

ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ПРЕПАРАТОВ ВТОРОГО РЯДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВОГО ТУБЕРКУЛЕЗА

**Пошаговое руководство для прогнозирования потребности, заказа и использования
новых лекарственных форм**

Проект 1.0

26 ноября 2018

Проект "Сентинел" по контролю за распространением туберкулеза с множественной
лекарственной устойчивостью в педиатрии

ВВЕДЕНИЕ

Впервые стали доступны специальные лекарственные формы препаратов второго ряда, предназначенные для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ ТБ) у детей. Данные формы произведут революцию в лечении детей, инфицированных или болеющих ЛУ ТБ, поскольку существующая практика, при которой препараты для взрослых разрезаются, разламываются, измельчаются и перемешиваются, не только нарушает Надлежащую клиническую практику, но и приводит к тому, что дети, живущие с ЛУ ТБ, не получают адекватного лечения. Согласно результатам исследования, диспергируемые лекарственные формы препаратов второго ряда не только предпочтительнее с позиции детей, лиц, осуществляющих уход, и поставщиков услуг, но также они обеспечивают повышенный и более стабильный уровень препаратов в крови.* Таким образом, страны должны срочно начать закупать новые лекарственные формы препаратов второго ряда для лечения детей, которые можно заказать через Глобальный механизм по обеспечению лекарственными средствами (GDF).

Несмотря на то, что согласно оценкам 32 тыс. детей заболевают ЛУ ТБ каждый год, только некоторым из них ставится диагноз, и они начинают лечение. Соответственно только небольшое количество стран обладает опытом прогнозирования потребности в препаратах для лечения ЛУ ТБ у детей. У диспергируемых форм небольшой срок годности, поэтому важно, чтобы страны достаточно точно оценивали свою потребность в препаратах для лечения детей. Более того, хотя препараты прошли преквалификацию лекарственных средств или были одобрены Экспертной группой Глобального фонда, они не будут зарегистрированы в какой-либо из стран в ближайшее время. Поэтому страны должны воспользоваться такими механизмами импорта для ввоза данных препаратов, которые позволяют не соблюдать эти требования. Ранее многие из программ по борьбе с ТБ использовали такие механизмы для ввоза бедаквилина и/или деламанида. Данный документ послужит в качестве пошагового руководства для помощи странам при внедрении этих новых лекарственных форм и улучшения лечения детей. Проект "Сентинел" по контролю за распространением туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в педиатрии может оказать техническую поддержку при заказе и использовании данных лекарственных форм, а также предоставить прочую информацию и оказать другие виды поддержки; для это нужно обратиться письменно по адресу tb sentinelproject@gmail.com.

* Purchase, S., Gracia-Prats, A., Wademan, D, et. al.

Presentation at the 48th Union World Conference on Lung Health, 2017, Guadalajara, Mexico.

Шаг 1: Узнайте, какие препараты есть в наличии и какие препараты вам нужны

Ниже представлен перечень диспергируемых форм препаратов второго ряда, которые в настоящий момент можно заказать через GDF

Наименование препарата	Пре-квалификация ВОЗ и одобрение Экспертной группой
Пиразинамид, 150 мг, диспергируемая форма	Пре-квалификация ВОЗ
Этионамид, 125 мг, диспергируемая форма	Пре-квалификация ВОЗ
RH 75/50	Пре-квалификация ВОЗ
RHZ 75/50/150	Пре-квалификация ВОЗ
Левифлоксацин, 100 мг, диспергируемая форма	Пре-квалификация ВОЗ
Моксифлоксацин, 100 мг, диспергируемая форма	Пре-квалификация ВОЗ
Циклосерин, капсулы, 125 мг	Пре-квалификация ВОЗ
Этамбутол, 100 мг, диспергируемая форма	Пре-квалификация ВОЗ

Кроме того, надеемся, что скоро в наличии появятся следующие препараты

Изониазид, таблетка 100 мг, диспергируемая форма	Заявка на пре-квалификацию ВОЗ еще не подана
Линезолид, 150 мг, диспергируемая форма	Заявка на пре-квалификацию ВОЗ еще не подана

Например, ряд стран пока хочет закупить только некоторые из этих препаратов в зависимости от планов реализации в соответствии с Руководством ВОЗ за 2018 год.

Страны, где проводится лечение детей, инфицированных ЛУ ТБ (т.е. профилактическое лечение), также могут закупать данные препараты.

Шаг 2: Прогнозирование потребности в препаратах для лечения детей на следующие 12 месяцев

Большинство стран лечат небольшое количество детей, болеющих или инфицированных ЛУ ТБ, и из-за отсутствия препаратов для детей программы использовали препараты для взрослых, и поэтому у них не хватает опыта для прогнозирования потребности в препаратах для лечения детей.

Для проведения первоначальной оценки можно воспользоваться методом прогнозирования, разработанным проектом "Сентинел". Поскольку у данных препаратов небольшой срок годности (24 месяца, как и у большинства диспергируемых лекарственных форм), рекомендуется, чтобы страны были амбициозны, но реалистично оценивали свое будущее фактическое потребление. Тщательное отслеживание потребления может помочь более точно оценить будущую потребность. Если вдруг возникнут перебои с поставками новых лекарственных форм для детей, программы могут временно вернуться к использованию препаратов для взрослых, ожидая следующей поставки педиатрических лекарственных форм.

В качестве первого этапа определения потребности нужно *оглянуться на последние три года и посмотреть, сколько детей лечились от ЛУ ТБ в течение каждого года*. Наибольшую пользу от новых лекарственных форм получают дети с весом до 25 кг включительно, что можно примерно определить как возрастную группу до 10 лет и младше (хотя любым детям до 18 лет, болеющим ЛУ ТБ с потерей веса, истощением, задержкой роста, доступ к новым лекарственным формам может принести пользу). При определении количества детей, которые будут пролечены в 2018 году можно использовать распределение по возрастам и количество детей, пролеченных за последние три года. Однако если наблюдается четкая тенденция к увеличению числа детей, начинающих лечение, использовать данные за 2017 год может быть самым лучшим вариантом определения потребности. Если известен только возраст, расчет можно проводить на основе возрастных данных. Если известен вес, то расчет потребности можно проводить также и на основе веса. При определении будущей потребности вам может помочь следующая таблица, где указано количество таблеток на одного ребенка на 12 месяцев, с учетом того, что препараты принимаются 6 дней в неделю.

Препараты	< 2 лет	2-5 лет	6-7 лет	8-10 лет
Этионамид, 125 мг	300	600	900	1200
Циклосерин, 125 мг	300	600	900	1200
Левифлоксацин, 100 мг	600	900	1200	1500
Моксифлоксацин, 100 мг	300	450	600	750
Изониазид, 100 мг	300	600	900	1200
Этамбутол, 100 мг	600	900	1200	1500
Пиразинамид, 150 мг	600	900	1200	1500
Линезолид, 150 мг	300	600	900	1200

По возможности нужно рассчитать точное количество детей в каждой возрастной или весовой категории. Если это невозможно, мы рекомендуем странам исходить из следующих предполагаемых уровней: 12,5% детей < 2 лет, 12,5% детей в возрасте 2-5 лет, 25% детей в возрасте 6-7 лет, и 50% детей в возрасте 8-10 лет.

Хотя лечение ЛУ ТБ у детей может варьироваться в значительной степени, мы также рекомендуем странам пересмотреть режимы лечения детей. Страны, где проводится лечение детей, инфицированных ЛУ ТБ (профилактическое лечение), должны также прогнозировать потребность для лечения таких случаев на основе количества детей, получавших профилактическое лечение в течение прошлых лет.

Страны могут также добавить 5% к заказу каждого препарата, с учетом того, что другие категории пациентов могут нуждаться в таких лекарственных формах (т.е. взрослые с неврологическими нарушениями или назогастральными зондами, которые не могут глотать).

Шаг 3: Обеспечить финансирование для закупки препаратов

Цены на препараты для детей можно посмотреть на сайте GDF в разделе препараты второго ряда для перорального применения (<http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/pc2.asp?CLevel=2&CParent=4>). Цены зависят от объема заказа, таким образом, будет лучше, если страны разместят заказы как можно раньше, чтобы GDF мог объединить заказы и координировать их. Для закупки данных препаратов могут использоваться средства Глобального фонда. Ожидается, что использование этих лекарственных форм

приведет к экономии средств программ в целом. Эта экономия будет достигнута благодаря снижению необходимости длительной госпитализации детей, что зачастую необходимо в связи с подготовкой препаратов для взрослых, а также благодаря сокращению рабочего времени, которое требуется для подготовки препаратов для взрослых.

Шаг 4: Подтвердить механизм ввоза препаратов

Поскольку данные лекарственные формы не будут зарегистрированы в течение ближайших нескольких лет, необходимо подтвердить механизмы ввоза. Большинство стран уже определили механизмы ввоза препаратов, которые еще зарегистрированы, особенно, если данные препараты будут применяться для лечения таких социально значимых заболеваний ЛУ ТБ. Большинство стран использовали данные механизмы для ввоза других новых продуктов для борьбы с ЛУ ТБ, таких как картриджи для Xpert MTB/RIF™, бедаквилин, и/или деламамид. Аналогичные механизмы должны использоваться и для ввоза лекарственных форм для лечения детей.

Глобальный механизм по обеспечению лекарственными средствами может предоставить информацию и оказать помощь при ввозе на специальных условиях.

Шаг 5: Размещение заказа в Глобальном механизме по обеспечению лекарственными средствами

Диспергируемые препараты и прочие продукты для лечения детей можно заказать через GDF, для этого нужно использовать стандартные формы заказа GDF. Формы для заказа можно скачать, перейдя по ссылке:

http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/procurement_forms.asp

Настоятельно рекомендуется размещать заказы на данные препараты как можно скорее, и не ждать стандартных закупочных циклов, проходящих в стране. Также рекомендуется заказывать данные педиатрические препараты раз в год (а по возможности два раза в год), учитывая их ограниченный срок годности.

Шаг 6: Подготовка к реализации во время ожидания поставки препаратов

С момента размещения заказа до поставки препаратов в страну обычно проходит от 4 до 6 месяцев, но этот период может быть дольше в случае размещения небольших заказов в связи с тем, что минимальный объем заказа данных препаратов относительно большой, и из-за этого приходится объединять закупки нескольких стран. В течение этого периода программы должны начать планировать наиболее оптимальное использование этих новых препаратов. Это включает стандартные операционные процедуры, курсы повышения квалификации для работников аптек и прочих медицинских работников, разработка материалов для лиц, обеспечивающих уход, и детей, планы по оценке препаратов на соответствие требованиям, а также регламенты по мониторингу потребления. В рамках проекта "Сентинел" был разработан ряд операционных процедур, которые могут быть предоставлены странам, а они в дальнейшем могут адаптировать их в соответствии с местными потребностями. Пожалуйста, свяжитесь со специалистами проекта "Сентинел" для получения перечня данных операционных процедур,

а также для получения самих процедур. (tbsentinelproject@gmail.com). Необходимо определить место хранения препаратов, а также механизм отпуска препаратов на места, где они будут использоваться.

Шаг 7: Применение препаратов

Как только препараты будут доставлены, их нужно незамедлительно передать на места для использования, что продиктовано их небольшим сроком годности. Новые лекарственные формы можно незамедлительно давать детям, которые уже получают лечение, а также новым случаям.

Шаг 8: Оценка новых препаратов на соответствие требованиям

Хотя в целом ожидается, что данные диспергируемые формы внесут значительное улучшение в лечение заболевания и инфекции ЛУ ТБ у детей, и предварительные данные оценки соответствия требованиям диспергируемых таблеток левофлоксацина, полученные в ходе исследования, проведенного в Кейптауне, подтверждают это, очень важно понимать, существуют ли какие-либо барьеры или сложные задачи при применении препаратов со стороны детей, лиц, обеспечивающих уход, и поставщиков услуг на всех уровнях. Каждая страна решает самостоятельно, как лучше всего провести данную оценку в зависимости от конкретных местных условий. Проект "Сентинел" может предоставить стандартный протокол и средства проведения оценки, для этого нужно обратиться по адресу (tbsentinelproject@gmail.com).

Дополнительно к оценке препаратов на соответствие требованиям, фармацевты и поставщики услуг должны самостоятельно отмечать все возникающие проблемы с препаратами (т.е. изменение цвета, сломанные таблетки и т.д.), и докладывать о таких проблемах с качеством в GDF.

Шаг 9: Мониторинг потребления для точного прогнозирования потребности

Поскольку данными новыми формами препаратов второго ряда лечатся небольшое количество детей, важно тщательно отслеживать их фактическое потребление (например, ежеквартально) в целях улучшения прогнозирования потребности и будущих закупок. Данный мониторинг не подразумевает сбор дополнительных данных, помимо тех, которые собираются при оказании текущей помощи пациентам. Основные показатели мониторинга могут быть следующие: запас препаратов, количество детей, получающих лечение, количество новых случаев, начавших лечение, применяемые режимы лечения. Ряд программ может также собирать данные об изменении веса в течение лечения, количестве детей, у которых отменяются препараты в связи с нежелательными явлениями, количестве умерших детей, количестве детей, потерянных для наблюдения. Образец формы, которая заполняется каждый квартал, есть в наличии у специалистов проекта "Сентинел" (tbsentinelproject@gmail.com).

Шаг 10: Устранение прочих пробелов в лечении ЛУ ТБ у детей

Появление новых педиатрических лекарственных форм препаратов второго ряда является значительным прорывом в лечении детей, болеющих и инфицированных ЛУ ТБ. Но препараты сами по себе не могут оказать значительного влияния на жизнь и здоровье детей, страдающих данным заболеванием, если не будут применяться другие меры, направленные на профилактику, диагностику и лечение детей, болеющих и инфицированных ЛУ ТБ. Согласно оценкам, во всем мире от 24 до 30 тыс. детей заболевают ЛУ ТБ, и менее 5% из них диагностируются или начинают лечение. Каждый год порядка 1,2 млн. детей инфицируются ЛУ ТБ, и почти никто из них не получает необходимой помощи или доступа к профилактическому лечению. Данные пробелы должны быть устранены для того, чтобы оказать значительное влияние на проблему ЛУ ТБ среди детей. "Еще один способ диагностировать и

лечить большее число детей с ЛУ ТБ - это тщательное отслеживание контактов новых случаев ЛУ ТБ среди взрослых". Появление новых лекарственных форм препаратов второго ряда является важнейшей мерой, которая значительно улучшит оказание помощи детям, страдающим ЛУ ТБ. И чтобы извлечь из этого максимальную пользу, препараты должны применяться на фоне усиленных мер по диагностике, профилактике и лечению ЛУ ТБ у детей.