачи сообщений аналогичны тем, которые используют для стандартных спонтанных сообщений.

Недостатки

- Этот метод зависит от индивидуального желания проводить мониторинг и направлять сообщения. Таким образом, числитель (количество лиц, имеющих нежелательную реакцию) может быть неточным.
- По этой причине критически важной является полнота сообщений.

- Опыт применения ЦСС ограничен, а методы требуют проверки в ходе практической работы.

Когортный мониторинг явлений

Преимущества

- возможность получения показателей частоты;
- возможность получения почти что полного профиля нежелательных явлений и (или) нежелательных лекарственных реакций на определенные лекарственные средства;
- высокая эффективность идентификации сигналов на ранней стадии;
- возможность для увязки реакций с факторами риска;
- возможность точного сравнения между лекарственными средствами;
- возможность создания регистра беременности и идентификации проблем в связи с беременностью и частыми врожденными аномалиями;
- при использовании обычного контрольного наблюдения этот метод позволяет установить снижение или отсутствие терапевтического действия и тем самым поставить под сомнение правильность диагноза, правильность назначения, уровень приверженности лечению, указывать на появление лекарственной устойчивости или на плохое качество лекарств или на то, что лекарства являются фальсифицированными;
- возможность зафиксировать и проанализировать данные обо всех случаях смерти и получить коэффициент смертности;
- возможность получения быстрых результатов в определенной группе пациентов;
- поскольку метод используется для интенсивного анализа лекарственных средств, представляющих большой интерес в определенной области, и позволяет быстро получить клинически важные результаты, он стимулирует заинтересованность в безопасности лекарств в целом;
- этот метод позволяет получить надежные данные для решения проблем настороженного отношения к лекарствам, указывает на ранней стадии на возможное взаимодействие с параллельно назначаемыми лекарствами (напр., антиретровирусными), а также на необходимость внесения соответствующих регуляторных изменений;
- характеристика реакций усиливает возможности для управления рисками и уменьшения проблем приверженности пациента. В целом исход должен быть лучше для пациентов и для программы по ТБ, которая должна быть экономически эффективной.

Недостатки

- Этот метод является более трудоемким и дорогостоящим по сравнению со спонтанными сообщениями.
- Он окажется новым для медицинских специалистов и ЦФН, что потребует проведения обучения.

М. Организация

1. Законодательство

1.1 Законодательное внедрение фармаконадзора

Спонтанные сообщения и программы КМЯ составляют основу для сбора данных при проведении мероприятий по фармаконадзору. Фармаконадзор представляет собой неинвазивный метод, следовательно, он не создает какого-либо физического риска для пациентов. Спонтанные сообщения и программы КМЯ не являются клиническими испытаниями. Это методы надзора за здоровьем населения, требующие сбора данных определенного типа в интересах здравоохранения. Надзор за здоровьем населения часто проводится в соответствии с определенным законодательством, которое разрешает или требует сбора определенных данных. В некоторых странах информирование о рисках, связанных с лекарственными средствами, является обязательным. Система спонтанных сообщений применяется в отношении всех лекарственных средств. Определенные лекарственные средства, которые применяются широко и важны для здоровья населения, должны подвергаться КМЯ по мере возможности, в частности новые лекарственные средства или лекарства, которые впервые вводятся для группы пациентов. Основными примерами являются противотуберкулезные препараты и АРВ. Руководители национальных программ здравоохранения и фармаконадзора должны выступать за то, чтобы мероприятия по фармаконадзору были законными или обязательными.

1.2 Регистрация на определенных условиях

Для повышения правового статуса мероприятий по сбору данных для фармаконадзора необходимо ввести правовые требования и нормы, предусматривающие проведение КМЯ в отношении определенных новых, важных для здоровья населения лекарственных средств до получения разрешения на их широкое применение. Регистрация на определенных условиях может быть предложена, пока не станут известны результаты программы КМЯ, после чего разрешение на широкое применение может быть дано или отклонено на основании безопасности.

1.3 Профессиональные стандарты

Во многих странах действуют профессиональные стандарты для сотрудников здравоохранения, которые предусматривают обязательное непрерывное медицинское образование (НМО). Вполне оправдано, что специалисты по фармаконадзору должны получать свидетельство о повышении квалификации.

Направление спонтанных сообщений или анкет КМЯ в ЦФН показывает – со стороны медицинских специалистов – профессиональную ответственность, хорошую медицинскую практику и участие в мероприятиях, направленных на улучшение стандарта медицинской

помощи и безопасности. Кроме того, такие мероприятия представляют собой процесс обучения – через заполнение форм, которые заставляют учитывать вопросы безопасности, и получение обратной информации из ЦФН. Профессиональные объединения должны включать спонтанные сообщения и КМЯ в проводимые ими мероприятия по НМО.

2. Этические вопросы

Этические принципы должны применяться последовательно по всем методам фармаконадзора. В частности этика сбора данных для КМЯ имеет определенные характеристики, поскольку это методика, которая требует сбора подробных персональных данных, а иногда хранения таких данных в течение неопределенного периода. Зачастую возникает потребность в проведении дальнейшего наблюдения в будущем для анализа любых установленных проблем безопасности – в этот момент требуется проведение исследований, например, более детального когортного исследования, исследований методом случай-контроль по типу вложенной выборки, сравнительных исследований безопасности, исследований в подгруппах (напр., среди детей) или даже полномасштабного клинического испытания.

Прежде чем начинать программу КМЯ, необходимо провести открытое обсуждение с участием всех заинтересованных сторон, включая пациентов. Наиболее важным является то, чтобы на ранней стадии планирования получить разрешение министерства здравоохранения, без поддержки которого много не достигнуть. Необходимо наладить открытую коммуникацию с профессиональными организациями, всеми сотрудниками, оказывающими медицинскую помощь, фармацевтической отрасли, населением в целом, лидерами сообществ и средствами массовой информации.

2.1 Обязательные условия для сбора данных о пациенте

Важно получить разрешение властей самого высокого уровня в стране. Это может быть министр здравоохранения или регуляторный орган.

Важно открыто объявить о том, какие данные будут собираться и для чего. Заявленные цели должны быть достаточно широкими, включая:

- долгосрочное последующее наблюдение для установления сигналов, указывающих на реакции замедленного типа;
- использование данных для проведения последующих исследований, например, методом случай-контроль по типу вложенной выборки;
- контрольные исследования в целях идентификации факторов риска. Не всегда можно провести контрольные исследования, чтобы прогнозировать дополнительные исследования, которые могут понадобиться для расследования вопросов безопасности, установленных в ходе мониторинга; таким образом, чтобы провести необходимые дополнительные исследования необходимо получить разрешение на хранение данных;
- последующие исследования для валидации сигналов;
- сравнительные исследования для новых противотуберкулезных препаратов или схем лечения.

Соглашения по вопросам безопасности и конфиденциальности должны быть открытыми для всех и отвечать всем национальным законодательным требованиям.

2.2 Обучение сотрудников

Сотрудников, отвечающих за фармаконадзор, необходимо обучать правилам строго соблюдения требований безопасности и конфиденциальности.

После проведения обучения они должны подписать документ с указанием того, что они понимают вопросы неприкосновенности частной жизни и соглашаются соблюдать требования безопасности и конфиденциальности.

2.3 Вопросы безопасности

Поскольку очень важно записывать персональные идентификаторы, необходимо делать все для того, чтобы обеспечить безопасность, неприкосновенность частной жизни и конфиденциальность персональных данных. Фармаконадзор не будет адекватным, если персональные идентификаторы не используются. Для спонтанных сообщений и программ КМЯ очень важно иметь возможность наблюдать конкретных пациентов и фиксировать важные результаты. При проведении КМЯ, который позволяет измерять риск (частоту) и идентифицировать факторы риска, важно исключить дублирования при вводе данных, чтобы не получить завышенный знаменатель, который снижает точность таких результатов, а это возможно только при правильной идентификации пациентов. По этой причине потребность в регистрации идентификаторов пациентов налагает строгие условия на процедуру обеспечения безопасности данных. Эти условия изложены ниже:

- Данные, которые позволяют идентифицировать пациентов, следует хранить в компьютерах, не имеющих подключения к Интернету. Это исключает доступ для хакеров. Такая мера предосторожности будет невозможной и ненужной для тех, кто пользуется VigiFlow или CemFlow.
- Доступ к компьютеру с данными, которые можно использовать для идентификации пациентов, должен быть защищен паролем.
- Доступ по паролю должен предоставляться только тем, кто участвует в конкретных мероприятиях по фармаконадзору.
- Доступ в помещения должен строго контролироваться.

2.4 Использование данных

- Собираемые данные должны использоваться только в заявленных целях.
- Персональные идентифицируемые данные не должны передаваться другим сторонам, в том числе фармацевтическим компаниям, правительственным или министерским должностным лицам, учреждениями или исследовательским группам. Это касается персональных данных пациентов или лиц, направляющих сообщения. Передавать можно только анонимные данные.

2.5 Конфиденциальность

- Опубликованные данные, в том числе сообщения, не должны включать информацию, которая позволяет идентифицировать пациентов.
- Сотрудники не должны брать какие-либо идентифицируемые данные домой или в другие места вне ЦФН или центра мониторинга.
- Сотрудники не должны обсуждать вне центра мониторинга информацию, которая позволяет идентифицировать пациента.

2.6 Информированное согласие

Если мероприятия по фармаконадзору, представлению спонтанных сообщений и КМЯ разрешены или предусмотрены законом, в таком случае для сбора данных, необходимых для мониторинга безопасности, информированное согласие пациентов не требуется. Однако при этом необходимо строго соблюдать все изложенные выше условия неприкосновенности частной жизни.

Руководители программ не должны пытаться получить информированное согласие отдельных пациентов, даже если это возможно, поскольку это потребует значительного времени для того, чтобы объяснить концепции фармаконадзора (которые часто могут выглядеть странными с учетом культурных представлений) каждому пациенту, сделает работу более сложной и дорогостоящей и может снизить уровень валидности результатов, если большое число пациентов откажется от участия. Программа КМЯ **не** является клиническим испытанием и никоим образом не должна влиять на лечение. Это просто обычный процесс наблюдения и сбора данных в интересах общественного здравоохранения.

Альтернативой получению информированного согласия отдельных пациентов является открытое предоставление информации и раздача информационных листовок пациентам, с тем чтобы они могли с ними ознакомиться или получить пояснения вне медицинских учреждений, где они могут ощущать давление. Такие информационные листки должны включать контрактную информацию о медицинском учреждении и ЦФН, что позволяет пациентам выразить свое несогласие с тем, чтобы данные о них вводились в какие-то системы. В таком случае данные о пациентах не вводятся или, если данные уже были введены, их следует удалить. Это называется «принципом отказа от участия», который действует в ряде стран и, при необходимости, оказывается намного более практическим по сравнению с индивидуальным информированным согласием.

Такой подход был принят компетентными ураганами на международном уровне.¹

¹ Совет международных научно-медицинских организаций (СМНМО), Международные этические руководящие принципы по проведению эпидемиологических исследований (Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for epidemiological studies), Женева, CIOMS, 2009: с. 37, 42-43.

3. Структура

3.1 Центр фармаконадзора (ЦФН)

Вопросы создания ЦФН и его взаимоотношения с программами общественного здоровья широко рассмотрены в других публикациях ВОЗ – *Safety monitoring of medicinal products: Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre*, WHO, 2000 и *The safety of medicines in public health programmes: Pharmacovigilance an essential tool*, WHO, 2006 (см. Приложение 1).

3.2 Сотрудники центра по КМЯ

Очень важно, чтобы ЦФН имели достаточные дополнительные возможности для проведения исследований в целях КМЯ. Необходимо сформулировать четко оговоренные роли с учетом местных условий. Для проведения двух параллельных исследований в целях КМЯ (т.е. сравнительного исследования двух лекарственных средств или схем лечения) необходимо иметь следующих сотрудников.

Секретарь/руководитель

Этот сотрудник должен выполнять функции администратора (см. раздел Е.3). Помимо описанных функций он будет иметь другие административные функции, включая печать документации, поставку и распределение канцтоваров.

Клинический руководитель/специалист, выполняющий анализ

Штатный клинический руководитель, отвечающий за мониторинг, обзорный анализ и мероприятия, касающиеся клинической работы. Этот сотрудник будет выполнять следующие виды деятельности:

- обзорный анализ явлений, отмеченных в сообщениях, и оценка взаимосвязи, необходимые дальнейшие действия по результатам сообщений, связь с руководителем НПТ, запрос о проведении анализа данных, регулярное информирование Группы экспертов для анализа безопасности вместе с руководителем программы по ТБ и консультирование указанной группы экспертов о любых проблемах, на которые указывают полученные данные, информирование о любых серьезных явлениях, сигналах о новых НЛР и вопросах, касающихся управления рисками;
- отвечать за коммуникацию в сотрудничестве с руководителем НПТ. Это включает стимулирующие меры, изложенные в разделе Е.3;
- отвечать за обучение сотрудников Центра и вспомогательных работников.

Администратор данных

Штатный администратор данных будет отвечать за ведение базы данных, обеспечение качества, безопасности и конфиденциальности данных, регулярное сопоставление данных и составление необходимых отчетов, обеспечение распространения анкет во все медицинские учреждения, обучение, надзор за работой всех специалистов, занимающихся обработкой данных, и оказание помощи клиническому руководителю.

Специалисты по обработке данных

На весь период осуществления программы мониторинга необходимо нанять одного или двух штатных специалистов по обработке данных, которые будут заниматься вводом данных и решением ряда других задач под общим руководством администратора данных.

3.3 Оперативные сотрудники по КМЯ

Оперативный координатор

Оперативные сотрудники будут проводить работу под руководством оперативного координатора, который будет отчетываться перед клиническим руководителем программы КМЯ, а также взаимодействовать с руководителем программы по ТБ, при необходимости.

Координатор КМЯ

На каждом участке мониторинга необходимо назначить координатора КМЯ, который будет отвечать за следующие действия:

- обеспечение сбора данных, необходимых для программы КМЯ, используя методику, согласованную для противотуберкулезной клиники на этом участке (см. раздел Е.5);
- обеспечение сбора и доставки заполненных анкет;
- ведение местного регистра пациентов, включенных в мероприятия по КМЯ, для регистрации всех последующих посещений пациентов в противотуберкулезной клинике, а также – совместно с сотрудниками противотуберкулезной клиники – для обеспечения наблюдения за пациентами, которые не пришли на назначенный визит;
- ведение регистра беременных женщин для противотуберкулезного лечения и регистрации времени их последующих посещений;
- обеспечение наблюдения за беременными женщинами, если они не пришли в назначенное время в противотуберкулезную клинику для наблюдения. Координатор также должен поддерживать связь с родовыми центрами и родильными домами для сбора последующих данных о наблюдении за беременными женщинами и об исходе родов;
- обеспечение регистрации всех случаев смерти с целью определения истории явлений, приведших к смерти, причины и даты смерти.

Регистратор данных

Для каждого участка мониторинга необходимо назначить регистратора данных, если медицинские сотрудники не могут справиться с этой работой. Регистратор данных будет отчетываться перед координатором КМЯ и использовать согласованную на участке методику заполнения анкет.

Поддержка

Оперативный координатор будет оказывать содействие координатору КМЯ и регистратору данных на участках мониторинга. Это может включать поиск возможностей для получения помощи и координацию работы сотрудников ЦФН, сотрудников программы по ТБ, а также сотрудников, работающих в дорожных, педиатрических центрах и родильных домах.

4. Коммуникация¹

Как отмечалось в настоящем пособии, эффективная коммуникация является важнейшей составной частью хорошего фармаконадзора. В настоящем кратком разделе дается общий анализ наиболее важных знаний и умений, без которых даже наиболее оптимальная система не сможет реализовать свой потенциал. Методика и качество профессиональной коммуникации столь же важны, как само сообщение.

Применяемые подходы должны адаптироваться для целевой аудитории и могут включать личные встречи с влиятельными людьми в правительстве и министерстве здравоохранения, сотрудниками регуляторных органов, учебных заведений, больниц, программ общественного здоровья, ВОЗ, профессиональных объединений, фармацевтической отрасли, членами комиссии по вопросам неприкосновенности частной жизни, членами сообществ и представителей средств информации; презентации на встречах профессиональных групп, напр., врачей больниц, медсестер и фармацевтов (это лучше всего делать в рамках регулярных встреч членов таких групп); создание и распространение информационных буклетов для медицинских специалистов и пациентов; создание плакатов для пациентов и сообщества и их распространение среди аптек, больниц и клинических учреждений; развитие хороших отношений с ведущими журналистами газет, журналов, радио и телевидения; развитие КМЯ как мероприятия, заслуживающего освещения в печати, что позволит создать культуру безопасного использования лекарственных средств в гражданском обществе; развитие чувства коллегиальности и сотрудничества среди медицинских специалистов в интересах здоровья сообщества вместо применения авторитарного подхода; и расширение практики применения методики КМЯ в рамках консультаций с медицинскими работниками в больницах и клинических учреждениях.

4.1 Знать свою аудиторию

Критически важно адаптировать все свои материалы с учетом возможностей и предпочтений многочисленных аудиторий. В наши дни даже очень серьезные люди имеют мало времени на то, чтобы уделять пристальное внимание печатным материалам или же делают это от случая к случаю, следовательно, такие материалы должны быть максимально краткими, четкими и убедительными. Не все будут разделять ваши приоритеты и ценности, понимая их или уделяя им должное внимание; по этой причине важно знать настроения ваших получателей информации, чтобы вы могли довести до их сознания вашу информацию таким образом, чтобы она стала их собственной информацией. Необходимо помнить о том, что даже в одной аудитории (например, в

¹ Предоставил Брюс Хагман (Bruce Hugman): mail@brucehugman.net

среде фармацевтов) люди будут иметь самые различные возможности, уровень образования, мотивации и т.д. Чтобы лучше узнать свою аудиторию лучше всего использовать прямое участие и обмен знаниями – и такие знания принесут свои дивиденды. Одно и то же сообщение в одном и том же формате не может быть приемлемым для всех ваших аудиторий.

4.2 Поиск обратной информации

Одним из наиболее оптимальных путей, позволяющих понимать свою аудиторию, является активный поиск обратной информации, т.е. мнения вашей аудитории относительно ваших материалов и ваших действий. Всегда следует проводить апробирование (пилотное тестирование) проекта, например, планов по разработке формы сообщений или нового пояснительного информационного листочка: постарайтесь установить, какой процент получателей информации обращает внимание на вашу работу, и затем изменить содержание и подход с учетом их точек зрения. Те из нас, кто работает за столом в центральном офисе, часто имеют неверное представление о настроении наших получателей информации, по этой причине наши сообщения не привлекают того внимания, которого они заслуживают, и мы не видим реакции на них, которую мы надеемся увидеть. Старайтесь вовлекать вашу аудиторию и постоянно узнавать мнение членов аудитории.

4.3 Обеспечить обратную информацию и пользу

Для стимулирования сотрудничества и мотивирования коллег необходимо обеспечить определенную реальную пользу от усилий, направленных на передачу ИСНР или же на мониторинг за программами в области общественного здоровья, или от участия в других мероприятиях. На самом низком уровне большое значение имеет понимание и похвала, являющиеся сильным мотиватором, в то же время мнение аудитории о том, каким образом информация помогла повысить уровень безопасности пациента, или выпуск специального бюллетеня для тех, кто передает сообщения, или для коллабораторов, или любой другой приемлемый стимул – все это имеет значение. Все еще существует слишком много систем, где врачи, медсестры и фармацевты должны оказывать помощь, однако они не имеют знаний, их работу не ценят или отсутствует обратная информация. Мы не можем просто полагаться на то, что люди будут нам помогать без активной системы поощрения.

4.4 Сделать коммуникацию заметной

Борьба за внимание каждого человека в любое время дня носит экстремальный характер, а медицинские специалисты во всем мире завалены печатными материалами различного рода – многие из них привлекают, впечатляют и оказывают сильное влияние, в то же время многие просто выбрасывают в урну, даже не взглянув на них.

Мы должны быть уверены в том, что наши материалы выглядят привлекательно и профессионально и – насколько это возможно – неотразимо! Формы отчетности (сообщений) должны быть увлекательными, а не просто созданными любителями с помощью текстового процессора в черно-белом варианте. Вклад со стороны графического дизайнера обеспечит необходимое качество (и успех) форм и все других печатных или электронных материалов. Первоначально могут появиться незначительные

начальные затраты, которые в дальнейшем будут компенсированы благодаря уменьшению числа ненужных или выбрасываемых форм и повышению уровня заинтересованности и участия. Мы боремся за то, чтобы привлечь внимание других, и должны относиться к этой задаче серьезно. (Загляните в любой приличный журнал и посмотрите, как продвигают акцентированные коммерческие виды информации. Обратите внимание, насколько важными для успешной коммуникации являются картинки и визуальное качество.)

4.5 СТИЛЬ НАПИСАНИЯ

Стиль написания – это еще одно умение высокого уровня, которым должен изначально владеть каждый специалист по фармаконадзору. Хорошее изложение информации имеет огромное значение для эффективной коммуникации. Старайтесь привлекать людей, уже имеющих хороший стиль написания; однако если у вас такого человека нет, придерживайтесь следующих правил:

- Пишите простым и ясным языком, приемлемым для задания.
- Изложите основные мысли в начале и повторите их в конце.
- Старайтесь, чтобы предложения и параграфы были краткими.
- Максимально часто используйте подзаголовки и маркеры.
- При наличии большого вспомогательного или второстепенного материала старайтесь отделить его от основного сообщения и поместить его в конце.
- Прочитайте свое сообщение вслух, чтобы увидеть, как оно звучит – это один из наилучших вариантов проверки.
- Попросите некоторых членов вашей аудитории прочитать и прокомментировать то, что вы написали.
- Старайтесь использовать картинки (фото) и простую графику, чтобы подкрепить ваши слова.

4.6 ПОВТОРЯТЬ СООБЩЕНИЕ

Помните, что в суматохе будничной жизни многие люди просто не заметят сообщение, посланное один раз. *Одно сообщение означает отсутствие коммуникации.* Повторите свое сообщение опять и опять, в различной форме и через различные каналы, пока вы не убедитесь, что люди его получили и что оно оказало воздействие на них – а на это могут уйти не месяцы, а годы. И продолжайте в том же духе: если людям постоянно не напоминать о чем-то, они просто забывают. На то чтобы изменить отношения, ценности и поведение людей, потребуется много времени и усилий.

4.7 БЫТЬ МАКСИМАЛЬНО БЛИЗКИМИ

Чем ближе ваша коммуникация приближается к коммуникации один на один, личной коммуникации, тем эффективнее она становится. Отправка по почте тысячи информационных листков будет иметь намного меньший эффект по сравнению с десятью отправками десяти информационных листков, рассчитанных на конкретные подгруппы

в аудитории. И конечно отправка будет иметь намного меньший эффект, чем встречи с людьми в небольших группах или индивидуально. В пределах вашего бюджета и ваших ресурсов старайтесь быть максимально близкими к вашим получателям информации, насколько это возможно.

4.8 Журналисты

Средства массовой информации во всех их формах могут стать сильными союзниками в оказании медицинской помощи и обеспечении безопасности пациентов, если с журналистами работать персонально и профессионально. Чаще всего плохая пресса создается равнодушными журналистами, которые никогда не имели контактов или не были информированы и не знают о сложностях, связанных с лекарственными средствами. Необходимо обеспечить определенный тренинг по вопросам отношений со средствами информации; необходимо встретиться с местными редакторами и журналистами, пишущими на тему здоровья; необходимо проанализировать и определить, чего вы можете достичь совместными усилиями. Подозрения и избегание контактов просто приводит к новым подозрениям и враждебности. (Публикация УМС *Dialogue in Pharmacovigilance (Диалог по вопросам фармаконадзора)* содержит руководство по вопросам отношений со средствами информации, и кроме того, имеется большое количество книг и полезных веб-сайтов.) И никогда не говорите «Без комментариев».

4.9 Встречи

Встречи представляют собой форму групповой коммуникации, которая, вероятно, вызывает больше тревоги и разочарований и чаще приводит к пустой трате времени по сравнению с любыми другими формами деятельности. Иногда встречи могут быть продуктивными, однако зачастую они угнетают и деморализуют. Встречи могут быть хорошо организованными, краткими и эффективными и могут вдохновлять. Для эффективного проведения встреч требуются очень конкретные знания и умения, которые может приобрести любой человек, в достаточной мере заинтересованный в том, чтобы уменьшить объем своего и чужого времени, затрачиваемого впустую, когда люди бесцельно сидят в залах для заседаний. Опять же имеется большое количество хороших книг и веб-сайтов, которые демонстрируют, как сделать встречи, семинары, конференции и консультации стимулирующими и продуктивными. В начале встречи всегда задавайте два вопроса:

- Чего мы надеемся достичь?
- Как долго будет проходить эта встреча?

4.10 Сообщение

Безопасность пациентов во всем мире обеспечивается специалистами, делающими свою работу хорошо, однако такая работа никогда не будет делаться с использованием всех возможностей, если не будет обеспечен отличный уровень коммуникации. Отличная коммуникация требует определенного опыта и знаний, творчества и умений, которые не всегда присущи должностным лицам и ученым. В любой организации всегда может найтись человек, имеющий дар для коммуникации: старайтесь найти таких людей и использовать; в противном случае включите вопросы коммуникации как приоритетные

в вашу обычную рабочую повестку и уделяйте мероприятиям по коммуникации столь же пристальное внимание, как и содержанию того, что вы хотите сделать предметом коммуникации. Отсутствие внимания сложностям и потребностям эффективной коммуникации является основной причиной многих очень серьезных неудач во всей системе оказания медицинской помощи и ее регулирования.

Приложения

Приложение 1. Полезные веб-сайты и другие ресурсы

1. Всемирная организация здравоохранения

Здесь можно найти много информации, в том числе доступ к публикациям ВОЗ.

1.1 <http://www.who.int/>

1.2 http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/en/index.html

1.3 Противотуберкулезная программа

<http://www.who.int/tb/>

<http://www.who.int/tb/challenges/pharmacovigilance/en/index.html>

2. Центр мониторинга в Упсале (УМС)

Этот сайт содержит очень полезную информацию о практическом фармаконадзоре, включая определения и рекомендации в отношении политики по фармаконадзору и доступ к различным инструментам на веб-сайтах, некоторые из которых перечислены ниже. Раздел “Links” включает ссылки на веб-сайты большинства существующих национальных центров фармаконадзора.

(<http://www.who-umc.org>)

VigiFlow™

Это доступный через сеть инструмент, который поддерживает центр УМС для управления базой данных, включающей индивидуальные сообщения о нежелательной реакции (ИНР) (спонтанные сообщения). Этот инструмент обеспечивает возможность для ввода данных, используя методику, стандартизированную на международном уровне.

Для получения доступа требуется соглашение с УМС и регистрация.

Обращаться: info@who-umc.org

VigiLyze

Инструмент, обеспечивающий доступ для поиска и анализа всемирной базы данных ВОЗ о НЛР (ИНР), VigiBase и доступ к соответствующим словарям: словарю лекарств ВОЗ, Терминологическому словарю нежелательных реакций и Медицинскому словарю терминологии регулятивной деятельности. Для получения доступа требуется соглашение с УМС. Обращаться: info@who-umc.org

CemFlow™

Инструмент CemFlow, который ведет центр УМС, предназначен для управления базой данных при когортном мониторинге явлений (КМЯ). Он доступен через сеть; его поля соответствуют элементам данных в анкетах. Включает экраны для демографических данных пациентов, начала лечения, анализа лечения и оценки явлений, а также для информации обо всех лекарственных средствах. Обеспечивает доступ к соответствующей терминологии и к разделу поиска и статистики.

Обращаться: info@who-umc.org (регистрация обязательна).

3. Центр сотрудничества ВОЗ по адвокации и обучению фармаконадзору

Данный центр создан для продвижения и содействия фармаконадзору в Африке и других регионах. Одним из ресурсов, предлагаемых странам на этом сайте, является пакет инструментов по фармаконадзору для стран (УМС-Африка).

<http://www.pvafrica.org>

<http://www.pvtoolkit.org>

4. Европейское агентство лекарственных средств

Полезный ресурс для поиска информации о продукции, текущих вопросах и регуляторных мерах.

<http://www.ema.europa.eu/>

5. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA), США

Полезный ресурс для поиска информации о продукции, текущих вопросах и регуляторных мерах.

<http://www.fda.gov/>

6. Центр по инфекционным заболеваниям, США

Этот сайт включает большой объем информации и статистики об инфекционных заболеваниях и лекарственных средствах, связанных с лечением при таких заболеваниях.

<http://www.cdc.gov/>

7. Веб-сайт с нормативной информацией, Новая Зеландия

Хороший ресурс для таблиц с данными о лекарственных средствах и информационных листов для пациентов. Также включает статьи с новой информацией о назначении лекарственных средств (*Prescriber Update*), многие из которых поступают из Национального центра по фармаконадзору.

<http://www.medsafe.govt.nz/>

8. База данных Natural Standard

Наиболее оптимальный и очень привлекательный веб-сайт с описанием имеющихся лекарственных средств растительного происхождения. Пользователи должны зарегистрироваться и оплатить взнос.

<http://www.naturalstandard.com/>

9. Британский национальный формуляр (British National Formulary)

Хороший и надежный ресурс информации о лекарственных средствах.

<http://bnf.org/bnf/>

10. Недорогие литературные источники

Межсетевой медицинский доступ ВОЗ к исследовательской инициативе (HINARI). Обеспечивает бесплатный или дешевый доступ онлайн к ведущим журналам по биомедицине и сопутствующим общественным наукам для местных некоммерческих учреждений в развивающихся странах.

<http://www.who.int/hinari/about/en>

11. Micromedex/Drugdex/Martindale

Вероятно, наиболее удобный и широкий источник информации о лекарственных средствах. Пользователи должны зарегистрироваться и оплатить взнос. Все три источника доступны через указанный веб-сайт.

<https://www.thomsonhc.com/home/dispatch/PFDefaultActionId/pf>.

12. PubMed

Хороший литературный источник. Рефераты можно получить бесплатно.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=pubmed>

13. Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ) и коды

Систему АТХ классификации лекарственных средств ведет Центр сотрудничества ВОЗ по методологии статистики лекарственных средств.

<http://www.whocc.no/atcddd/>

14. Определенная суточная доза (ОСД)

Статистический метод ВОЗ для оценки потребления лекарственных средств пациентом; ведется Центром сотрудничества ВОЗ по методологии статистики лекарственных средств. Может использоваться для оценки знаменателей в спонтанных сообщениях.

<http://www.whocc.no/atcddd/>

15. Международное общество по фармаконадзору (ISoP)

Важное международное общество. Веб-сайт общества содержит информацию о совещаниях (встречах) и обучающих курсах.

<http://www.isoonline.org>

16. Международное общество по фармакоэпидемиологии (ISPE)

Этот сайт является полезным источником информации о деятельности общества и служит руководством по вопросам управления риском и указателем на релевантную информацию.

<http://www.pharmacoepi.org>

17. Единые международные требования к рукописям, направляемым в биомедицинские журналы

Важнейший ресурс для написания статей; этот сайт включает руководство по структуре статей и форматам ссылок.

<http://www.icmje.org/>

18. Reactions Weekly

<http://adisonline.com/reactions/Pages/default.aspx>

19. Фармакоэпидемиология и безопасность лекарственных средств

<http://www.interscience.wiley.com/journals/pds>

20. Безопасность лекарственных средств

<http://adisonline.com/drugsafety/Pages/default.aspx>

21. *International Journal of Risk & Safety in Medicine*

<http://www.iospress.nl/journal/the-international-journal-of-risk-safety-inmedicine/>

22. *BMJ (British Medical Journal)*

Бесплатный доступ к некоторым статьям и содержанию каждого номера.

<http://bmj.bmjournals.com>

23. Medline

Этот сайт обеспечивает доступ к перечню журнальных сокращений. Важнейший ресурс для составления библиографических ссылок и проверки данных по журналам, на которые делаются ссылки в статьях.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=Journals&itool=toolbar>

24. Ферменты цитохрома P450

Включает перечень ферментов с указанием на лекарственные средства. Важнейший ресурс для анализа возможного взаимодействия препаратов.

<http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>

25. Международная классификация болезней (МКБ-10)

Данный веб-сайт включает электронную поисковую версию МКБ-10.

<http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>

Опубликованные ресурсы

1. Всемирная организация здравоохранения

Safety monitoring of medicinal products: Guidelines for setting up and running a Pharmacovigilance Centre. Uppsala, Sweden, The Uppsala Monitoring Centre, 2000.

<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2934e/>

Safety of medicines: A guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Geneva, World Health Organization, 2002.

<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2992e/#Jh2992e>

The importance of pharmacovigilance: Safety monitoring of medicinal products. Geneva, World Health Organization, 2002.

<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/#Js4893e>

The safety of medicines in public health programmes: Pharmacovigilance an essential tool. Geneva, World Health Organization, 2006.

<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14085e/s14085e.pdf>

A practical handbook on the pharmacovigilance of antimalarial medicines. Geneva, World Health Organization, 2008.

<http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js16881e/>

A practical handbook on the pharmacovigilance of antiretroviral medicines. Geneva, World Health Organization, 2009.

<http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js16882e/>

Лечение туберкулеза: рекомендации, 4-е издание, Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2010.

http://www.who.int/tb/publications/tb_treatmentguidelines/

Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2008. WHO/HTM/TB/2008.402.

http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581_eng.pdf

Management of MDR-TB: a field guide – a companion document to guidelines for programmatic management of drug-resistant tuberculosis: integrated management of adolescent and adult illness (IMAI). Geneva, World Health Organization, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402a).

http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547765_eng.pdf

Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза, обновленная версия 2011. Женева, Всемирная организация здравоохранения, Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/HTM/TB/2011.6).

http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501583_eng.pdf

2. Другие источники

Coulter DM. The New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme in pro-active safety surveillance. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2000, 9:273.280.

Harrison-Woolrych M, Coulter DM. PEM in New Zealand. In: Mann R, Andrews E, eds. *Pharmacovigilance*, 2nd ed. Chichester, John Wiley, 2007:317.332.

Shakir Saad AW. PEM in the UK. In: Mann R, Andrews E, eds. *Pharmacovigilance*, 2nd ed. Chichester, John Wiley, 2007.

Coulter DM. Signal generation in the New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme. *Drug Safety*, 2002, 25:433.439.

Coulter DM. Privacy issues and the monitoring of sumatriptan in the NZ IMMP. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2001, 10:663.667.

Hugman Bruce. *Healthcare communication*. Pharmaceutical Press, London, 2009. www.pharmpress.com

Reporting adverse drug reactions: Definitions of terms and criteria for their use. Geneva, Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 1999.

Лица для контактов по вопросам фармаконадзора и ТБ

1. Всемирная организация здравоохранения, Женева, Швейцария

Обеспечение качества и безопасность: лекарственные средства

Д-р Шанти Пал (Shanthi Pal)

Департамент основных лекарственных средств и фармацевтической политики

Email: pals@who.int

Департамент «Остановить ТБ»

Д-р Деннис Фальзон (Dennis Falzon)

Департамент «Остановить ТБ»

Email: falzond@who.int

2. Центр сотрудничества ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств, Упсала, Швеция

Д-р Мари Линдквист (Marie Lindquist)

Email: info@who-umc.org

Г-н Стен Ольссон (Sten Olsson)

Email: sten.olsson@who-umc.org

Г-н Магнус Вальберг (Magnus Wallberg), VigiFlow и CemFlow

Email: Magnus.Wallberg@who-umc.org

3. Центр сотрудничества ВОЗ по адвокации и обучению фармаконадзору, Гана

Д-р Алекс Додоо (Alex Dodoo)

Медицинская школа Ганского университета

PO Box GP4236, Accra, Ghana

Website: www.pvafrika.org

Email: alex.dodoo@who-umc.org

4. Консультации по вопросам когортного мониторинга явлений

Д-р Дэвид Коултер (David Coulter)

264 Highgate

Dunedin 9010

New Zealand

Email: dmculter@xtra.co.nz

Приложение 2. Форма спонтанных сообщений о подозреваемых НЛР (Гана)

ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ			
Фамилия:	Другие имена:	Обращение:	Пол: <input type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/> Ж
Адрес:		Город:	Регион:
Район:	Регион:		
Дата рождения: .../.../.....	Возраст: лет месяцев	Вес (кг):	Рост (м):

ПОДОЗРЕВАЕМОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (СРЕДСТВА) Привести данные о других подозреваемых лекарственных средствах на отдельном листе, если необходимо

Фирменное название Непатентованное название Номер партии (если известен) Инструкция по применению	Доза и частота приема	Дата	Источник поступления лекарственного средства <input type="checkbox"/> Больничная аптека <input type="checkbox"/> Обычная аптека <input type="checkbox"/> Магазин по продаже химических препаратов <input type="checkbox"/> Магазин/уличный продавец лекарственных растений <input type="checkbox"/> Други/родственник <input type="checkbox"/> Другие/просьба указать
	Общее кол-во принятых таблеток или доз	Начало приема	
	Доза в таблетке или дозировка (мг)	Окончание приема	<input type="checkbox"/> Был ли препарат был назначен <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Неизвестно

ИНФОРМАЦИЯ О НЕБЛАГОПРИЯТНОМ ЯВЛЕНИИ

Дата наступления явления: .../.../..... Дата окончания явления: .../.../.....

Описание явления

Лечение или принятые меры

Исход (отметить все актуальное) <input type="checkbox"/> Восстановился без последствий (последствия описать) <input type="checkbox"/> Продолжается Считаете ли вы реакцию серьезной? <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Восстановился с последствиями <input type="checkbox"/> Другое	Считаете ли вы реакцию серьезной? <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет Если да, укажите почему – поставьте отметку в одной из клеточек ниже: <input type="checkbox"/> Пациент умер по причине реакции <input type="checkbox"/> Представляет угрозу для жизни <input type="checkbox"/> Врожденная аномалия <input type="checkbox"/> Постоянная инвалидность Потребовалась госпитализация/продление госпитализации Дата госпитализации .../.../..... Дата выписки .../.../..... <input type="checkbox"/> Другой исход, просьба указать
---	--

Принимал ли пациент подозреваемое лекарственное средство ранее? Да Нет Неизвестно

Если да, наблюдалось ли такое явление? Да Нет Неизвестно

ПЕРЕЧЕНЬ ДРУГИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПОЛУЧЕННЫХ ПАЦИЕНТОМ В ПОСЛЕДНИЕ 3 МЕСЯЦА ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА НЕ ПОЛУЧАЛ

Просьба указать лекарственные средства, не назначенные врачом, а также все растительные или природные лекарственные средства. При необходимости используйте дополнительный лист.

Название лекарственного средства	Показание (почему принимал лекарственное средство)	Дозировка и частота приема	Дата начала приема	Дата окончания приема	Было ли лекарственное средство прописано?
					<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
					<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
					<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
					<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
					<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
					<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет

ЛЮБАЯ ДРУГАЯ РЕЛЕВАНТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (напр., результаты лабораторных тестов, аллергические реакции и другие данные из истории болезни). При необходимости используйте дополнительные страницы

КТО СООБЩИЛ Врач Фармацевт Медсестра Другие (просьба указать)

Фамилия:	Другое имя (имена):	Обращение:
Адрес:		Город:
Телефон номер:	Факс:	Email:
Подпись:		Дата:

Просьба вернуть форму по адресу: The National Centre for Pharmacovigilance, CTCPT, University of Ghana Medical School, 2nd Floor Medical Block Building, Korle-Bu Teaching Hospital, Box 4236, Accra, Ghana Tel: 021-675885; Fax: 021-668219

Приложение 3. Взаимосвязь между размером выборки и вероятностью регистрации нежелательного явления (НЯ)

Вероятность (%) наблюдения как минимум одного НЯ в выборке с разбивкой по ожидаемой частоте возникновения НЯ

размер выборки	Частота НЯ: 1 явление на ... пациентов						
	100	200	500	1 000	2 000	5 000	10 000
200	86,47	63,21	32,97	18,13	9,52	3,92	1,98
300	95,02	77,69	45,12	25,92	13,93	5,82	2,96
500	99,33	91,79	63,21	39,35	22,12	9,52	4,88
700	99,91	96,98	75,34	50,34	29,53	13,06	6,76
1000	100,00	99,33	86,47	63,21	39,35	18,13	9,52
1500	100,00	99,94	95,02	77,69	52,76	25,92	13,93
2000	100,00	100,00	98,17	86,47	63,21	32,97	18,13
3000	100,00	100,00	99,75	95,02	77,69	45,12	25,92
5000	100,00	100,00	100,00	99,33	91,79	63,21	39,35
7000	100,00	100,00	100,00	99,91	96,98	75,34	50,34
10 000	100,00	100,00	100,00	100,00	99,33	86,47	63,21
12 000	100,00	100,00	100,00	100,00	99,75	90,93	69,88
15 000	100,00	100,00	100,00	100,00	99,94	95,02	77,69
20 000	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	98,17	86,47
20 000 ^a	100,00	100,00	100,00	100,00	99,72	76,19	32,33

^a Вероятность (%) регистрации как минимум 3 НЯ в выборке по ожидаемой частоте НЯ. Комментарий: Вероятность (%) регистрации как минимум 1 НЯ и 3 НЯ рассчитана по биномиальному распределению.

Приложение 4. Сокращения для противотуберкулезных (ТБ) лекарственных средств и схем лечения

ТАБЛИЦА 4.1

Отдельные лекарственные средства для лечения при ТБ

Am	амикацин	Lfx	левофлоксацин
Amx/Clv	амоксциллин/клавуланат	Lzd	линезолид
Cm	капреомицин	Mfx	моксифлоксацин
Cfx	ципрофлоксацин	Ofx	офлоксацин
Clr	klarитромицин	PAS	<i>p</i> -аминосалициловая кислота
Cfz	клофазимин	Pto	протионамид
Cs	циклосерин	Z	пиразинамид
E	этамбутол	Rfb	рифабутин
Eto	этионамид	R	рифампицин
Gfx	гатифлоксацин	S	стрептомицин
lpm	имипенем	Trd	теризидон
H	изониазид	Thz	тиоацетазон
Km	канамицин		

ТАБЛИЦА 4.2

Обычные комбинированные противотуберкулезные средства

HRZE	изониазид-рифампицин-пиразинамид-этамбутол
HR	изониазид-рифампицин
HRE	изониазид-рифампицин-этамбутол
HRZES	изониазид-рифампицин-пиразинамид-этамбутол-стрептомицин
SHRE	стрептомицин-изониазид-рифампицин-этамбутол

Комбинированные средства с фиксированной дозой

EHZR	этамбутол 275 мг + изониазид 75 мг + пиразинамид 400 мг + рифампицин 150 мг
EHR	этамбутол 275 мг + изониазид 75 мг + рифампицин 150 мг
HZR 75/400/150	изониазид 75 мг + пиразинамид 400 мг + рифампицин 150 мг
HZR 150/500/150	изониазид 150 мг + пиразинамид 500 мг + рифампицин 150 мг
HR 75/150	изониазид 75 мг + рифампицин 150 мг
HR 150/300	изониазид 150 мг + рифампицин 300 мг
HR 60/60	изониазид 60 мг + рифампицин 60 мг
HR 150/150	изониазид 150 мг + рифампицин 150 мг

Приложение 5. Перечень нежелательных лекарственных реакций (НЛР), обычно связанных с противотуберкулезным лекарственным лечением

Препараты первого ряда ^а	Препараты второго ряда ^б
гепатит	тошнота, рвота
тошнота, рвота, желудочно-кишечные расстройства	диарея
сыпь	артралгия
слабость	головокружение, вертиго
артралгия	нарушение слуха
лихорадка	головная боль
зуд	нарушение сна
головная боль	нарушение электролитического баланса
вертиго, шум в ушах	боли в животе
нарушение зрения	анорексия
парестезия	гастрит
анорексия, потеря веса	периферическая нейропатия
боли в животе	депрессия
припухлость	шум в ушах
учащенное сердцебиение	аллергическая реакция
одышка	сыпь
конвульсии	нарушение зрения
нейтрофилия	конвульсии
	гипотиреоз
	психоз
	гепатит
	почечная недостаточность, нефротоксичность

^а По частоте появления в одной опубликованной серии: Marra F et al. Adverse drug reactions associated with first-line anti-tuberculosis drug regimens. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2007, 11:868.875.

^б По частоте появления в одной опубликованной серии: Nathanson E et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2004, 8:1382.1384.

Приложение 6. Форма начала лечения

ЛОГОТИП

Когортный мониторинг явлений при противотуберкулезном лечении
Начало лечения

ID пациента:
Дата интервью: день/месяц/год

ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ

Инициалы пациента: Дата рождения: день/месяц/год Возраст: Пол при рождении мужской женский

УЧРЕЖДЕНИЕ, ПРОВОДЯЩЕЕ ЛЕЧЕНИЕ

Район _____ Медицинское учреждение _____

Клинический работник/группа _____ Номер карточки пациента _____

Место проведения интервью Медицинский центр Клиническая больница Интервью по телефону
 Посещение на дому Другое

МЕДИЦИНСКИЕ ДАННЫЕ

Вес (кг) _____ Рост (см) _____

Показание для лечения Легочный ТБ Внелегочный ТБ МЛУ-ТБ Профилактика

Получал ли противотуберкулезное лечение ранее Нет Да Неизвестно

Беременна Да Дата ПМЦ: день/месяц/год или оценочный срок беременности (недель)

Неопределенно Если БЕРЕМЕННА, запишите данные пациентки в РЕГИСТР БЕРЕМЕННОСТИ для последующего наблюдения

Нет

Кормит ребенка грудью Нет Да

Текущие и предыдущие медицинские состояния	ИСКЛЮЧИТЬ все медицинские состояния, которые появились в ПОСЛЕДНИЕ 30 ДНЕЙ, поскольку они будут записаны ниже			
	Страновой список текущих медицинских состояний, представляющих особый интерес	Дата наступления	Дата завершения	Продолжается
Инфекция ТБ в прошлом <input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
ВИЧ/СПИД <input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
Курильщик (табака) <input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
Злоупотребление алкоголем <input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
Потребитель инъекционных наркотиков <input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
Анемия <input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
Неправильное питание <input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
Диабет <input type="checkbox"/>				<input type="checkbox"/>
Другое				<input type="checkbox"/>
Другое				<input type="checkbox"/>
Другое				<input type="checkbox"/>
Другое				<input type="checkbox"/>

Инструкция по заполнению ФОРМЫ НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ

Форма начала лечения заполняется в начале лечения: во время интервью, когда начинается противотуберкулезное лечение и когда пациент включается в программу когортного мониторинга явлений.

Участие пациента

Мониторинг важно начинать в самом начале лечения. Пациентов можно включать в программу мониторинга, если они начинают лечение соответствующими лекарственными средствами впервые или если меняется схема их лечения. Пациентов, ранее получавших противотуберкулезные лекарственные средства, также можно включить в когарту для мониторинга, однако мониторинг следует начинать в начале нового курса лечения.

Пациентов необходимо проинформировать о цели программы мониторинга, и получить их согласие на включение в эту программу. Нельзя включать пациентов в программу мониторинга без их согласия.

ID пациента

Вид идентификации пациента выбирается самой страной.

Клетки для отметки галочкой (✓)

Если используются клетки для отметки галочкой (✓), в таком случае галочка ставится в соответствующей клетке.

Данные о пациенте

Инициалы пациента

Рекомендуется использовать инициалы для ИО и фамилию.

Дата рождения

Если дата рождения неизвестна, необходимо записать возраст пациента (или примерный возраст, если точный возраст неизвестен).

Учреждение, проводящее лечение

Номер карточки пациента

Записывать номер карточки, который используется для идентификации пациента в вашем лечебном учреждении.

Медицинская информация

Вес и рост

Записать вес и рост пациента.

Беременность

Если пациентка беременна, необходимо записать ее данные в **Регистр беременности**, с тем чтобы отслеживать исход беременности.

Показание для лечения

Необходимо отметить, планируется ли использовать противотуберкулезное лечение для пациента с легочным ТБ, внелегочным ТБ, МЛУ-ТБ или для профилактики. Можно отметить сразу несколько клеток.

ТЕКУЩИЕ И ПРЕДЫДУЩИЕ МЕДИЦИНСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Необходимо записать все текущие и предыдущие медицинские состояния для данного пациента. Список таких состояний прилагается: необходимо отметить галочкой (✓) все перечисленные состояния, которые имеют отношение к данному пациенту, а также записать текущие и предыдущие медицинские состояния в указанном поле. Необходимо указать дату (или примерное время) наступления каждого состояния, если известно, и указать, исчезло ли это состояние (записав дату в столбце **Дата исчезновения**) или же оно продолжается (отметить галочкой (✓) клетку в столбце **Продолжается**).

НОВЫЕ ЯВЛЕНИЯ в ПОСЛЕДНИЕ 30 ДНЕЙ

Необходимо записать все приведенные ниже типы явлений, которые наступили в течение 30 дней до проведения интервью (до начала лечения):

- **Все новые явления в связи с состоянием здоровья**
- **Все случаи ухудшения или улучшения текущего состояния**
- **Состояния, связанные с беременностью, включая:**
 - **Осложнения** (напр., гестационный диабет, предэклампсия, риск самопроизвольного аборта)
 - **Тип родоразрешения** (напр., нормальное родоразрешение, кесарево сечение)
 - **Исход беременности** (напр., выкидыш, аборт, мертворождение, живорожденный ребенок, многоплодные роды).
- **Для кормящих матерей** необходимо записать все явления в связи с состоянием здоровья младенца за тот же период (напр., *‘младенец: понос и рвота’*).

ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ

Необходимо записать результаты (с указанием *единиц измерения*) всех лабораторных тестов в **ПОСЛЕДНИЕ 30 ДНЕЙ**. Перечень обычных тестов прилагается; информация о возможных дополнительных тестах может быть записана в строках «Другое».

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Лекарственные средства, включая традиционные, полученные в ПОСЛЕДНИЕ 30 ДНЕЙ

Необходимо записать информацию обо всех лекарственных средствах, в том числе традиционных, получаемых по рецепту или без рецепта, лекарственных травах и добавках, полученных в ПОСЛЕДНИЕ 30 ДНЕЙ. В столбце «**Дозировка**» указать единицы измерения. Если лекарственное средство назначается в виде комбинированного препарата с фиксированной дозой (КФД), в одной таблетке или в упаковке с разными блистерами, необходимо записать количество полученных пациентом лекарственных форм (ЛФ).

Все новые лекарственные средства (АРТ и другие), назначенные во время данного интервью

Необходимо записать все данные обо всех лекарственных средствах, назначенных во время данного интервью.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ

Тест	Дата	Результат (единицы)	Тест	Дата	Результат (единицы)
Антитела к ВИЧ			АЛТ (СГПТ)		
Клетки CD4			АСТ (СГОТ)		
СОЭ			Молочная кислота		
Всего лейкоцитов крови			Липаза		
Гемоглобин			Другие		
Креатинин			Другие		
Клиренс креатинина			Другие		
Глюкоза			Другие		
Тиреотропный гормон			Другие		

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Противотуберкулезные лекарственные средства, полученные после последнего интервью	Дозировка	Частота	Способ назначения	Дата начала	Дата окончания	Продолжает	Причина (причины) прекращения #	Приверженность
						<input type="checkbox"/>		
						<input type="checkbox"/>		
						<input type="checkbox"/>		
						<input type="checkbox"/>		
						<input type="checkbox"/>		
						<input type="checkbox"/>		
						<input type="checkbox"/>		

Другие лекарственные средства и традиционные средства, полученные после последнего интервью	Дозировка	Частота	Способ назначения	Дата начала	Дата окончания	Продолжает	Причина (причины) прекращения #	Показание
						<input type="checkbox"/>		
						<input type="checkbox"/>		
						<input type="checkbox"/>		
						<input type="checkbox"/>		
						<input type="checkbox"/>		
						<input type="checkbox"/>		
						<input type="checkbox"/>		

Инструкция по заполнению ФОРМЫ АНАЛИЗА ЛЕЧЕНИЯ

Форма анализа лечения заполняется во время каждого интервью с пациентом после начала лечения лекарственными средствами, за которыми устанавливается мониторинг.

ID пациента

Вид идентификации пациента выбирается самой страной.

Клетки для отметки галочкой (✓)

Если используются клетки для отметки галочкой (✓), в таком случае галочка ставится в соответствующей клетке.

Данные о пациенте

Инициалы пациента

Рекомендуется использовать инициалы для ИО и фамилию.

Дата рождения

Если дата рождения неизвестна, необходимо записать возраст пациента (или примерный возраст, если точный возраст неизвестен).

Учреждение, проводящее лечение

Номер карточки пациента

Записывать номер карточки, который используется для идентификации пациента в вашем лечебном учреждении.

Медицинская информация

Вес и рост

Записать вес и рост пациента. У детей рост записывать во время анализа лечения; для взрослых не требуется.

Показание для лечения

Необходимо отметить, планируется ли использовать противотуберкулезное лечение для пациента с легочным ТБ, внелегочным ТБ, МЛУ-ТБ или для профилактики. Можно отметить сразу несколько клеток.

Беременность

Необходимо указать статус беременности пациентки – беременна, неопределенно или небеременна. Если пациентка беременна, необходимо записать ее данные в регистр беременности, с тем чтобы отслеживать исход беременности.

ЯВЛЕНИЯ

Необходимо записать:

- Все **новые явления в связи с состоянием здоровья**, которые имели место после того, как пациент начал принимать мониторируемое лекарственное средство
- Все **случаи ухудшения или улучшения текущего состояния** (или ранее зафиксированные явления)
- **Смерть** (включая причину смерти, если известна)
- **Состояния, связанные с беременностью**, включая:
 - **Осложнения** (напр., гестационный диабет, предэклампсия, риск самопроизвольного аборта)
 - **Тип родоразрешения** (напр., нормальное родоразрешение, кесарево сечение)
 - **Исход беременности** (напр., выкидыш, аборт, мертворождение, живорожденный ребенок, многоплодные роды).
- Для **МЛАДЕНЦЕВ, имевших контакт с АРТ в утробе матери**, необходимо указать следующие ЯВЛЕНИЯ, если они применимы:
 - **Врожденные аномалии** (опишите)
 - **Состояние младенца во время родов** (напр., низкий вес)
 - **Состояние младенца** (запишите все медицинские состояния младенца, вызывающие опасения)
 - **Смерть** (включая причину смерти, если известна)
- Для каждого явления выберите соответствующий код для показателей **Исход, Степень тяжести, Степень серьезности и Повторное назначение** в заштрихованной области

ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ

Необходимо записать результаты (с указанием *единиц измерения*) всех лабораторных тестов для пациента после последнего интервью. Перечень обычных тестов прилагается; информация о возможных дополнительных тестах может быть записана в соответствующем поле.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Противотуберкулезные лекарственные средства или схемы после последнего интервью

Противотуберкулезные лекарственные средства можно записывать как отдельные лекарственные средства или как комбинированные препараты с фиксированной дозой (КФД). Необходимо включить дату начала и дату окончания приема лекарственных средств, которые пациент начинал или прекращал принимать после последнего интервью, а также указать лекарственные средства, которые пациент продолжает принимать (продолжает √). Что касается лекарствен-

ных средств, которые пациент прекратил принимать, выберите **причину (причины) прекращения приема** из прилагаемого списка кодов (можно использовать несколько кодов). Для противотуберкулезных лекарственных средств также необходимо выбрать соответствующий **код** обозначения **приверженности**.

Примечание: Если пациент прекратил, а затем возобновил прием лекарственного средства, включите отдельные записи для каждого курса. Если доза была изменена, запишите лекарственное средство еще раз на новой строке с указанием новой дозы и дат.

Другие лекарственные средства, включая традиционные, полученные после последнего интервью

Необходимо записать информацию о других лекарственных средствах, в том числе о получаемых без рецепта и традиционных лекарственных травах и добавках, полученных после последнего интервью.

Все новые лекарственные средства (противотуберкулезные и другие), назначенные во время интервью

Необходимо записать все данные обо всех новых лекарственных средствах (противотуберкулезных и других), назначенных во время интервью.

Приложение 8. Личная карточка больного туберкулезом

Личная карточка больного туберкулезом

Имя/фамилия _____ Номер в регистре ТБ базового административного подразделения _____
 Адрес: _____ Дата посещения: _____
 Пол: М Ж Возраст _____ Дата начала лечения _____
 Медицинское учреждение: _____
 Кто оказывает поддержку (имя/фамилия и адрес) _____
 Кто оказывает поддержку (имя/фамилия и адрес) _____

Микроскопия мазка мокроты			Вес (кг)
Месяц	Дата	Лаб. №	
0			Результат

ПОМНИТЕ

Локализация заболевания (отметить одно)

Легочный Внелегочный, указать _____

Тип пациента (отметить один)

Новый Лечение после отрыва

Рецидив Лечение после неудачи

Переведен Другой, указать _____

I. НАЧАЛЬНАЯ ФАЗА
 Кат (I, II, III)
 Лекарственные средства и доза

(RHZE)	S	Другие
--------	---	--------

II. ФАЗА ПРОДОЛЖЕНИЯ
 Лекарственные средства и доза

(RH)	(RHE)	Другие
------	-------	--------

Взято из документа: Пересмотренные формы учета и отчетности и регистры ТБ – версия 2006. Всемирная организация здравоохранения, Женева, Швейцария, 2006.

Приложение 9. Бланк для кодирования вручную

Бланки кодирования для анализа явлений до ввода данных

ТИП ЯВЛЕНИЯ

Явления в контрольный период Явления во время лечения

Что касается явлений в контрольный период, термины для описания явлений будут определены, однако другая оценка проводиться не будет.

СООБЩЕНИЕ ID

Инициалы пациента Особый № Сообщение №

Номер сообщения присваивается ЦФН для явлений, имеющих место во время лечения

МОНИТОРИРУЕМЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Записать отдельные лекарственные средства или схемы противотуберкулезного лечения

1.
2.
3.

ОЦЕНКА ОТДЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ

Термины для описания явлений выбирает специалист, выполняющий клинический анализ, из словаря явлений

Информация об отмене и повторном назначении

Эта оценка проводится только в отношении мониторируемого лекарственного средства (средств) или схемы лечения

Явление	Исход ¹	Повторное назначение ²	Умер ³
1			
2			
3			
4			
5			
6			

Приведенные выше случаи кодируются следующим образом:

1. R1 – восстановился/явление исчезло; R2 – восстанавливается/явление исчезает; S – восстановился, но с последствиями; N – не восстановился/явление не исчезло; D – умер; U – неизвестно
2. N – без повторного назначения; +ve – повторное наступление; -ve – без повторного наступления; U – исход неизвестен
3. Умер: DR – вследствие нежелательной лекарственной реакции; DC – лекарственное средство могло способствовать; UN – не связано с лекарственным средством; DU – причина смерти неизвестна

Качественная оценка и оценка взаимосвязи

Эта оценка проводится только в отношении мониторируемого лекарственного средства или схемы лечения.

Что касается явлений в контрольный период, оценка не проводится – только перечисляются.

Явления	Степень тяжести ^а	Степень серьезности ^б	Длительность ^с	Взаимосвязь ^д
1				
2				
3				
4				
5				

Приведенные выше случаи кодируются следующим образом

- степень тяжести: 1. слабая; 2. умеренная; 3. тяжелая.
- степень серьезности: N – несерьезное; H – госпитализация (первичная или продление); P – постоянная инвалидность; C – врожденная аномия; L – представляет угрозу для жизни; D – смерть.
- время до наступления явления: с даты начала приема до даты окончания приема лекарственных средств, в днях
- взаимосвязь: 1 – определенная; 2 – вероятная; 3 – возможная; 4 – сомнительная; 5 – неклассифицируемая; 6 – неоцениваемая

Клинические группы для каждого явления

Записать соответствующую клиническую группу для каждого явления: можно использовать сокращение в виде первых 3 букв каждой группы.

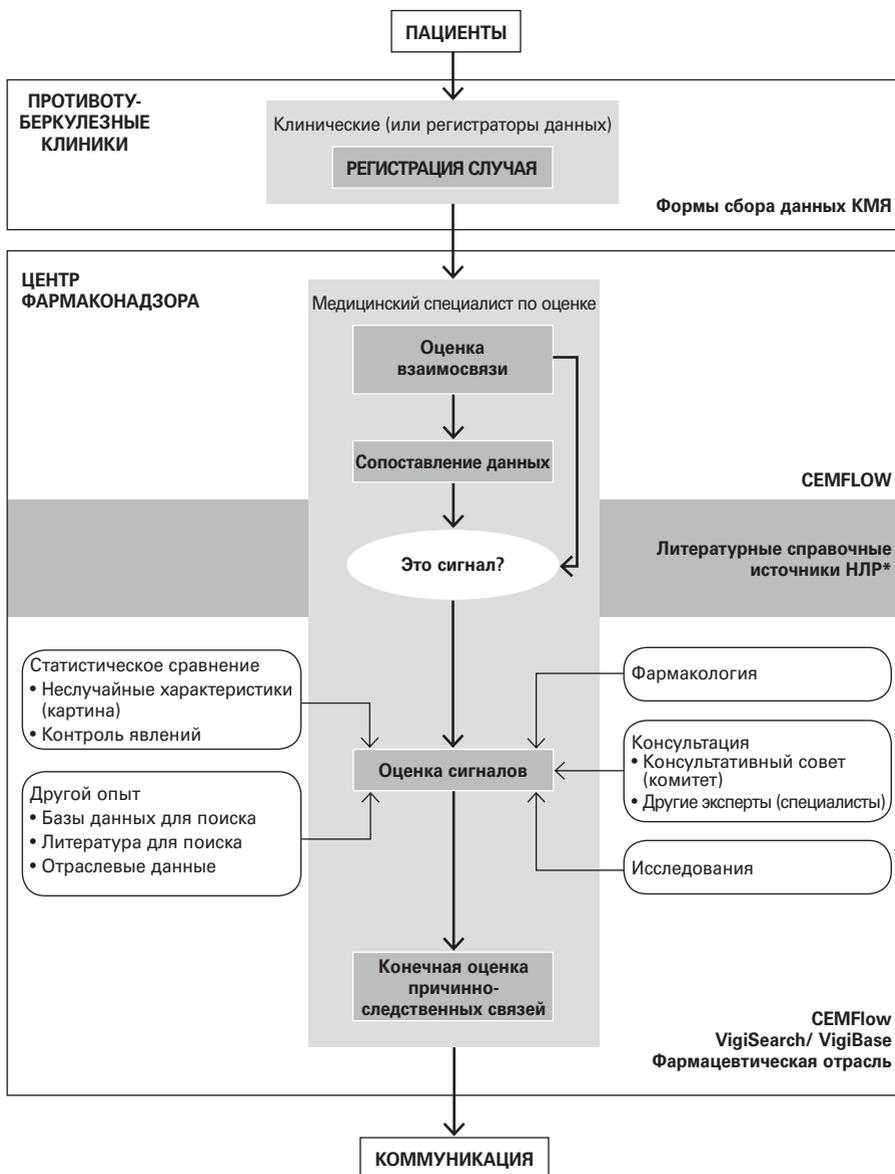
Клиническая группа	1	2	3	4	5	6
--------------------	---	---	---	---	---	---

Дата заполнения:/...../..... Специалист, проводивший клиническую оценку

Приложение 10. Основные клинические категории в словаре явлений

1. Травмы
2. Пищеварительный
3. Взаимосвязь (между параллельно назначаемыми лекарственными средствами и явлениями)
4. Автономный
5. Циркуляторный
6. Умер
7. Устройство (приспособление)
8. Эндокринный/метаболический
9. Ухо, горло, нос
10. Глаза
11. Гематологический
12. Гепатобилиарный
13. Иммунологический
14. Инфекции
15. Воздействие через грудное вскармливание
16. Скелетно-мышечный
17. Новообразования
18. Неврологический
19. Отравление
20. Регистр беременности
21. Психические расстройства
22. Репродуктивные органы
23. Респираторный
24. Кожа
25. Хирургия
26. Неклассифицированный
27. Урологический

Приложение 11. Дерево принятия решений для когортного мониторинга явлений



* 'Martindale: The Complete Drug Reference', MicromedexR, 'Physicians Desk Reference' (PDRR).

Глоссарий

Приведенные ниже определения касаются терминов, используемых в настоящем пособии. В другом контексте они могут иметь другое значение.

дневник (пациента) Датируемая пациентом запись явлений, касающихся изменения состояния здоровья

извлечение информации из массивов данных Общий термин для компьютерного извлечения потенциально интересных характеристик из большого массива данных, часто на основе использования статистических алгоритмов

индексный случай Одно из первых хороших описаний определенной нежелательной реакции на лекарственное средство

индивидуальное сообщение о нежелательной реакции (ИСНР) Сообщение, которое содержит информацию, описывающую подозреваемую нежелательную реакцию, связанную с назначением одного или нескольких лекарственных средств (или препаратов) определенному пациенту

информационный компонент (ИК) Мера диспропорциональности уровня сообщений о паре «лекарственное средство–НЛР» в базе ИСНР относительно уровня, ожидаемого исходя из общего уровня сообщений о данном лекарственном средстве и данной НЛР. Положительные значения ИК указывают на более высокий уровень сообщений по сравнению с ожидаемым уровнем

когортный мониторинг явлений Перспективное исследование по данным наблюдений за нежелательными явлениями, ассоциируемыми с одним или несколькими лекарственными средствами

Медицинский словарь терминологии регуляторной деятельности (MedDRA) Медицинская терминология, разработанная Международной конференцией по гармонизации технических требований при регистрации фармацевтических средств для человека (МКГ); акцент делается на простоту ввода, поиска, анализа и отображения данных

нежелательная лекарственная реакция (НЛР) Реакция организма на лекарственное средство, связанная с применением лекарственного средства в рекомендуемых дозах

нежелательное явление Любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента, которому назначалось лекарственное средство, независимо от причинно-следственной связи с его применением

отмена Отмена лекарственного средства пациенту; момент времени, где можно наблюдать продолжение, уменьшение или исчезновение нежелательных лекарственных реакций

оценка взаимосвязи Объективная оценка взаимосвязи между назначением лекарственного средства и изменением состояния здоровья с учетом длительности лечения до развития медицинского явления, реакции на отмену и повторное назначение (если имело место), а также наличие иных заболеваний либо сопутствующей терапии, которые могли явиться причиной данного явления. Данная оценка не является непосредственно процедурой установления причинно-следственной взаимосвязи, однако представляет собой важный предварительный этап

оценка причинно-следственной связи Оценка вероятности того, что лекарственное средство обусловило некую наблюдаемую нежелательную реакцию

ошибка в применении лекарственного средства Ошибка в назначении, отпуске и (или) использовании лекарственного средства

повторное назначение Добровольное или непреднамеренное повторное назначение лекарственного средства, которое, как подозревается, явилось причиной развития наблюдаемой нежелательной реакции. (Время повторного назначения лекарственного средства пациенту после его предыдущей отмены – см. также термин отмена назначения.)

приверженность Активное и добровольное участие пациента во взаимоприемлемых действиях (включая прием назначенной дозы определенного лекарственного средства в рекомендуемое время) для получения желательных терапевтических результатов

причинная связь Взаимосвязь между одним явлением или явлением (А) и другим (В), когда А предшествует и вызывает В. В фармаконадзоре это лекарственное средство, вызывающее нежелательную реакцию

серьезная реакция Серьезная реакция – это нежелательная лекарственная реакция, которая включает любое из перечисленного ниже: смерть или жизнеугрожающее состояние; госпитализация или ее продление; стойкая выраженная нетрудоспособность (инвалидность); врожденная аномалия развития

сигнал Сообщаемая информация о возможной причинно-следственной связи между нежелательной реакцией и лекарственным средством, которая неизвестна или не была в полной мере задокументирована ранее. Обычно для генерирования сигнала требуется несколько сообщений в зависимости от степени серьезности явления и качества информации

словарь явлений Стандартизованный список терминов, которые описывают изменения состояния здоровья, для использования при мониторинге явлений

случайное явление (инцидент) Изменение состояния здоровья, которое считается случайным и не связанным с приемом определенного лекарственного средства

сообщение Описание касающегося здоровья явления, передаваемое органу по мониторингу, которое следует за применением лекарственного средства

спонтанное сообщение Сообщение, предоставленное по собственной инициативе медицинскими специалистами или потребителями, которое содержит описание одной или нескольких подозреваемых нежелательных лекарственных реакций у пациента, получившего один или несколько лекарственных продуктов, и которое не является результатом какого-либо исследования или организованного сбора данных

терминологический словарь нежелательных реакций ВОЗ (WHO-ART) Терминология ВОЗ для кодирования клинической информации, связанной с применением лекарственных средств

увязка документации Метод объединенной обработки информации, содержащейся в двух и более регистрационных ресурсах, напр., в различных наборах медицинских карт, и в таких важных документах, как свидетельства о рождении и смерти. Этот метод позволяет установить взаимосвязь между важными изменениями в состоянии здоровья, которые могут быть существенно разделены между собой во времени и пространстве

фальсифицированное лекарственное средство Лекарственное средство, которое намеренно и обманным образом сопровождается ложной информацией о его составе и (или) производителе

фактор риска Характеристика, связанная с повышением вероятности наступления явления. При наличии фактора риска вероятность развития нежелательной реакции у пациента увеличивается

фармаконадзор Наука и действия, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением нежелательных реакций или каких-либо других проблем, связанных с лекарственными средствами

целевое спонтанное сообщение (ЦСС) Способ, обеспечивающий мониторинг и регистрацию всех или определенных аспектов безопасности применения лекарственных средств у определенной группы пациентов, получающих лечение, напр., пациентов, имеющих лекарственно-устойчивый ТБ и получающих лечение

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) могут привести к прерыванию противотуберкулезного лечения и способствовать неудачному лечению, заболеваемости, снижению качества жизни или смерти. НЛР, обусловленные противотуберкулезными лекарственными средствами, хорошо известны, однако общий вклад противотуберкулезных лекарственных средств в развитие бремени заболевания и смертности среди больных изучен слабо. В то время как многие национальные программы по ТБ имеют длительную традицию мониторинга за лечением больных, надзор за проблемами, связанными с лекарствами, или фармаконадзор не носил системного характера. Почему нынешние программы по ТБ должны учитывать важность усиления фармаконадзора? Широкое применение во всем мире более интенсивных схем лечения больных, имеющих лекарственно-устойчивый ТБ, параллельное назначение антиретровирусной терапии пациентам с ВИЧ-ассоциированным ТБ и неизбежное появление на рынке новых классов лекарственных средств для лечения при ТБ указывает на необходимость дальнейшего усиления систем фармаконадзора. Настоящее пособие предлагает практическим специалистам поэтапный подход к применению различных имеющихся методик, включая использование мер фармаконадзора как стандарта для лечения больных ТБ.

ISBN 978 92 4 450349 2



9 789244 503492