

# БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. АКТИВНЫЙ ФАРМАКОНАДЗОР

Др. Лига Кукша,

*Заведующая отделением МЛУ-ТБ, заведующая ВОЗ Центра  
сотрудничества по обучению и исследованную МЛУ-ТБ,  
стационара «Центр туберкулеза и заболеваний легких» Рижской  
Восточной клинической университетской больницы*

# СОДЕРЖАНИЕ ПРЕЗЕНТАЦИИ

- История вопроса
- Цели и задачи фармаконадзора
- Основные методы получения информации
- Активный мониторинг безопасности препаратов – аМБП
- Нежелательные реакции, представляющие особый интерес
- Примеры
- Выводы

## THALIDOMIDE AND CONGENITAL ABNORMALITIES

SIR,—Congenital abnormalities are present in approximately 1.5% of babies. In recent months I have observed that the incidence of multiple severe abnormalities in babies delivered of women who were given the drug thalidomide ('Distaval') during pregnancy, as an anti-emetic or as a sedative, to be almost 20%.

These abnormalities are present in structures developed from mesenchyme—i.e., the bones and musculature of the gut. Bony development seems to be affected in a very striking manner, resulting in polydactyly, syndactyly, and failure of development of long bones (abnormally short femora and radii).

Have any of your readers seen similar abnormalities in babies delivered of women who have taken this drug during pregnancy?

Hurstville, New South Wales.

W. G. MCBRIDE.

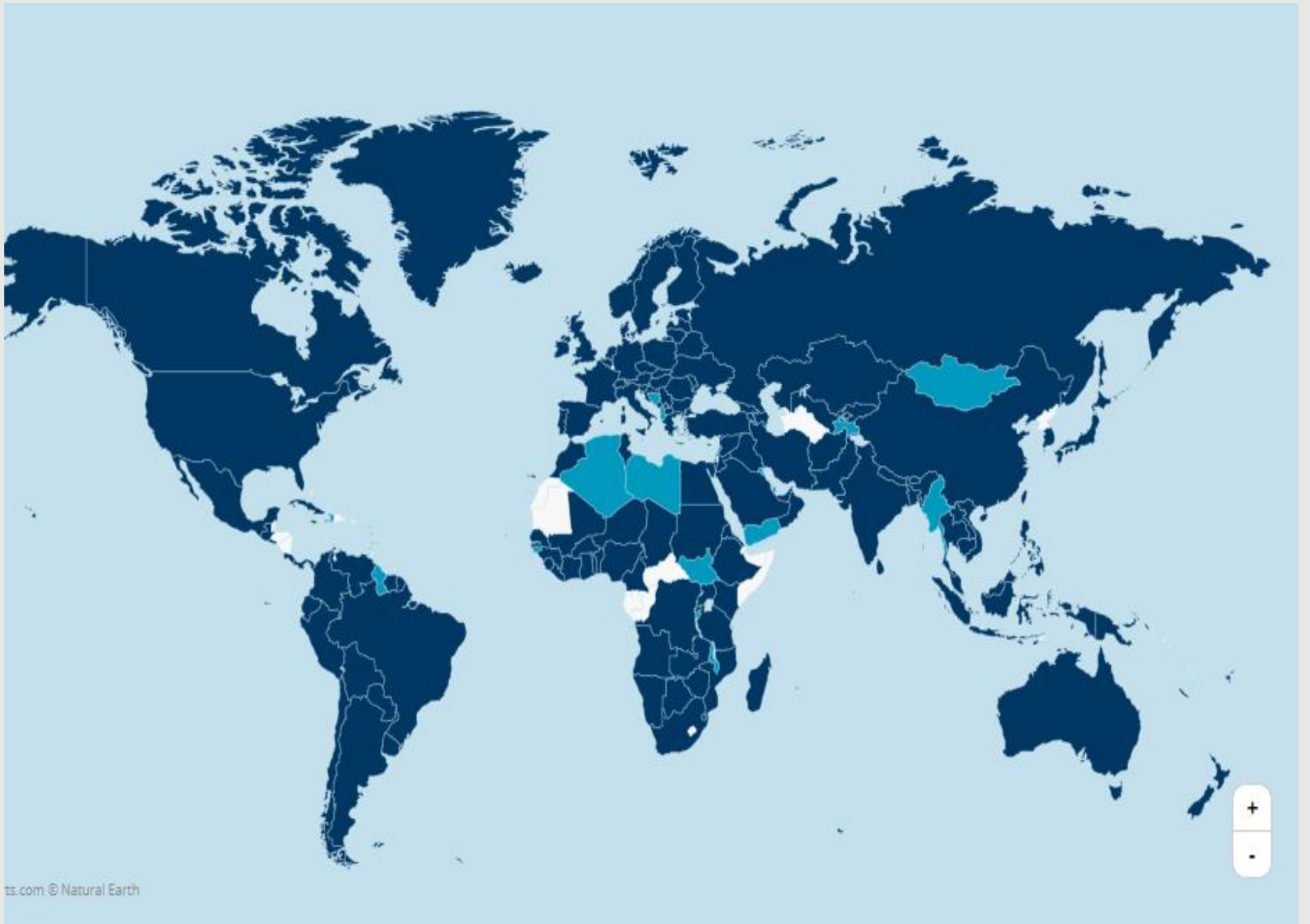
\* \* \* In our issue of Dec. 2 we included a statement from the Distillers Company (Biochemicals) Ltd. referring to "reports from two overseas sources possibly associating thalidomide ('Distaval') with harmful effects on the foetus in early pregnancy". Pending further investigation, the company decided to withdraw from the market all its preparations containing thalidomide.—ED.L.



## ЗАЧЕМ НУЖЕН ФАРМАКОНАДЗОР ?

- Все мы, от детей до родителей, друзей и партнеров, будем принимать лекарства в какой-то момент своей жизни.
- **Цель фармаконадзора - более безопасное и эффективное использование лекарств для всех.**
- Он включает в себя все виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой, пониманием, управлением и предотвращением неблагоприятных последствий лекарственных препаратов для отдельных лиц и групп населения.

- Программу по международному мониторингу лекарственных средств в ответ на чрезвычайную ситуацию с талидомидом в 1961 году.
- Совместно с Сотрудничающим центром ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств (Упсала, Швеция), ВОЗ содействует укреплению ФН на страновом уровне.
- Более **134 стран** являются полноправными членами Программы ВОЗ, а **30 стран** являются ассоциированными странами-членами на ранних этапах создания своих систем фармаконадзора и подготовки к полноправному членству.



ts.com © Natural Earth

# ДЕФИНИЦИЯ

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

# ЦЕЛИ ФАРМАКОНАДЗОРА

Целью ФН является:

- **повышение качества** медицинской помощи и безопасности пациентов в связи с использованием лекарственных средств,
- **содействие программам** охраны общественного здоровья за счет предоставления надежной и сбалансированной информации для эффективной оценки соотношения рисков и выгод от использования лекарственных средств



# МЕРЫ РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ ИЛИ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ, ВЫЯВЛЕННЫЕ В РАМКАХ ФАРМАКОНАДЗОРА:

- Отзыв или приостановка действия регистрации;
- Отказ в регистрации;
- Приостановка клинических исследований;
- Изменение дозировок;
- Изменение целевой популяции или показаний к применению;
- Изменения лекарственной формы.

# ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ О БЕЗОПАСНОСТИ ЛС В ПОСТРЕГИСТРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

- Спонтанные сообщения о подозреваемых ПР ЛС
- Фармако-эпидемиологические исследования
- Мониторинг ПР ЛС

# СПОНТАННЫЕ СООБЩЕНИЯ

- Существует в большинстве стран
- Пассивная; по инициативе тех, кто подает этот отчет
- Использует стандартные формы (жёлтые формы/ CIOMS формы)

1. pielikums  
Ministru kabineta 2013. gada 22. janvāra  
noteikumiem Nr. 47

**ZĀĻU VALSTS AĢENTŪRAI**  
Jersikas iela 15, Latvija, Rīga, LV- 1003  
Tālrunis: 67078400, Fakss: 67078428,  
E-pasts: info@zva.gov.lv

**ĀRSTNIECĪBAS PERSONAS, FARMACEITA ZIŅOJUMS  
PAR ZĀĻU BLAKUSPARĀDĪBU**

Ja aizpildot ziņojuma veidlapu papīra formā, trūkst brīvas vietas informācijas ierakstam, jāizmanto papildu papīra lappu un tā jāiesniedz kopā ar aizpildīto ziņojuma veidlapu. Par blakni, īpaši par bīsteli blakni, ārstniecības persona un farmaceits ziņo Zāļu valsts aģentūrai, tiklīdz tiek pamanīta iespējamā saistība ar konkrēto zāļu lietošanu. Ja ziņošanas brīdī nav pieejama visa informācija, ārstniecības persona un farmaceits atkārtoti sagatavo ziņojumu, kurā ietverta papildinformācija, un nosūta to Zāļu valsts aģentūrai.

<b>1. INFORMĀCIJA PAR ZIŅOTĀJU</b>		<b>2. INFORMĀCIJA PAR PACIENTU</b>			
Vārds, uzvārds		Vārds, uzvārds iniciāļi (vai kods)			
Specialitāte		Dzimums	<input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> S		
Sertifikāta numurs		Vecums (lūgums norādīt pilnu gadu vai nēģadu skaitu)			
Darbvietas adrese		Svars (lūgums norādīt precīzu svaru kilogramos)			
Kontaktinformācija (vai precīzā (ja nepieciešama) ziņojamā raksta informācija, lūgums norādīt kontaktpersonu un/vai e-pasta adresi)		Slimnīca (lūgums norādīt, ja pacients hospitalizēts)			
<b>3. ZĀĻU BLAKNES APRAKSTS</b>					
Reakcijas sākuma datums (dd.mm.yyyy)		Reakcijas sākuma laiks, pilnst.			
Apraksts (simptomi, laboratoriskie un citi izmekējumi, zāļu blakusparādības ārstēšana)					
<input type="checkbox"/> Izraisīja pacienta nāvi <input type="checkbox"/> Apdraudēja pacienta dzīvību <input type="checkbox"/> Bija nepieciešama pacienta hospitalizācija vai hospitalizācijas laika pagarināšana <input type="checkbox"/> Radīja palielošu vai smagu invaliditāti vai darbnespēju <input type="checkbox"/> Ir iedzimta anomālija <input type="checkbox"/> Ir citā veidā medicīniski bīstiska		Vai zāļu blakne izzuda <input type="checkbox"/> Pilnīgi <input type="checkbox"/> Vēl nav pārgājusi <input type="checkbox"/> Ir palielinājusies <input type="checkbox"/> Nav zināms	Vai zāles lietotas pirmo reizi mūžā <input type="checkbox"/> Jā <input type="checkbox"/> Nē Ja zāles lietotas atkārtoti, vai arī iepriekšējā reizē bija līdzīgas blaknes <input type="checkbox"/> Jā <input type="checkbox"/> Nē		
<b>4. ZĀĻES, KURAS IR IESPĒJAMĀS BLAKNES CĒĻONIS</b>					
Zāļu nosaukums, forma un ražotāja, sērijas numurs	Ievadīšanas veids	Reizes deva / biežums	Lietošanas sākums	Lietošanas beigas	Lietošanas indikācija
<b>5. CITAS ZĀĻES, KURAS LIETOTAS PĒDĒJO TRIJU MĒNEŠU LAIKĀ (IESKAITOT PA ĀRSTĒŠANOS)</b>					
Zāļu nosaukums un forma	Ievadīšanas veids	Reizes deva / biežums	Lietošanas sākums	Lietošanas beigas	Lietošanas indikācija
<b>6. PAPILDIRFORMĀCIJA.</b> Piemēram: 1) par nopietnu blakusparādību, alerģiskām reakcijām, pasauņotību zāļu jūftību, grūtniecību, bīstiem izmekējumu rezultātiem; 2) lietotas parafēli importētas zāles, parafēli izplatītas zāles vai neregulāras zāles; 3) vai zāles ir bioloģiskas izcelsmes zāles, piemēram, imunoloģiskie preparāti – vakcīnas, toksīni, serumi, alergēni, no cilvēka asinīm un plazmas iegūtas zāles, jaunveidotas terapijas zāles, piemēram, ģēnu terapijas zāles, somatisko šūnu terapijas zāles.					
Ziņotāja paraksts		Datums			
	(vārds, uzvārds)		(dd.mm.yyyy)		
<small>Pasūtīt ziņojumu, atļauj Zāļu valsts aģentūras darbiniekiem saņemt ar marķi, lai precīzā ziņojamā rakstā informāciju un nodotu nepieciešama papildinājuma.</small>					
<small>Aizpildīto ziņojuma veidlapu, formā, iesniedz Zāļu valsts aģentūrai personīgi vai nosūta pa pastu. Ziņojumu par iespējamu zāļu blakni var aizsūtīt arī elektroniskā veidā informācija Zāļu valsts aģentūras tīmekļa vietnē <a href="http://www.zva.gov.lv">www.zva.gov.lv</a>.</small>					

**REPORTING  
SYSTEMS FOR  
ERRORS: THE  
PHARMACO  
CENTRES**



# **Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM)**

## Framework for implementation

November 2015

# Надлежащая практика аМБЛ

**аМБЛ**

```
graph TD; A[аМБЛ] --- B[активн ый]; A --- C[монитор инг]; A --- D[безопаснос ти]; A --- E[лп];
```

**активн  
ый**

**монитор  
инг**

**безопаснос  
ти**

**лп**

# Компоненты аМБЛ

## 1. Клинический мониторинг

- Активная и систематическая клиническая и лабораторная оценка во время лечения для выявления токсического воздействия ЛП и НЯ

## 2. Своевременное ведение НЯ

## 3. Систематический и стандартизованный учет и отчетность о НЯ

- Сбор данных о безопасности ЛП
- Предоставление данных как минимум о всех СНЯ и проведение оценки причинно-следственной связи
- Тесная координация работы национальных противотуберкулёзных служб и структур ФН

# Уровень отчетности о безопасности ЛС

«Промежуточный пакет»

– Предусматривает учет и отчетность о

- всех серьезных нежелательных явлениях (СНЯ) и
- исследуемых нежелательных явлениях (ИНЯ)



## Серьезное нежелательное явление (СНЯ) - это

- любое неблагоприятное медицинское событие, которое вне зависимости от дозы лекарственного средства:
  - привело к смерти,
  - представляет непосредственную угрозу жизни,
  - требует госпитализации или ее продления,
  - приводит к стойкой или существенной нетрудоспособности или инвалидности,
  - привело к врожденному пороку развития,
  - по иной причине считается значимым с медицинской точки зрения и требует вмешательства.

## Шкала оценки тяжести

---

- Она основана на стандартизированной и широко используемой таблице токсичности NIAIDS системы классификации Отдела микробиологии и инфекционных заболеваний (DMID), дополненной рядом терминов из шкалы общих терминологических критериев неблагоприятных явлений (CTCAE) Национального института рака США (NCI).
- Тяжесть нежелательного явления – это оценка его интенсивности на основе шкалы, описывающей признаки и симптомы и/или лабораторные показатели, соответствующие тому, что обычно считается легкой, умеренной, тяжелой или угрожающей жизни интенсивностью состояния.

Степень 1 - ЛЕГКАЯ	Степень 2 - УМЕРЕННАЯ	Степень 3 - ТЯЖЕЛАЯ	Степень 4 - ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩАЯ
Преходящий или легкий дискомфорт (<48 часов); не требует никакого медицинского вмешательства/лечения	Легкое или умеренное ограничение активности - может потребоваться некоторая помощь; медицинское вмешательство/лечение требуется или требуется в минимальном объеме	Выраженное ограничение активности, обычно требуется некоторая помощь; требуется медицинское вмешательство/лечение, возможна госпитализация	Крайнее ограничение активности, требуется значительная помощь; требуется значительное медицинское вмешательство/лечение, вероятно госпитализация или паллиативная помощь

# Периферическая нейропатия

Степень тяжести	Степень 3: тяжелая	Степень 4: угрожающая жизни
Парестезия (жжение, покалывание и т. п.)	Сильный дискомфорт; или требуется наркотическая анальгезия, приводящая к улучшению симптомов; и/или индекс субъективной тяжести сенсорной нейропатии согласно КСПН с любой стороны равен 7–10.	Инвалидизирующая; или не поддающаяся наркотической анальгезии
Действие	Отмена Cs и Lzd. Если симптомы ослабевают, то рассмотреть вопрос о повторном назначении Cs. Повторное назначение Lzd не проводить. Симптоматическое лечение.	То же, что для 3-й степени.

## Поражение глазного нерва

Степень тяжести*	Степень 1: легкая	Степень 2: умеренно тяжелая	Степень 3: тяжелая	Степень 4: угрожающая жизни
Поражение глазного нерва	Бессимптомное; только клинические или диагностические наблюдения	Ограничение остроты зрения пораженным глазом: 20/40 [6/12] или лучше	Ограничение остроты зрения пораженным глазом: Хуже, чем 20/40 [6/12], но лучше, чем 20/200 [6/60]	Слепота пораженного глаза: 20/200 [6/60] или хуже
Действие	При любом подозрении на неврит глазного нерва немедленно отменить Lzd. Повторно не назначать.	При любом подозрении на неврит глазного нерва немедленно отменить Lzd. Повторно не назначать.	При любом подозрении на неврит глазного нерва немедленно отменить Lzd. Повторно не назначать.	При любом подозрении на неврит глазного нерва немедленно отменить Lzd. Повторно не назначать.

# Миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения или нейтропения)

Степень тяжести	Степень 3: тяжелая	Степень 4: угрожающая жизни
Анемия *	7,9 - 6,5 г/дл	< 6,5 г/дл
Снижение кол-ва тромбоцитов	50 000–25 000 /мм <sup>3</sup>	< 25 000 /мм <sup>3</sup>
Снижение кол-ва лейкоцитов	< 2000–1000/мм <sup>3</sup>	< 1000/мм <sup>3</sup>
Пониженное абсолютное число нейтрофилов	749–500/мм <sup>3</sup>	< 500/мм <sup>3</sup>
Действие	Немедленно отменить Lzd. При анемии 3-й степени рассмотреть назначение эритропоэтина. После снижения токсичности до 1 степени снова назначить Lzd в сниженной дозе.	Немедленно отменить Lzd. Рассмотреть гемотрансфузию или назначении эритропоэтина. После снижения токсичности до 1-й степени снова назначить в сниженной дозе.

# Миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения или нейтропения)

Показатель	Степень тяжести							
	Степень 1 - Слабая	Срок уведомления	Степень 2 - Умеренная	Срок уведомления	Степень 3 – Тяжёлая	Срок уведомления	Степень 4 – Опасная для жизни	Срок уведомления
<b>Гематологическая токсичность</b>								
Лейкоциты	< 3,0 — 4,0		< 2,0 — 3,0	10 дней	< 1,0 — 2,0	10 дней	< 1,0	10 дней
Тромбоциты	75,0 — норма		< 50,0 — 75,0	10 дней	< 25,0 — 50,0	10 дней	< 25,0	10 дней
Гемоглобин г/мл г/л ммоль/л	10,0 — норма 100,0 — норма 6,2 — норма		8,0 — 10,0 80,0 — 100,0 4,9 — 6,2	10 дней	< 8,0 < 80,0 < 4,9	10 дней	Угроза жизни	10 дней
Гранулоциты	1,5 — норма		< 1,0 — 1,5	10 дней	< 0,5 — 1,0	10 дней	< 0,5	10 дней
Лимфоциты	0,8 — норма		< 0,5 — 0,8	10 дней	< 0,2 — 0,5	10 дней	< 0,2	10 дней

# Миелосупрессия (анемия, тромбоцитопения или нейтропения)

Степень тяжести	Степень 3: тяжелая	Степень 4: угрожающая жизни
Действие	Немедленно отменить Lzd. При анемии 3-й степени рассмотреть назначение эритропоэтина. После снижения токсичности до 1 степени снова назначить Lzd в сниженной дозе.	Немедленно отменить Lzd. Рассмотреть гемотрансфузию или назначении эритропоэтина. После снижения токсичности до 1-й степени снова назначить в сниженной дозе.



# Гепатит

Степень тяжести	Степень 3: тяжелая	Степень 4: угрожающая жизни
АЛТ	> 5,0 – 20,0 × ВГН	> 20,0 × ВГН
АСТ	> 5,0 – 20,0 × ВГН	> 20,0 × ВГН
Билирубин	> 3,0 – 10,0 × ВГН	> 10,0 × ВГН
Действие	Отмена всех препаратов, в т. ч. противотуберкулезных. Лечение можно возобновить после исчезновения симптомов токсичности.	Отмена всех препаратов, в т. ч. противотуберкулезных. Лечение можно возобновить после исчезновения симптомов токсичности.

# Гипокалиемия

Степень тяжести	Степень 3: тяжелая	Степень 4: угрожающая жизни
Гипокалиемия	2,4–2,0 ммоль/л, или требуется интенсивная заместительная терапия либо госпитализация	< 2,0 ммоль/л, либо аномальный уровень калия с парезом, кишечной непроходимостью или угрожающей жизни аритмией
Действие	Приступить к заместительной терапии препаратами калия в/в в дополнение к пероральным препаратам. Проводить заместительную терапию препаратами магния и других электролитов по мере необходимости.	То же, что при 3-й степени

# Удлинение QT-интервала (QTcF)

Степень тяжести	Степень 3: тяжелая	Степень 4: угрожающая жизни
Удлинение скорректированного QT-интервала	QT $\geq$ 501 мс по показаниям как минимум двух отдельных измерений ЭКГ. Сердцебиение, боли за грудиной.	QT $\geq$ 501 или $>60$ мс, отклонения от исходного и развитие аритмии по типу «Torsade de pointes» или полиморфная желудочковая тахикардия.
Действие	Отменить препараты, предположительно вызвавшие НЯ. Госпитализация, при необходимости – восполнение дефицита электролитов.	Отменить препараты, предположительно вызвавшие НЯ. Госпитализация, при необходимости – восполнение дефицита электролитов.

# Острая почечная недостаточность

Степень тяжести	Степень 3: тяжелая	Степень 4: угрожающая жизни
Креатинин	3,0-6,0хВГН, показана госпитализация	6,0хВГН, опасные для жизни последствия, показан диализ

## Пример #1

- Пациент начал лечение 26.10.2020, на тот момент величина интервала QTcF составляла 415 мсек, после 4 месяцев лечения (25.02.21) интервал QTcF составляет 502 мсек



Степень 1?

Степень 2?

Степень 3?

Степень 4?

## Пример #2

- Пациентка 17 лет, с первичным лёгочным ТБ, мазок и посев положительный; МЛУ (HR) FQ чувствительностью. Сопутствующих заболеваний нет. Начато лечение 05.04.2021 с режимом #1: Bdq Lfx Lzd Cfz Cs в стандартных дозах. Больная привержена к лечению, но в течение последних 10 дней, много плачет, в контакт не вступает, сидит в углу и плачет.
- Cs временно отменен в течение недели, состояние улучшилось. ЭКГ и клинические анализы в пределах нормы.



# Что за нежелательное явление?

- Депрессия?
- Психоз?
- Гипотиреоз?
- Умственная отсталость?

## Степень тяжести?

- Степень 1?
- Степень 2?
- Степень 3?
- Степень 4?



**Для параметров, не включенных в таблицу,  
применяются следующие общие определения:**

Степень 1 - ЛЕГКАЯ	Степень 2 - УМЕРЕННАЯ	Степень 3 - ТЯЖЕЛАЯ	Степень 4 - ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩАЯ
Преходящий или легкий дискомфорт (<48 часов); не требует никакого медицинского вмешательства/лечения	Легкое или умеренное ограничение активности - может потребоваться некоторая помощь; медицинское вмешательство/лечение требуется или требуется в минимальном объеме	Выраженное ограничение активности, обычно требуется некоторая помощь; требуется медицинское вмешательство/лечение, возможна госпитализация	Крайнее ограничение активности, требуется значительная помощь; требуется значительное медицинское вмешательство/лечение, вероятно госпитализация или паллиативная помощь

## Пример #3

- 46-летняя женщина с легочным МЛУ-ТБ, устойчивым к R, H, но чувствительным к FQ.
- 29.12.20 начато лечение Lfx 1000 мг, Bdq 400/200 мг, Lzd 600 мг, Cfz 100 мг, Cs 750 мг.
- 18.01.21. зарегистрированы сильные боли в суставах и мышцах, которые стали сказываться на повседневной активности. Также прописали НПВП.



## Степень тяжести?

- Степень 1?
- Степень 2?
- Степень 3?
- Степень 4?

Регистрировать СНЯ если пациент умер во время лечения из за тяжёлого ТБ процесса?

- Да, но я это не буду делать
- Да
- Нет
- Не знаю

У пациента отменён медикамент на совсем из за НЯ.  
Регистрировать ли СНЯ?

- Нет
- Зависимости от степени тяжести, если 3 и 4, тогда да
- Да, при любой степени
- Пусть координатор решает



Преобразование довольно плохое, но самое худшее - это заполнение документов о неблагоприятном событии.

# www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/

www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/en/

Health topics Data Media centre Publications Countries Programmes Governance About WHO

## Tuberculosis (TB)

Tuberculosis

The End TB Strategy

Areas of work

- Detection and diagnosis
- Treatment and care
- Preventive care

Drug-resistant TB

- MDR-TB surveillance
- Treatment of drug-resistant TB
- Public-private mix for drug-resistant TB

TB and HIV

TB and children

- Addressing needs of vulnerable populations
- Technical support to countries
- Community engagement

### Treatment of drug-resistant TB

Resistance to TB drugs is a formidable obstacle to effective TB care and prevention globally. Multidrug-resistant TB (MDR-TB) is multifactorial and fuelled by improper treatment of patients, poor management of supply and quality of drugs, and airborne transmission of bacteria in public places. Case management becomes difficult and the challenge is compounded by catastrophic economic and social costs that patients incur while seeking help and on treatment.

#### Key topics

- Active drug-safety monitoring and management
- Short regimens
- Treatment guidance for DR-TB

#### Active TB drug-safety monitoring and management (aDSM)

The term active TB drug-safety monitoring and management (abbreviated as aDSM) describes a new TB programme component to provide for the active and systematic clinical and laboratory assessment of patients on treatment for XDR-TB, or with new TB drugs or novel MDR-TB regimens to detect, manage and report suspected or confirmed drug toxicities.