



Новые методы лечения и подходы к туберкулезу

Симпозиум по вопросам лечения туберкулеза – страны Восточной Европы и Центральной Азии

Министерство здравоохранения Республики Армения
и организация “Врачи без границ”

Практический опыт Армении в области фармаконадзора за препаратами, проходящими клинические испытания, и перепрофилированными препаратами

Д-р Кэтрин Хьюисон
Консультант по лечению туберкулеза
MSF-Операционный центр Париж
Национальный центр по борьбе с туберкулезом Армении
MSF-Франция

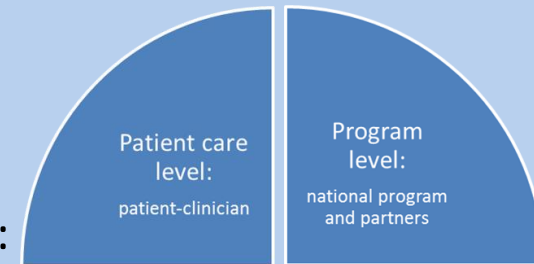


Фармаконадзор: где осуществляется, кто проводит?



Действующая в Армении система до внедрения новых препаратов

- Систематический мониторинг и оценка в рамках действующей программы по лечению ЛУ ТБ
- Функциональная система на уровне лечения пациента:
 - Тщательное наблюдение с целью раннего выявления и резкой коррекции нежелательных побочных эффектов
 - Стандартные формы сбора данных для отчетов о систематическом мониторинге и побочных эффектах
 - Действующая база данных (Koch6 у MSF и eTB manager у Национального центра по борьбе с туберкулезом)
- Технические консультации по использованию противотуберкулезных препаратов на стадии исследования от референта по лечению туберкулезу из головного офиса и комиссии MSF-PIH по сострадательному использованию



Шаги, направленные на внедрение новых препаратов на уровне пациент-врач и на уровне программы

Четкие протоколы ведения мониторинга и коррекции побочных эффектов

Протоколы

Обучение и контроль медперсонала

Обучение

Сбор и учет данных фармаконадзора

Практические аспекты безопасного использования новых препаратов:

Совершенство ование мониторинга

Новые тесты: уровень липазы (бедаквилин), общий анализ крови ежемесячно (линезолид), ЭКГ (бедаквилин, клофазимин, левофлоксацин, моксифлоксацин),

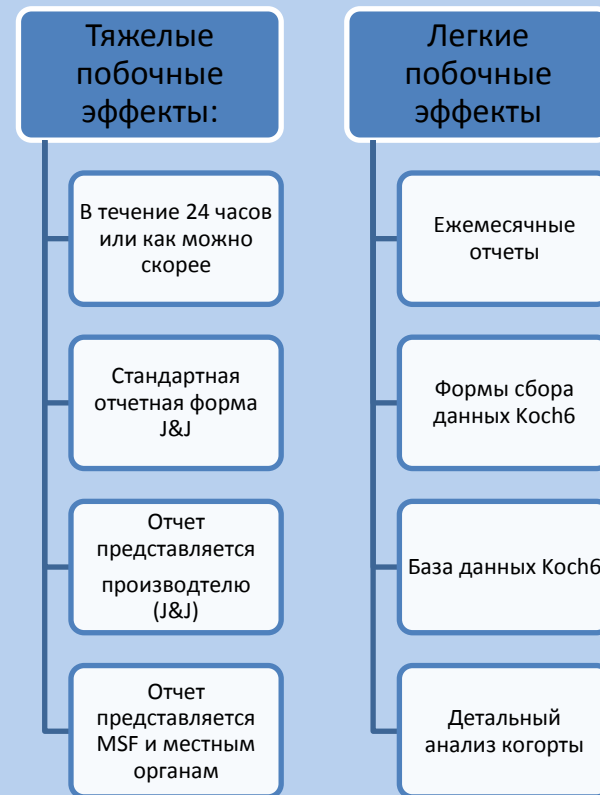
Нарастающая частота (аудиометрия, неврологическое обследование, функции печени)

Как снизить возможные риски и преодолеть побочные эффекты: простые алгоритмы, дополнительные исследования, участие специалистов

Система направлений между структурами лечения туберкулеза и другими учреждениями/специалистами ; создана и сохраняется. Получение консультации эксперта: от комиссии по СИ по поводу сложных побочных эффектов/случаев

Сбор и учет данных фармаконадзора

- Адаптация инструмента сбора данных (Koch 6):
 - включение новых препаратов
 - новые направления для мониторинга (липаза, ЭКГ)
 - классификация побочных эффектов
- Дополнительное обучение персонала в области фармаконадзора:
 - Тяжелые побочные эффекты: определения, мониторинг, выявление и корректировка
 - Легкие побочные эффекты: составление отчетов о побочных эффектах важны для новых препаратов*



*Собранные данные: любой побочный эффект, требующий прекращения приема препарата (временно >2 дней или постоянно), любой «серьезный» побочный эффект (напр., почечный, печеночный, слуховой), любой побочный эффект особого значения (напр. невропатия), все параметры мониторинга имеют значение (результаты ЭКГ, гемоглобин, даже при нормальных показателях)

Практические подходы в преодолении трудностей на уровне лечения пациента

Сложности	Усугубляющие факторы	Подход к совершенствованию
Оценка причинной связи	Не всегда просто: множественно-лекарственные комбинации, осложнения от препаратов в прошлом, сопутствующие заболевания, обычные побочные эффекты от препаратов, туберкулез	Техническая поддержка от комиссии по сострадательному использованию, отдела фармаконадзора, консультанта по лечению ТБ, системы направления ВОЗ в сотрудничестве со специалистами и проведением исследований (напр., ЭМГ)
Быстрое определение тяжелых побочных эффектов	Задержки из-за дальности расстояний, природа заболевания не всегда очевидна	Обратная связь и постоянное наблюдение и обучение
Знания и навыки врачей в выявлении и корректировке побочных эффектов	Беспокойство/страх среди врачей, незнакомых с системой фармаконадзора, мало знаний о новых препаратах, взаимодействиях и побочных эффектах Вертикальная квалификация врачей	Обучение всего персонала (выявление, сообщение, корректировка), протоколы и алгоритмы Врачам предлагают развивать навыки (расшифровка ЭКГ, неврологический тест) Регулярный контроль мест лечения Техническая поддержка от комиссии по сострадательному использованию. Укрепление системы направлений в нетуберкулезные учреждения/ к другим специалистам
Взаимодействие пациент-врач	Иногда врачам сложно отвечать на вопросы пациентов	Развитие медико-санитарного просвещения и консультирования пациентов
Анализ качества данных	Опыт MSF/ на национальном уровне по фармаконадзору за исследуемыми препаратами ограничен	Нуждается в улучшении анализа данных и обратной связи с врачами

Фармаконадзор за новыми препаратами на национальном уровне

National level:
National program/drug authorities

Проблемы

- Программа сострадательного использования внедряется в стране впервые.
- Незнание требований отчетности фармацевтической компании.
- Отсутствие национального протокола по фармаконадзору для экспериментальных препаратов.
- Отсутствие необходимого оборудования для диагностики и скрининга, материалов и возможностей в противотуберкулезном учреждении (например, ЭКГ).

Подход к решению проблем

- Национальный отдел фармаконадзора функционирует в рамках Научного центра экспертизы лекарств и медицинских технологий Армении.
- Действует непосредственная система отчетности по всем препаратам, в том числе противотуберкулезным.
- Развитая система фармаконадзора – новшество для Национального отдела фармаконадзора.
- Система активной отчетности по использованию бедаквила действовала лишь с декабря 2014 года при технической поддержке ВОЗ.

Практические трудности и подходы к фармаконадзору для MSF

Проблемы

- Усовершенствованная система фармаконадзора – новшество для MSF
- Существующие руководства по фармаконадзору ранее не применялись на практике
- Потребность в отделе фармаконадзора для помощи проектам и для анализа данных выявлена, но такой отдел пока не создан
- Работающие в проектах MSF фармацевты не имеют опыта в области фармаконадзора
- Сострадательное использование и требования отчетности – также новшество для MSF

Подходы к решению проблем

- Обеспечивать постоянную техническую поддержку экспертной группы MSF-PIN
- Развивать отдел фармаконадзора – техническая поддержка и централизация отчетности
- Работать в тесном сотрудничестве с врачами на уровне оказания помощи пациенту, в том числе:
 - Укрепляя систему направлений в нетуберкулезные учреждения/ к другим специалистам
 - Укрепляя медико-санитарное просвещение и консультирование пациентов, получающих новое лечение.

Практические данные из Армении

Тяжелые побочные эффекты (53 пациента начали лечение новыми противотуберкулезными препаратами)

Пациент	Тяжелый побочный эффект	Связь с бедаквином	Результат после завершения курса бедаквилина	Исход
CUM002	Подозрение на инфаркт миокарда и сердечную недостаточность	Маловероятно	Завершил курс бедаквилина, посев положительный	Умер от туберкулеза и хронического заболевания сердца
CUY008	Тяжелая форма ТБ и поздняя стадия легочного сердца	Маловероятно	Прием бедаквилина прерван вследствие тяжелого состояния здоровья и не завершен	Умер от туберкулеза
CUY0012	Тяжелая форма ТБ, легочное сердце, инфаркт миокарда и сердечная недостаточность	Возможно	Завершил курс бедаквилина, посев положительный	Умер от кровохарканья
CUY0017	Удлинение интервала QT	Вероятность высокая	Завершил курс бедаквилина, посев остается	Все еще на лечении

Извлеченные уроки: Не совсем обычно: не всегда легко определить: может быть, что-то было упущено?

Просто в теории, однако: Случаи позднего сообщения (не в течении 24 часов)

Сообщение о текущем наблюдении не делается при отсутствии запроса

Оценка причинной связи и исхода нуждается в поддержке

Побочные эффекты: пример пациента

Month	Date	E	H	R	Z	S	Am	Cm	Km	Lfx	Mfx	Ofx	Cs	Eto	PAS	Pto	Bdq	Lzd	Month	Date	Smear	Cult	Num		
0	14/06/2013	1600			2000			1000		750			750	8000			400	600	-6	10/12/2012	S++	C+	832		
1	28/06/2013	1600			2000			1000		750			750	8000			200	600	1	19/06/2013	S-	C+	1807		
4	01/10/2013	1600			2000			1000		750			STOP	8000			200	600	2	15/07/2013	S-	C-	2055		
5	31/10/2013	1600			2000			1000		750			750	8000			200	600	2	13/08/2013	Scanty	C-	134		
6	30/11/2013	1600			2000			1000		750			750	8000			STOP	600	4	27/09/2013	S-	C-	148		
9	08/03/2014	1600			2000			STOP		STOP	400		750	8000				600	5	21/10/2013	S-	C-	158		
11	26/04/2014	1600			STOP						400		750	8000				600	6	27/11/2013	S-	C-	166		
11	30/04/2014	1600			2000						400		750	8000				STOP	7	24/12/2013	S-	C-	183		
12	16/05/2014	1600			2000						400		750	8000				600	8	20/01/2014	S-	C-	12		
12	22/05/2014	1600			STOP						400		750	8000				600	8	10/02/2014	S-	C-	26		
14	30/07/2014	1600									400		750	8000				STOP	10	21/03/2014		C-	46		
14	13/08/2014	1600									400		750	8000				600	11	28/04/2014		C-	51		
19	17/12/2014	1600									400		750	8000				STOP	12	10/06/2014	S-	C-	89		
19	25/12/2014	1600									400		750	8000				600	14	29/07/2014	S-	C-	122		
																			15	25/08/2014	S-	C-	130		
																			16	23/09/2014	S-	C-	149		
																			17	20/10/2014	S-	C-	158		
																			18	24/11/2014	S-	C-	172		
Month	Date	E	H	R	Z	S	Am	Cm	Km	Lfx	Mfx	Ofx	Cs	Eto	PAS	Pto	Bdq	Lzd							
-6	10/12/2012	S	R	R	R	R	S	S	-			R	-	R	-										
-6	10/12/2012		R	R																					
1	19/06/2013						S	S	-			R	-	R	-										
2	15/07/2013																								

Пиразинамид прекращен дважды вследствие артралгии, линезолид прекращен 3 раза вследствие тромбоцитопении
 Оба побочных эффекта известны: корректировка побочных эффектов важна, но является ли это фармаконадзором?
 Пациент находится на 20 месяце курса лечения, посев отрицательный

Побочные эффекты: регулярный сбор данных (легкие побочные эффекты) n=53 пациента

40 пациентов имели побочные эффекты	127 побочных эффектов
нейротоксичность или воздействие на центральную нервную систему	29
воздействие на желудочно-кишечный тракт	24
кардиальное/ЭКГ	18
гепатотоксичность	13
другая причина (магний, липаза, кровяное давление)	12
гематологическое воздействие	7
системная реакция гиперчувствительности	7
нефротоксичность	6
ототоксичность	5
дерматологическая реакция	3
воздействие на опорно-двигательный аппарат	2
офтальмологическая токсичность	1

Направления, требующие улучшения:

- Сортировка не сделана, отсутствуют подробности о не противотуберкулезных препаратах (принимаемых самостоятельно, против сопутствующих заболеваний, для лечения побочных эффектов, гомеопатических средств)
- Какой препарат вызывает побочный эффект?
- Известных побочных эффектов много, является ли это фармаконадзором?
- Информации много, но насколько она полезна?

Изменения в схеме лечения и прерывания вследствие побочных эффектов: пример пациента

Month	Date	E	H	R	Z	S	Am	Cm	Km	Lfx	Mfx	Ofx	Cs	Eto	PAS	Pto	Amx-Clv	Bdq	Cfz	ImpCln	Lzd	Month	Date	Smear	Cult		
0	19/06/2013									1000			750					2000	400	300	2000	600	-10	15/08/2012	S+	C+	
1	13/07/2013									1000			750					2000	200	300	2000	600	-3	21/02/2013	S++	C+	
3	27/08/2013									1000			750					2000	200	100	2000	600	0	11/06/2013	S++	C+	
5	31/10/2013									750			750					2000	200	100	2000	600	2	19/07/2013	S-	C-	
5	01/11/2013	Stp	Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	3	20/08/2013	Scanty	C-
5	05/11/2013									750			750					2000	200	100	2000	600	5	23/10/2013	S-	C-	
6	29/11/2013	Stp	Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	6	02/12/2013	S-	C-
6	16/12/2013									750			750					2000	200	100	2000	600	8	29/01/2014	S-	C-	
6	18/12/2013	Stp	Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	9	27/02/2014	S-	C-
6	21/12/2013									750			750					2000	200	100	2000	600	10	27/03/2014	S-		
7	23/12/2013									750			750					2000	200	100	2000	STOP					
7	27/12/2013									750			STOP					2000	200	100	2000	600					
8	30/01/2014									750			750					2000	200	100	2000	600					
9	20/02/2014									750			750					2000	STOP	100	2000	600					
12	09/06/2014	Stp	Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp	M-Stp				
12	17/06/2014									750			750					2000		100	2000	600					
Month	Date	E	H	R	Z	S	Am	Cm	Km	Lfx	Mfx	Ofx	Cs	Eto	PAS	Pto	Amx-Clv	Bdq	Cfz	ImpCln	Lzd						
-10	15/08/2012	R	R	R	R	R	R	R	-			R	S	S	S												
-3	21/02/2013						R	R	-			R	S	R	S												

- Всего 4 прерывания курсов лечения вследствие побочных эффектов
- 2 изменения в схеме лечения вследствие побочных эффектов (линезолид: невропатия, циклосерин: обморок)

Изменения в схеме лечения и прерывания лечения вследствие побочных эффектов : регулярный сбор данных (n=53)

115 случаев отмены отдельных препаратов в схеме лечения 38 пациентов вследствие побочных эффектов

26 временных прерываний (всех препаратов) 14 пациентов вследствие побочных эффектов (более 2 дней)

182 изменений в схеме лечения вследствие побочного эффекта препарата (в одной схеме лечения может произойти смена более чем одного препарата)

Количество изменений в схеме лечения по препаратам	бедаквилин	19	
	линезолид	64	(1 постоянно)
	имипенем	13	
	цлофазимик	36	(1 постоянно)
	амоксциллин/ клавулановая кислота	5	
	протеонамид	7	
	циклосерин	13	
	канамицин/капреомицин	20	

Трудности: Как анализировать эти данные? Смещение сбора данных «старых» препаратов в пользу новых препаратов, непросто определить препарат, вызывающий проблему

Направления, требующие улучшения: Сортировка не сделана, отсутствие подробностей о не противотуберкулезных препаратах (принимаемых самостоятельно, против сопутствующих заболеваний, для лечения побочных эффектов, гомеопатических средств), постоянные изменения не считаются постоянными до завершения лечения.. следовательно не регистрируются как таковые, воздействия сопутствующих заболеваний важны и не всегда четко отображаются в данных

Заключение 1

2 направления фармаконадзора могут развиваться параллельно в 2 разных темпах:

1. Уровень оказания помощи пациенту и уровень программы:

- введение новых противотуберкулезных препаратов безопасно и возможно при наличии поддержки
- знания и навыки персонала быстро развиваются, если они знакомы с препаратами
- меньше побочных эффектов, чем при приеме обычных препаратов

2. Национальный и международный уровень:

- нуждается в планировании, наращивании потенциала и в бюджете на много лет

- В то время как национальная система фармаконадзора развивается, доступ к новым препаратам возможен и безопасен
- Взаимная поддержка



Заключение 2

Сбор ВСЕХ данных ВСЕХ пациентов:

- Тяжело собирать данные с точки зрения ресурсов (ресурсы лучше использовать на лечение)
- Тяжело анализировать
- Имеет смысл при наличии качественных данных

Фармаконадзор - это не только регистрация известных побочных эффектов:

- Необходимо сосредоточить внимание на неизвестных побочных эффектах

➤ Сосредоточив усилия на дозорных проектах, можно будет произвести раннее и результативное оповещение:

- Например, в проектах end TB