

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

для

**НАЦИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ
ПО БОРЬБЕ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ**



ПО ВНЕДРЕНИЮ

и

**ИСПОЛЬЗОВАНИЮ КОМБИНИРОВАННЫХ
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ
С ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗАМИ**





Всемирная организация здравоохранения
2002

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ
НАЦИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ ПО БОРЬБЕ
С ТУБЕРКУЛЕЗОМ
ПО ВНЕДРЕНИЮ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ
КОМБИНИРОВАННЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ
ПРЕПАРАТОВ С ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗАМИ**

Группа авторов:

S. Phanouvong ¹

H. Vrakking ²

L. Blanc ³

E. Wondemagegnehu ⁴

T. Moore ⁵

L.Rägo ⁶

J. Mboussa ⁷

P. Norval ⁸

R.Matji ⁹

¹ Технический специалист, контактное лицо по обеспечению доступа к высококачественным противотуберкулезным препаратам, Отдел основных препаратов и политики в области лекарственных средств и Отдел «Остановить туберкулез», ВОЗ

² Технический специалист, Королевское общество по борьбе с туберкулезом (KNCV), Гаага, Нидерланды

³ Медицинский специалист, подразделение по стратегии и мероприятиям, направленным на борьбу с туберкулезом, Отдел «Остановить туберкулез», ВОЗ

⁴ Технический специалист, Отдел основных препаратов и политики в области лекарственных средств, ВОЗ

⁵ Старший сотрудник программы по разделу «Наука управления на службе здравоохранения» и Отдела «Остановить туберкулез», Всемирная служба по противотуберкулезным препаратам, ВОЗ

⁶ Координатор по вопросам обеспечения качества и безопасности: лекарственные препараты, Отдел основных препаратов и политики в области лекарственных средств, ВОЗ

⁷ Директор программы по борьбе с туберкулезом, Браззавиль, Конго

⁸ Специалист по вопросам туберкулеза, Министерство здравоохранения Франции

⁹ Менеджер национальной программы по борьбе с туберкулезом, Южная Африка

Благодарность

Мы выражаем благодарность за предоставленные комментарии и материалы следующим лицам, участвующим в подготовке рукописи к печати:

V.Blomberg (Университет Бергена/Центр международного здоровья, Норвегия), R.Day (Министерство здравоохранения/ Национальная программа по борьбе с туберкулезом, Индонезия), P. Evans (Всемирная служба по противотуберкулезным препаратам), M. Evererd (ВОЗ/ Отдел основных препаратов и политики в области лекарственных средств), J. Gravendeel (Нидерландское общество помощи больным лепрой), H.V. Hogenzeil (ВОЗ/ Отдел основных препаратов и политики в области лекарственных средств), D. Kibuga (ВОЗ/Региональное представительство в Африке), R.O. Laing (Бостонский университет/Факультет общественного здравоохранения, США), F. Loprang (Национальный консультант ВОЗ по вопросам туберкулеза, Индонезия), S.Ottami (ВОЗ, «Остановить ТБ»), M. Ragvillione (ВОЗ, «Остановить ТБ»), V.Reggi (ВОЗ/ Отдел основных препаратов и политики в области лекарственных средств), G. Roscigno (Всемирный союз по разработке противотуберкулезных препаратов), L.S. Slamet (Министерство здравоохранения, Индонезия), I.Smith (ВОЗ/«Остановить ТБ» и Всемирная служба по противотуберкулезным препаратам), Y.Taylor (Всемирный банк/Отдел социальных программ/ Операционная политика и услуги странам, США), Y. Uchiyama (ВОЗ/ «Остановить ТБ»), A. Zagorskiy (Науки управления на службе здоровья/ Координация программ по странам).

Первая редакция рекомендаций подготовлена S. Phanouvong (ВОЗ/ Отдел основных препаратов и политики в области лекарственных средств и Отдел «Остановить туберкулез»), дизайн обложки T. Morgan (ВОЗ/ «Остановить туберкулез»).

Оригинал-макет выполнен E. Murgay (ВОЗ/ Отдел основных препаратов и политики в области лекарственных средств).

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
Предисловие	7
Основные положения	9
1. Введение	11
1.1. Цели и задачи	11
1.2. Что вы сможете найти в данном руководстве	12
1.3. Общая информация и основные предпосылки	12
2. Программные требования и система мер, необходимые для внедрения и использования КПФД.	15
2.1. Стратегия DOTS	15
2.1.1. Сложности борьбы с туберкулезом	16
2.1.2. Зачем нужен переход к КПФД?	17
2.1.3. КПФД и нежелательные эффекты лечения.	18
2.1.4. Лечение под непосредственным наблюдением и КПФД	19
2.2. Состав КПФД, приведенный в Списке основных препаратов ВОЗ	19
2.3. Схемы лечения с использованием КПФД	19
2.4. Обоснование применяемых лекарственных форм и схем приема	23
3. Организация обеспечения КПФД	25
3.1. Выбор препаратов	26
3.2. Закупка	27
3.2.1. Определение потребности в лекарственных препаратах	28
3.2.2. Методы закупки и выбор поставщика	38
3.2.3. Закупки и обеспечение качества	39
3.2.4. Минимальная спецификация препаратов, требования к упаковке и маркировке, которые указывают в контракте	40
3.3. Распределение и хранение	41
3.4. Рациональное использование противотуберкулезных препаратов	43
3.5. Система отчетности по проблемам, связанным с лекарственными препаратами	44
3.6. Мониторинг и оценка	44
3.7. Список основных положений по вопросам правильного использования противотуберкулезных препаратов	45
4. Обеспечение качества КПФД	48
4.1. Разработка системы обеспечения качества для национальной программы борьбы с туберкулезом	48
4.1.1. Обеспечение качества при наличии службы по лекарственным препаратам	48
4.1.2. Обеспечение качества в отсутствие службы по лекарственным препаратам	50
4.2. Данные по биодоступности и биоэквивалентности.	51
4.3. Лабораторное исследование	52
4.4. Схема сертификации ВОЗ.	53
4.5. Как ускорить процесс регистрации препарата	53

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ НАЦИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ ПО БОРЬБЕ
С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПО ВНЕДРЕНИЮ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ КОМБИНИРОВАННЫХ
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗАМИ

5. Как внедрить КПФД и перейти на схему лечения с использованием 4-КПФД/2-КПФД: планирование и реализация плана	55
5.1. Постановка проблемы	55
5.2. Планирование	56
5.3. Процесс реализации	57
5.3.1. Фаза принятия решений	57
5.3.2. Подготовка	58
5.3.3. Начало реализации	61
5.3.4. Полная реализация плана	62
Приложение 1. Глоссарий и использование терминов	64
Приложение 2. Образец сертификата ВОЗ на лекарственный препарат	71
Приложение 3. Образец сертификата ВОЗ на партию лекарственных препаратов	76
Приложение 4. Пример бланка заказа противотуберкулезных препаратов для лечебных учреждений	79
Приложение 5. Последовательность действий при определении количественной потребности в противотуберкулезных препаратах на основании информации об их потреблении.	81
Список рекомендуемой литературы	83
Письмо об отзывах	85

Примечание. На внутренней стороне задней обложки можно найти таблицу: пример планирования мероприятий «Сценарий перехода на схему лечения с использованием 4- КПФД/2-КПФД».

Список сокращений

АФИ	активный фармацевтический ингредиент ВИЧ вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГЛФ	Всемирный лекарственный фонд
КПФД	комбинированные препараты с фиксированными дозами
2–КПФД	комбинированные препараты с фиксированными дозами, содержащие два компонента
3–КПФД	комбинированные препараты с фиксированными дозами, содержащие три компонента
4–КПФД	комбинированные препараты с фиксированными дозами, содержащие четыре компонента
КУБ	кислотоустойчивые бактерии
МБТ	микобактерии туберкулеза
МКЗ	международная конкурентная заявка
МНН	международные непатентованные названия
МСТБЛ	Международный союз по борьбе с туберкулезом и болезнями легких
НПТ	национальная программа по борьбе с туберкулезом
ПТП	противотуберкулезные препараты
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
ТБ	туберкулез
ТБ/ВИЧ	сочетанная инфекция ВИЧ/туберкулез
ТБ МЛУ	туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
УЛП	управление организации обеспечения лекарственными препаратами
УСП	управление по снабжению медицинскими препаратами
FEFO	first-expired first-out (<i>принцип расходования в порядке истечения срока годности — Прим.пер.</i>)
FIFO	«first-in first-out» («первым пришел — первым ушел»)
GMP	Good Manufacturing Practice, надлежащая практика производства лекарственных средств
KNCV	Королевская ассоциация Нидерландов по туберкулезу
ЮНИСЕФ	Детский фонд ООН
DOT	лечение под непосредственным наблюдением
DOTS	рекомендуемая для использования на международном уровне стратегия борьбы с ТБ
E	этамбутол
R	рифампицин
H	изониазид
S	стрептомицин
Z	пиразинамид



ПРЕДИСЛОВИЕ

Стратегия DOTS разрабатывается ВОЗ с 1994 г. как основной и наиболее экономически эффективный комплекс мер по борьбе с туберкулезом. Сегодня 148 стран, принявших DOTS, концентрируют свои усилия для достижения к 2005 году поставленной Всемирной Ассамблеей Здравоохранения цели: добиться выявления 70% больных с положительным результатом микроскопии мокроты на кислотоустойчивые бактерии (КУБ) и обеспечить выздоровление 85% из них. Одним из ключевых элементов стратегии DOTS являются режимы краткосрочной химиотерапии, высокая действенность которых, при соблюдении необходимых условий лечения, подтверждается данными клинических исследований. Эти режимы предусматривают непосредственное наблюдение за приемом больными соответствующих препаратов, с соблюдением необходимой дозировки и продолжительности приема.

Одна из основных задач борьбы с ТБ состоит в том, чтобы гарантировать прохождение больными полного курса лечения. При этом существенную роль играет лечение под непосредственным наблюдением, задача которого — следить за тем, чтобы пациенты не прекращали лечение даже после клинического улучшения в результате первых недель химиотерапии. Особенно опасно, когда пациенты по незнанию (или же врачи, по незнанию или халатности) меняют режим приема лекарств, прекращая принимать один или более препаратов, поскольку не видят больше в этом необходимости, что приводит к неудаче лечения или рецидиву. Последнее влечет за собой распространение штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ), обладающих устойчивостью к противотуберкулезным препаратам. Именно это и стало причиной всплеск и распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (ТБ МЛУ) во многих регионах мира.

Предотвратить такое развитие событий можно различными путями. В первую очередь, необходимо наличие сети учреждений здравоохранения и системы оказания медицинских услуг, обеспечивающих информирование, комплексное наблюдение, ведение и мониторинг больных ТБ в течение всего 6-8-месячного курса лечения. Помимо этого существуют дополнительные методы, обеспечивающие соблюдение режима приема препаратов. Одним из них является использование комбинированных препаратов с фиксированными дозами противотуберкулезных средств (КПФД). Новейшие достижения фармакологии позволяют успешно комбинировать противотуберкулезные препараты: в одной таблетке можно объединить два, три, или даже четыре препарата первого ряда с соблюдением соответствующих дозировок, что обеспечивает удобство проведения рекомендуемых ВОЗ режимов лечения. Применение КПФД в качестве средства, позволяющего предотвратить противотуберкулезную монотерапию и снизить риск развития лекарственной устойчивости МБТ, рекомендовано ВОЗ и Международным союзом по борьбе с туберкулезом и болезнями легких (МСТБЛ).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ НАЦИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ ПО БОРЬБЕ
С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПО ВНЕДРЕНИЮ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ КОМБИНИРОВАННЫХ
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗАМИ

Предотвращение лекарственной устойчивости — лишь одно из потенциальных преимуществ использования КПФД. Комбинированные препараты с фиксированными дозами позволяют упростить процедуру назначения лекарственных препаратов, поскольку уменьшается количество таблеток, которые пациенту необходимо принимать ежедневно, и снижается вероятность ошибок при назначении лечения. Пациентам значительно легче объяснить, что им следует принимать по четыре таблетки одного типа и цвета, чем сложный набор таблеток различной формы, цвета и размера. Использование КПФД упрощает также и задачу медицинских работников, поскольку снижается риск путаницы. Упрощается и процедура обеспечения препаратами на всех ее стадиях (поддержание необходимого запаса препаратов, доставка, распределение). В связи с этим, ВОЗ включила КПФД для лечения туберкулеза в свой Типовой перечень основных лекарственных препаратов и рекомендует их для использования в рамках национальных программ по борьбе с туберкулезом (НПТ).

Сегодня во многих НПТ применяют КПФД, содержащие два компонента, в некоторых — содержащие три компонента, а в отдельных случаях — даже четырехкомпонентные КПФД. Некоторые НПТ выражали сомнения в целесообразности использования КПФД по соображениям затрат и качества, в частности, биодоступности рифампицина. Кроме того, руководителям НПТ зачастую было трудно поддерживать внедрение КПФД по причине препятствий при регистрации и других нормативных барьеров. Была проведена соответствующая работа, нацеленная на решение этих проблем, и теперь имеются широкие возможности получения недорогих высококачественных двух-, трех- и четырехкомпонентных КПФД. ВОЗ были разработаны настоящие Рекомендации, имеющие целью содействовать внедрению КПФД в рамках НПТ. Рекомендации предоставляют руководителям НПТ возможность ознакомиться с основными предпосылками для применения КПФД, понять, почему так важно, чтобы выбранные препараты обладали необходимой биодоступностью, изучить механизмы закупок, ознакомиться с нормативными требованиями и, наконец, обеспечить плавный переход от схем, построенных на монокомпонентных препаратах, на схемы с использованием КПФД.

КПФД представляют собой важное средство повышения качества медицинского обслуживания больных ТБ и способствуют распространению методики DOTS для достижения глобальных целевых показателей по борьбе с ТБ к 2005 г. Рекомендации составлены с учетом пожеланий руководителей НПТ и других лиц, участвующих в лечении ТБ, т.к. должны помочь эффективному внедрению КПФД в широком масштабе.

Д-р J.W. Lee
Директор отдела “Остановить туберкулез”, ВОЗ

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Настоящий документ нацелен на то, чтобы способствовать использованию комбинированных препаратов с фиксированными дозами противотуберкулезных средств (КПФД) при лечении туберкулеза (ТБ). Он предназначен для оказания помощи руководителям НПТ в процессе принятия решений и планирования мероприятий по внедрению режимов лечения, основанных на 2-, 3- и 4-компонентных КПФД.

Для повышения эффективности планирования применения КПФД в рамках НПТ лицам, ответственным за разработку соответствующей политики и принятия решений, в особенности руководителям программ НПТ, рекомендуется изучить настоящий документ, перед тем как принимать какие-либо решения, связанные с реализацией программ, внедрением и использованием препаратов. Это особенно важно для стран, где 2-, 3- и 4-компонентные КПФД ранее не использовались.

В документе содержатся изложенные в простой и понятной форме рекомендации по программным вопросам, системе мер, необходимых для внедрения и использования КПФД, по обеспечению качества и соответствия нормативным требованиям, а также некоторые практические аспекты применения КПФД в рамках программ по борьбе с ТБ. Документ содержит минимальные требования и не должен заменять собой существующие принципы работы, принятые в странах, где удалось добиться высоких результатов внедрения стратегии DOTS (краткосрочный курс лечения под непосредственным наблюдением). Помимо методов, описанных в настоящих Рекомендациях, допустимо применение и других подходов. Выбор наиболее приемлемого метода внедрения КПФД с учетом специфики конкретной страны и региона должны осуществлять руководители НПТ и основные организации, участвующие в реализации программ. При этом КПФД следует рассматривать как составную часть мероприятий по внедрению стратегии DOTS, и ни в коем случае — как альтернативу этой стратегии.

Приняв решение об использовании КПФД, руководители НПТ и лица, ответственные за разработку политики, должны принять четкую стратегию и подробный план перехода от схем лечения монокомпонентными препаратами к применению КПФД. Процессу такого перехода необходимо уделить серьезное внимание и, если необходимо, постепенно расширять его.

Национальные управления по организации снабжения лекарственными препаратами (УЛП) и руководители НПТ должны обеспечивать соответствие всех противотуберкулезных препаратов, включая КПФД, требованиям действующих стандартов качества, безопасности и эффективности, а также их доступность широким слоям населения. Противотуберкулезные препараты должны использоваться рационально, в соответствии с существующими стандартизированными схемами лечения, позволяющими достичь высоких результатов как в государственном, так и в частном секторах. Очень важно, чтобы руководители НПТ смогли обеспечить бесперебойный доступ

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ НАЦИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ ПО БОРЬБЕ
С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПО ВНЕДРЕНИЮ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ КОМБИНИРОВАННЫХ
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗАМИ

к противотуберкулезным препаратам для всех больных ТБ, а также, чтобы каждому пациенту своевременно предоставляли необходимые ему препараты, в необходимом количестве и с соблюдением необходимой дозировки.

Вопросы обеспечения качества производимых в стране и импортируемых КПФД часто представляют проблему для многих УЛП и руководителей НПТ, ограниченных в отношении технического потенциала и финансовых ресурсов. В таких случаях оценка качества импортируемых КПФД должна быть основана на информации, предоставленной УЛП страны-экспортера. Для КПФД местного производства необходимо разработать собственную систему обеспечения качества и обязать производителей препаратов предоставлять документы, подтверждающие качество продукции, в соответствии с разработанной ВОЗ «Схемой сертификации качества фармацевтической продукции, обращающейся на международном рынке» (Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products Moving in International Commerce).

I ВВЕДЕНИЕ

1.1 Цели и задачи

Целью настоящего документа является оказание помощи в реализации рекомендованной ВОЗ стратегии DOTS. Всемирная Ассамблея Здравоохранения определила глобальные целевые показатели к 2005 г. — выявление 70% всех больных ТБ с положительным результатом микроскопии мокроты на КУБ и успешное излечение 85% из них. Рекомендации по внедрению и использованию противотуберкулезных препаратов в виде КПФД, разрабатываемые ВОЗ, Международным союзом по борьбе с туберкулезом и болезнями легких (МСТБЛ) и их партнерами, являются важной составной частью стратегии DOTS в борьбе с ТБ.

Рекомендации призваны оказать помощь руководителям и другим сотрудникам НПТ, а также лицам, ответственным за обеспечение лекарственными препаратами на различных уровнях (национальном, региональном, местном), медицинским учреждениям, где проводится DOT, и управлениям по организации обеспечения лекарственными препаратами в процессе принятия решений и планирования внедрения КПФД в программах по борьбе с ТБ.

Конкретные задачи Рекомендаций формулируются следующим образом:

- разъяснение причин и обоснование использования КПФД в процессе расширения DOTS;
- продвижение стандартизированных КПФД в соответствии с рекомендациями ВОЗ, в частности, КПФД, содержащих 4 компонента (4-КПФД), недавно внесенных в Типовой перечень основных лекарственных препаратов ВОЗ, что будет способствовать использованию рекомендованных ВОЗ стандартных схем лечения;
- привлечение внимания руководителей НПТ и УЛП к вопросам биодоступности и контроля качества при закупке КПФД, содержащих рифампицин (надлежащая практика обеспечения лекарственными препаратами);
- рекомендации по планированию и поддержке плавного перехода на 2-КПФД и 4-КПФД, от небольших объемов к полномасштабной реализации;
- укрепление взаимодействия руководителей НПТ и УЛП в части регистрации КПФД и других нормативных аспектов.

Рекомендации также рассчитаны на руководителей НПТ во всех странах, где принято решение о применении стратегии DOTS, и, следовательно, необходима эффективная система организации обеспечения лекарствами. Использование противотуберкулезных препаратов низкого качества, ошибки при оценке потребности в препаратах, недостаток финансирования, задержки поставок, неправильное хранение и распределение препаратов, а также использование их не по назначению могут негативно сказаться на эффективности борьбы с ТБ.

1.2

Что вы сможете найти в данном руководстве

Руководство состоит из следующих основных разделов (см. врезку 1). Во вступительной части рассмотрены цели настоящих Рекомендаций и основные соображения, которыми необходимо руководствоваться при внедрении КПФД, а также приведены общая информация и основные предпосылки для использования противотуберкулезных КПФД. Затем представлены программные требования и система необходимых для внедрения и использования КПФД мероприятий, приведены сведения о КПФД, рекомендуемых ВОЗ для первичного лечения ТБ у различных категорий больных, и о соответствующих схемах лечения. В разделе также подчеркивается насущная необходимость ускорить расширение стратегии DOTS для борьбы с эпидемией ТБ. Далее рассмотрены вопросы лекарственного обеспечения, включая выбор варианта дозировки, количественное определение потребности в лекарствах, процедуру закупки, хранение запасов препаратов и их распределение. Приведена полезная информация о нормативных требованиях, а также предназначенные для руководителей НПТ и УЛП подходы к организации контроля качества и биодоступности/биоэквивалентности КПФД, в частности, КПФД, содержащих рифампицин. В следующем разделе рассказано о методах внедрения и постепенного перехода на режимы лечения с использованием 2-КПФД/4-КПФД, включая вопросы планирования, а также предлагается сценарий перехода на схему с использованием 4-компонентных КПФД. Последний раздел содержит приложения — материалы и документы, на которые даются ссылки в основном тексте.

Врезка 1. Основные разделы

- Введение: цели и задачи руководства, общая информация и основные предпосылки для использования КПФД
- Программные требования и система мер, необходимых для внедрения и использования КПФД
- Организация обеспечения КПФД
- Обеспечение качества, биодоступности/биоэквивалентности и нормативные аспекты

1.3

Общая информация и основные предпосылки

Каждый год от ТБ умирает около двух миллионов человек. Недостаточная доступность медико-санитарной помощи, включая основные лекарственные препараты, и низкое ее качество, распространение во многих странах вируса иммунодефицита человека/синдрома приобретенного иммунодефицита (ВИЧ/СПИД), а также появление туберкулеза с множественной лекарственной

устойчивостью (ТБ МЛУ) настоятельно требуют объединения усилий в борьбе с усугубляющимся воздействием ТБ. Если такие усилия не будут предприняты, каждый год туберкулезом будут заболеть от семи до восьми миллионов человек. ТБ наносит громадный экономический ущерб, главным образом, в бедных регионах мира. Наибольший социально-экономический ущерб от ТБ испытывает трудоспособное население: три четверти новых случаев заболевания регистрируют у пациентов в возрасте от 15 до 54 лет. Наихудшая ситуация сложилась в бедных и маргинальных слоях населения развивающихся стран, на которые приходится 95% случаев заболевания и 98% смертей от туберкулеза.

Расширение и поддержка постоянного всеобщего доступа к эффективному лечению ТБ — существенная предпосылка для излечения пациентов и предотвращения развития лекарственной устойчивости МБТ. Расширение стратегии DOTS, как средства борьбы с эпидемией ТБ, является основным приоритетом инициативы ВОЗ «Остановить туберкулез». Стратегия DOTS включает пять основных компонентов (см. врезку 2, а также раздел 2), признанных на международном уровне наиболее эффективными направлениями деятельности по предотвращению ТБ и борьбе с ним.

Из всех компонентов стратегии DOTS стандартный краткосрочный курс химиотерапии, при условии его своевременного прохождения, имеет для снижения уровней заболеваемости и смертности от ТБ основное значение. Начиная с 1984 г., и особенно с 1998 г., ВОЗ и МСТБЛ рекомендуют переход от первичных режимов лечения ТБ, основанных на монокомпонентных препаратах, к режимам с использованием КПФД. Для интенсивной фазы DOTS следует использовать рекомендуемые ВОЗ 3- и 4-компонентные КПФД. Потенциальные преимущества использования КПФД при лечении ТБ:

- упрощение лечения, с минимальной вероятностью ошибок при назначении препаратов;
- упрощение процедуры приема лекарств пациентами, облегчение соблюдения режима и снижение вероятности непредумышленных ошибок при приеме препаратов;
- соблюдение медицинскими работниками стандартных режимов лечения;
- улучшение организации обеспечения лекарственными препаратами: упрощаются заказ, доставка и распределение препаратов на различных уровнях НПТ, поскольку сокращается число наименований препаратов с различными сроками годности;
- снижение риска неправильного использования по сравнению с монокомпонентными препаратами и, соответственно, риска развития лекарственной устойчивости МБТ из-за предотвращения монотерапии.

Настоящее руководство разработано на базе рекомендаций, сформулированных в ходе различных совещаний и консультаций с участием экспертов по лечению ТБ, руководителей НПТ, исследователей, научных деятелей, сотрудников управлений по обеспечению лекарственными препаратами и других заинтересованных сторон.



ПРОГРАММНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ И СИСТЕМА МЕР, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КПФД

Схемы лечения ТБ и набор используемых противотуберкулезных препаратов на протяжении последних лет регулярно изменялись вслед за новыми научными достижениями и изменениями ситуации в борьбе с ТБ. Благодаря внедрению рифампицина, в 1970-х гг. продолжительность лечения удалось сократить с 12-18 до 6-8 месяцев (т. н. краткосрочный курс химиотерапии). В 1990-х гг. краткосрочная химиотерапия, совместно со стратегией DOTS, была распространена во всех странах мира. В последнее время в большинстве стран, где применяется стратегия DOTS, монокомпонентные таблетки, содержащие рифампицин и изониазид, заменяют комбинированными 2-компонентными (RH), что, начиная с 1994 г., рекомендуют ВОЗ и МСТБЛ. С начала 1990-х гг. во многих странах с высоким уровнем распространенности ВИЧ в фазе продолжения лечения переходят от тиацетазона к этамбутолу и рифампицину; кроме того, многие страны перешли от схем лечения с ежедневным приемом препаратов к прерывистым схемам лечения. Типовой перечень основных лекарственных препаратов ВОЗ 1997 г. рекомендует использование комбинации *рифампицин 150 мг + изониазид 75 мг* (R150 мг + H75 мг) вместо рекомендуемой ранее *рифампицин 150 мг + изониазид 100 мг* (R150 мг + H100 мг), а также пиразинамид 400 мг (Z400 мг) вместо пиразинамид 500 мг (Z500 мг). Все эти изменения отражены в соответствующих документах-рекомендациях. К 1997 г. были обучены специалисты и внедрена новая практика на местном уровне, что способствовало повышению эффективности стратегии DOTS.

С 1999 г. появились КПФД, включающие в себя 4 компонента (4-КПФД) и предназначенные для начальной фазы лечения пациентов категорий I и II. Уже не представляют собой препятствий вопросы наличия препаратов на международном рынке, их качества и цены. Ввиду таких преимуществ, как упрощение процедуры назначения препаратов, уменьшение вероятности селекции лекарственно-устойчивых штаммов МБТ, удобство в применении и назначении, можно ожидать, что 4-КПФД уже в ближайшем будущем станут стандартом для схем лечения ТБ.

2.1 Стратегия DOTS

Понятие «стратегия DOTS» объединяет комплекс основных мероприятий, направленных на борьбу с ТБ, включая диагностику и лечение больных, а также соответствующие организационные мероприятия. С начала 1990-х гг. DOTS развивается в качестве глобальной стратегии (см. врезку 2).

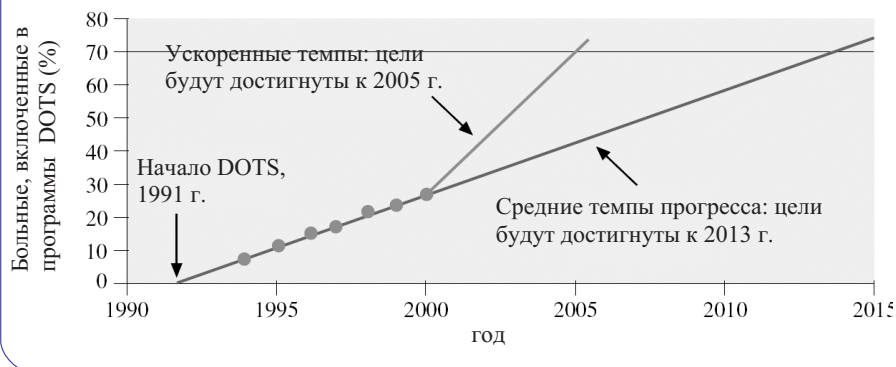
Врезка 2. Компоненты стратегии DOTS

- Постоянная политическая поддержка
- Возможности проведения микроскопии мокроты с контролем ее качества
- Стандартная химиотерапия коротким курсом для всех больных ТБ при соблюдении надлежащих условий ведения пациентов, включая непосредственное наблюдение за лечением
- Бесперебойное снабжение противотуберкулезными препаратами гарантированного качества
- Система регистрации и отчетности, позволяющая провести оценку исходов лечения

2.1.1 Сложности борьбы с туберкулезом

Несмотря на широкое признание принципов DOTS, многие страны не смогли распространить эту стратегию с быстротой, которой требует сложившаяся ситуация, и не достигли глобальной цели на 2000 г. — выявления 70% больных с положительным результатом бактериоскопии мокроты на КУБ и излечения 85% из них. В ходе заседаний Специального комитета по эпидемии туберкулеза, состоявшихся в Лондоне в 1998 г., были выявлены следующие основные препятствия на пути быстрого распространения стратегии: недостаток политической воли со стороны правительств, недостаточное и неэффективное использование финансовых ресурсов, недостаточное внимание к развитию кадровых ресурсов, плохая организация системы здравоохранения и мероприятий по борьбе с ТБ, недостаточное качество и нерегулярность поставок противотуберкулезных препаратов, а также недостаток информации. При этом за последнее десятилетие значительно выросло количество стран, применяющих стратегию DOTS: с 10 в 1990 г. до 148 (из 192 стран — членов ВОЗ) на сегодняшний день, однако на конец 2000 г. лишь 27% больных активным ТБ легких были зарегистрированы как включенные в программы DOTS. При сегодняшних темпах борьбы с ТБ глобальные целевые показатели по выявлению и излечению больных будут достигнуты по всему миру только к 2013 г. (см. рис. 1). Нарращивание темпов распространения DOTS позволит достичь этих показателей к 2005 г. — задача, выполнить которую недавно обязались все страны, подписав Амстердамскую Декларацию в марте 2000 г., что благоприятно скажется на здоровье населения и социально-экономической ситуации: к 2010 г. будет спасено 18 миллионов жизней, а к 2020 г. — будет предотвращено 48 миллионов новых случаев заболевания в 22 странах, несущих наибольшее бремя ТБ. Такой “ускоренный” план внедрения DOTS позволит также снизить влияние ВИЧ/СПИД и сократить распространенность лекарственной устойчивости МБТ. Ускоренный план должен способствовать расширению доступа к медикаментам и лечению, мобилизации усилий общества, наращиванию потенциала и расширению охвата населения программами DOTS.

Рисунок 1. Прогресс в достижении целевых показателей по борьбе с ТБ



Источник: Global Tuberculosis Control. WHO report 2002. WHO/CDS/TB/2002.295

2.1.2 Зачем нужен переход к КПФД?

Использование 2-, 3- и 4-компонентных КПФД не отменяет соблюдение надлежащих процедур ведения каждого больного и лечения под непосредственным наблюдением (DOT), что является необходимым условием успешного лечения и, в конечном итоге, выздоровления пациента.

В некоторых странах 4-компонентные КПФД могут быть (пока) не допущены УЛП к применению по различным причинам, например, они могут быть не зарегистрированы или не иметь лицензии на продажу.

Помимо описанных выше (раздел 1.3) потенциальных преимуществ КПФД внесут значительный вклад в расширение стратегии DOTS:

- будут предотвращены монотерапия (лечение одним лекарственным препаратом), а также прием недостаточного количества монокомпонентных препаратов, что снизит вероятность развития штаммов МБТ с лекарственной устойчивостью;
- схемы с использованием 4-компонентных КПФД снизят риск неудачи лечения и рецидива;
- пациентам нужно будет принимать меньшее число таблеток, что облегчит соблюдение режима лечения;
- благодаря сокращению числа таблеток медицинским работникам будет легче контролировать прием препаратов, что значительно уменьшит затраты рабочего времени и снизит риск потенциальных ошибок медицинских работников при реализации DOTS;
- станут значительно удобнее процедуры заказа, хранения и контроля запаса лекарственных препаратов, что позволит сэкономить время и сократить вероятность ошибок (меньшее число позиций, один и тот же срок годности для нескольких ингредиентов);

- станут проще, а в некоторых случаях даже дешевле (например, благодаря сокращению объемов требуемых складских мощностей) процедуры расчета потребности в медикаментах, закупки, распределения и поддержания необходимого запаса препаратов в масштабах всей программы;
- станет проще корректировать дозы препаратов в зависимости от веса тела больного (см. таблицы 4 и 5).

2.1.3 КПФД и нежелательные эффекты лечения

Частота побочных реакций при использовании КПФД не выше, чем при использовании других лекарственных препаратов. Тем не менее, всякий раз, когда появляются подозрения на побочное действие одного или более компонентов КПФД, необходимо перейти на прием монокомпонентных препаратов. Побочные реакции на КПФД, требующие отказа от препарата, обычно наблюдают лишь у 3-6% больных. Такие реакции чаще наблюдают у пациентов с сочетанием ВИЧ и ТБ (например, при использовании тиацетазона), однако КПФД не противопоказаны таким пациентам. Следует иметь небольшой запас монокомпонентных препаратов в специализированных центрах, где больные с тяжелыми нежелательными эффектами (которые наблюдаются очень редко) смогут проходить лечение под наблюдением специалиста по лечению ТБ.

КПФД можно использовать в следующих особых ситуациях:

- почечная недостаточность — рифампицин, изониазид и пиперазид в обычных дозировках считаются безопасными. Пациентам с нарушением функции почек может потребоваться сокращение дозы этамбутола, поскольку он выводится главным образом через почки. Пациентам с тяжелыми формами почечной недостаточности необходимо принимать пиридоксин для предотвращения периферической нейропатии;
- заболевания печени — большинство противотуберкулезных препаратов могут стать причиной поражения печени. Для пациентов, у которых развиваются тяжелые побочные эффекты (включая симптомы гепатита и/или появление желтухи), а также для пациентов с поражениями печени необходимо оценить соотношение возможного вреда от приема препаратов и того положительного эффекта, который может быть достигнут при лечении. У больных желтухой, заразившихся ТБ, необходимо применять схемы лечения, адаптированные в соответствии с их состоянием.

Более подробную информацию о действиях в случае нежелательных реакций на лекарственные препараты можно найти в работе *Interventions for tuberculosis control and elimination*¹, изданной МСТБЛ в Париже.

¹ Reider HL. *Interventions for Tuberculosis Control and Elimination*, Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD), 2002.

2.1.4 Лечение под непосредственным наблюдением и КПФД

Лечение под непосредственным наблюдением (DOT) означает, что специально подготовленный работник наблюдает за тем, чтобы пациенты действительно проглатывали таблетки. Это обеспечивает прием необходимых медикаментов в соответствующих дозах через соответствующие интервалы времени. Если лечение под непосредственным наблюдением проводят в амбулаторных условиях, наблюдать за лечением может медицинский работник либо специально обученный работник из числа местных жителей, работа которого должна контролироваться.

Лечение под непосредственным наблюдением рекомендовано в начальной фазе лечения с помощью КПФД, по крайней мере, для всех больных ТБ с положительным результатом бактериоскопии мокроты, а также в фазе продолжения лечения, если режим терапии включает рифампицин (с приемом по ежедневной и прерывистой схемам). При этом залогом успешного лечения является соблюдение схемы лечения, как пациентами, так и медицинскими работниками.

Использование КПФД призвано способствовать реализации стратегии DOTS и ни в коем случае не должно рассматриваться как замена лечения под непосредственным наблюдением.

2.2 Состав КПФД, приведенный в Списке основных препаратов ВОЗ

ВОЗ ведет разработку стандартных схем лечения и эффективных методов мониторинга программ по борьбе с ТБ. Рекомендуемые ВОЗ дозировки и лекарственные формы КПФД представлены в таблицах 1 и 2.

2.3 Схемы лечения с использованием КПФД

В таблицах 3, 4 и 5 приведены стандартные схемы лечения для различных категорий больных ТБ, а также суточные дозы препаратов (количество таблеток) в зависимости от веса тела больного.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ НАЦИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ ПО БОРЬБЕ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПО ВНЕДРЕНИЮ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗАМИ

Таблица 1. Рекомендуемые дозы основных противотуберкулезных препаратов

Наименование препарата (обозначение)	Действие	Рекомендуемая доза (диапазон), мг/кг веса тела больного	
		прием по ежедневной схеме	прием по прерывистой схеме 3 раза в неделю
рифампицин (R)	бактерицидное	10 (8-12)	10 (8-12)
изониазид (H)	бактерицидное	5 (4-6)	10 (8-12)
пиразинамид (Z)	бактерицидное	25 (20-30)	35 (30-40)
стрептомицин (S)	бактерицидное	15 (12-18)	15 (12-18)
этамбутол (E)	бактериостатическое	15 (15-20)	30 (25-35)

Тиоацетазон (Т), хотя и используемый в некоторых программах, не рекомендован ВОЗ к применению ввиду риска тяжелого токсического действия, особенно у ВИЧ-инфицированных пациентов. Как правило, тиоацетазон заменяют этамбутолом.

Таблица 2. Комбинированные препараты с фиксированными дозами, включенные в Типовой перечень основных лекарственных препаратов ВОЗ (пересмотр — апрель 2002)

Наименование препарата	Форма выпуска	Дозировка при приеме по ежедневной схеме	Дозировка при приеме по прерывистой схеме 3 раза в неделю
рифампицин + изониазид [RH]	таблетки	150 мг + 75 мг 300 мг + 150 мг	150 мг + 150 мг
	таблетки или упаковка гранул*	60 мг + 30 мг	60 мг + 60 мг
этамбутол + изониазид [EH]	таблетки	400 мг+150мг	—
изониазид + тиоацетазон [HT]**	таблетки	100 мг + 50 мг 300 мг+150 мг	— —
рифампицин + изониазид + пиразинамид [RHZ]	таблетки или упаковка гранул*	150мг + 75 мг + 400мг	150 мг + 150 мг + 500 мг
		60 мг + 30 мг + 150 мг	—
рифампицин + изониазид + пиразинамид + этамбутол [RHZE]	таблетки	150 мг + 75 мг + 400 мг + 275 мг	— —

* Для использования у детей

** Тиоацетазон (Т), хотя и используемый в некоторых программах, не рекомендован ВОЗ к применению ввиду риска тяжелого токсического действия, особенно у ВИЧ-инфицированных пациентов. Как правило, тиоацетазон заменяют этамбутолом.

Таблица 3. Рекомендуемые схемы лечения для различных категорий больных

Категория больного ТБ	Характеристика больных	Схемы лечения туберкулеза	
		начальная фаза (прием ежедневно или 3 раза в неделю*)	фаза продолжения лечения (прием ежедневно или 3 раза в неделю*)
I	Новые больные ТБ легких с положительным результатом бактериоскопии мокроты. Новые больные ТБ с отрицательным результатом бактериоскопии мокроты, но с обширным поражением легочной ткани. Больные с тяжелой сопутствующей ВИЧ-инфекцией или с тяжелыми формами внелегочного ТБ.	2 RHZE**	4RH***
II	Больные ТБ легких с положительным результатом бактериоскопии мокроты, ранее получавшие противотуберкулезную терапию на протяжении не менее 1 месяца: – рецидив – лечение после перерыва – неудача лечения†	2 RHZES / 1 RHZE	5RHE
III	Новые больные ТБ легких с отрицательным результатом бактериоскопии мокроты (не относящиеся к категории I). Больные с менее тяжелыми формами внелегочного ТБ.	2 RHZE††	4RH***

* В начальной фазе лечения больных ТБ с положительным результатом бактериоскопии мокроты, а также во всех случаях при лечении, включающем рифампицин, требуется непосредственное наблюдение за приемом препаратов.

** Вместо этамбутола можно использовать стрептомицин.

*** Если непосредственное наблюдение невозможно, схему 4RH можно заменить схемой 6ЕН. Однако предварительные результаты недавно проведенных клинических испытаний показывают, что схема 6ЕН гораздо менее эффективна, чем 4RH, и при этом дает более высокие показатели неудачи лечения и рецидивов.

При менингите в схемах 2 RHZS/4 RH или 2 RHZS/4 (RH)₃ этамбутол заменяют стрептомицином.

† При наличии возможности, у больных с неудачей лечения, перед тем как назначать лечение по схеме для категории II, следует провести исследование лекарственной устойчивости МБТ. У больных с подтвержденным диагнозом ТБ МЛУ рекомендуются режимы категории IV, описание которых не входит в настоящее издание (см. Рекомендации по ведению больных с неудачами предыдущего лечения и хроническим ТБ МЛУ).

†† На начальной фазе лечения больных ТБ легких с отрицательным результатом бактериоскопии мокроты, без образования полостей распада и не инфицированных ВИЧ, у пациентов с доказанной чувствительностью МБТ ко всем препаратам можно отказаться от этамбутола.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ НАЦИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ ПО БОРЬБЕ
С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПО ВНЕДРЕНИЮ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ КОМБИНИРОВАННЫХ
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗАМИ

Маленьким детям с первичным ТБ следует давать препараты только из трех компонентов (без этамбутола).

Примечание. Здесь и далее использованы стандартные шифры режимов лечения туберкулеза. Каждый противотуберкулезный препарат имеет сокращенное обозначение (R — рифампицин; H — изониазид; Z — пиразинамид; E — этамбутол; S — стрептомицин). Каждый режим состоит из 2 фаз. Цифра перед фазой обозначает продолжительность этой фазы в месяцах. Цифра внизу после буквы (например, 3) указывает, сколько раз в течение недели больной должен принимать данный препарат. Если после буквы нет маленькой цифры, это означает, что препарат следует принимать ежедневно. Например: 2 RHZE/4 (RH)₃. Продолжительность начальной фазы — два месяца, с ежедневным приемом лекарств — рифампицин (R), изониазид (H), пиразинамид (Z) и этамбутол (E). Фаза продолжения лечения — 4(RH)₃. Фаза длится 4 месяца; лекарственные препараты — рифампицин (R) и изониазид (H) следует принимать трижды в неделю.

Таблица 4. Рекомендуемые дозы для взрослых: количество таблеток 4-, 3- и 2-компонентных КПФД

Вес тела пациента (кг)	Начальная фаза лечения			Фаза продолжения лечения		
	2 месяца			4 месяца		6 месяцев*
	ежедневно	ежедневно	3 раза в неделю	ежедневно	3 раза в неделю	ежедневно
	RHZE** 150 мг + 75 мг + 400 мг + 275 мг	RHZ 150 мг + 75 мг + 400 мг	RHZ 150 мг + 150 мг + 500 мг	RH 150 мг + 75 мг +	RH 150 мг + 150 мг	EH 400 мг + 150 мг
30-37	2	2	2	2	2	1,5
38-54	3	3	3	3	3	2
55-70	4	4	4	4	4	3
71 и более	5	5	5	5	5	3

* Если непосредственное наблюдение невозможно, схему 4RH можно заменить схемой 6EH. Однако предварительные результаты недавно проведенных клинических испытаний показывают, что схема 6EH гораздо менее эффективна, чем 4RH, и при этом дает более высокие показатели неудачи лечения и рецидивов.

** Максимальная рекомендуемая суточная доза рифампицина в КПФД — 750 мг.

Таблица 5. Рекомендуемые дозы для детей с отрицательным результатом бактериоскопии мокроты: количество таблеток 3- и 2-компонентных КПФД

Вес тела пациента (кг)	Начальная фаза лечения	Фаза продолжения лечения	
	2 месяца	4 месяца	
	ежедневно	ежедневно	3 раза в неделю
	RHZ 60 мг+30 мг + 150 мг	RH 60 мг+30 мг	RH 60 мг+60 мг
<7	1	1	N
8-9	1,5	1,5	1,5
10-14	2	2	2
15-19	3	3	3
20-24	4	4	4
25-29	5	5	5

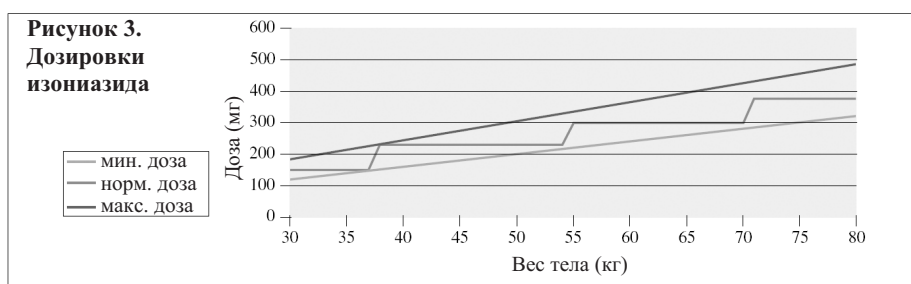
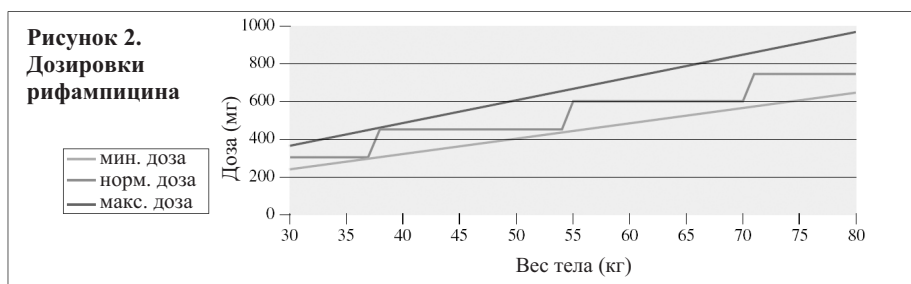
2.4 Обоснование применяемых лекарственных форм и схем приема

Терапевтические дозировки, рекомендуемые ВОЗ для 4-компонентных КПФД (RHZE), являются эффективными и не оказывают токсического действия (см. рисунки 2-5). На рисунках показано, как можно добиться соблюдения терапевтических дозировок, корректируя дозу включенных в состав КПФД противотуберкулезных препаратов в зависимости от веса тела больного.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ НАЦИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ ПО БОРЬБЕ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПО ВНЕДРЕНИЮ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗАМИ

Рисунки 2-5. Распределение доз 4-компонентных КПФД

(рифампицин 150 мг, изониазид 75 мг, пиразинамид 400 мг, этамбутол 275 мг) — рекомендации ВОЗ (вес тела в диапазонах 30-37 кг, 38-54 кг, 55-70 кг, 71 кг и более)



Примечание. Распределение дозировок для всех ингредиентов 4-компонентных КПФД соответствует выбранным диапазонам веса тела, т.е. дозы в мг на кг веса тела не выходят за границы минимума и максимума.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ НАЦИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ ПО БОРЬБЕ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПО ВНЕДРЕНИЮ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗАМИ

Рисунок 4.
Дозировки
пиразинамида

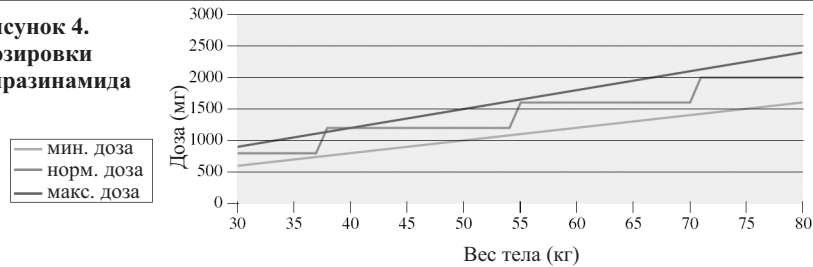
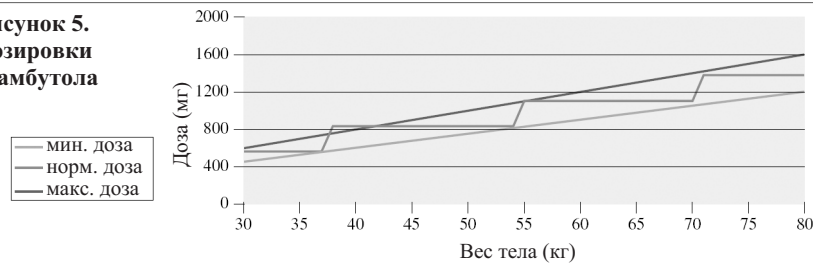


Рисунок 5.
Дозировки
этамбутола



3

ОРГАНИЗАЦИЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КПФД

На рисунке 6 показан организационный цикл обеспечения противотуберкулезными препаратами (источник: *Managing Drug Supply¹ и Plan Supplies в обучающих материалах ВОЗ по борьбе с туберкулезом²*), с указанием взаимосвязи между отдельными его элементами.

Организационная поддержка является неотъемлемой частью каждого из элементов цикла обеспечения лекарственными препаратами: выбора препарата, закупки, хранения и распределения, использования препарата и мониторинга. Организационная поддержка включает в себя различные мероприятия на всех уровнях, от уровня национальной программы до самого нижнего уровня, где осуществляется непосредственная выдача лекарств пациентам. При этом важную роль играют организация и поддержка работы информационной системы, которая призвана обеспечивать своевременный обмен сведениями между участниками программы на различных уровнях, а также обеспечение финансовыми и другими ресурсами, в том числе и лекарственными препаратами, необходимыми для реализации программы.

¹ Quick JD, Rankin JR, Laing RO, O'Connor RW, Hogerzeil HV, Dukes MNG, Garnett A. *Managing Drug Supply*, 2nd ed. West Hartford, Kumarian Press; 1997

² *Plan Supplies. Managing Tuberculosis at National Level. A Training Course*. 4th ed. Participant Guide. Global Tuberculosis Programme. Geneva, World Health Organization, 1996. WHO/TB/96.203.

Рисунок 6. Организационный цикл обеспечения противотуберкулезными препаратами



Задача руководителей НПТ — разработка и осуществление программы и политики борьбы с ТБ. Одним из основных элементов этой политики является организация обеспечения лекарственными препаратами — наличие качественных ПТП обеспечивается за счет тщательного планирования и проведения соответствующих мероприятий. Хотя руководители НПТ обычно не занимаются непосредственно вопросами поставок ПТП, в том числе и КПФД, они участвуют в процедуре выбора режимов лечения и в расчете потребности в препаратах, что предшествует процессу закупки. Кроме того, в зависимости от структуры программы и имеющихся ресурсов, руководители НПТ могут принимать участие и в решении таких вопросов, как обучение персонала правилам использования КПФД, координирование закупок, распределения, рационального использования и обеспечения качества препаратов, для обеспечения своевременного снабжения необходимыми пациентам КПФД.

3.1

Выбор препаратов

Процедура выбора препаратов заключается в составлении списка основных ПТП, которые необходимо закупить в соответствии с последними принятыми клиническими рекомендациями по лечению. При этом необходимо составить спецификации препаратов (см. Врезку 3 и раздел 3.2.4) и определить, какие препараты будут распределять по медицинским учреждениям различных уровней. Для многих НПТ достаточно сложно самостоятельно выбрать препараты, руководители таких программ должны руководствоваться данными о клинических исследованиях и о рекомендациях ВОЗ в части форм КПФД и дозировки препаратов. В этом случае должны использоваться те же

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ НАЦИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ ПО БОРЬБЕ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПО ВНЕДРЕНИЮ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗАМИ

стандартные схемы лечения, что и для описанной выше стратегии DOTS, т.е. схемы лечения, рекомендованные ВОЗ и МСТБЛ.

Даже при наличии соответствующих кадровых ресурсов и квалифицированного персонала, способного разработать рекомендации по стандартным схемам лечения ТБ на национальном уровне, следует использовать рекомендации ВОЗ по применению КПФД.

Врезка 3. Спецификация на каждый препарат должна включать:

- Описание препарата, наименование фармацевтического продукта или наименование по международной номенклатуре непатентованных средств
- Название, принятое внутри страны (если есть)
- Лекарственная форма (например, таблетки, ампулы для инъекций)
- Дозировка, например, рифампицин 150 мг + изониазид 75 мг
- Форма отпуска, количество единиц продукта в упаковке

Выбрав схемы применения КПФД, следует отдавать предпочтение лекарственным формам, зарегистрированным и включенным в национальные списки основных препаратов. В случае, если необходимые КПФД не включены в такой список или же не зарегистрированы, НПП следует обратиться в соответствующие УЛП с просьбой включить препарат в список и зарегистрировать его. Преимущества принципа выделения основных ПТП позволяют системе здравоохранения ограничить децентрализованные закупки других, более дорогостоящих или же менее эффективных препаратов на региональном уровне.

3.2 **Закупка**

Закупка представляет собой процесс платного либо безвозмездного приобретения ПТП. Данный процесс включает определение количественной потребности в препаратах, выбор методов закупки и надежных поставщиков, организацию тендеров (торгов), обеспечение качества и соблюдения условий контракта. Процесс закупки КПФД, так же как и других лекарственных препаратов, предусматривает различные мероприятия, которые требуют достаточно долгого времени, и зачастую продолжительность полного цикла закупки в некоторых странах может достигать года и более. Однако даже в случаях, когда цикл закупки составляет более года, имеется простой и надежный механизм, гарантирующий постоянную обеспеченность препаратами, — одновременное ведение нескольких циклов закупки, накладывающихся друг на друга. Препараты приобретают в количестве, достаточном на один год, плюс буферный (резервный) запас, а затем, не дожидаясь поставки препаратов, начинают новый цикл закупки.

Врезка 4. Руководители НПТ:

- Готовят точный расчет количественной потребности в препаратах
- Находятся в курсе остальных мероприятий, связанных с закупками

Руководители НПТ (врезка 4) обычно участвуют на начальных этапах закупки, проводя количественную оценку потребности в каждом из препаратов. На других этапах цикла закупки (врезка 6 — окончание следующего раздела) они могут оказать значительную поддержку, предоставляя необходимую информацию менеджерам по закупкам, например, информируя отдел закупок о предыдущем опыте работы с теми или иными поставщиками КПФД и других ПТП, что поможет в организации тендера. Все этапы процесса закупки рассмотрены в настоящих рекомендациях, однако сначала следует обратиться к количественной оценке потребности в КПФД.

3.2.1

Определение потребности в лекарственных препаратах

Перед тем как переходить к использованию КПФД, руководители НПТ должны обеспечить правильное определение количественной потребности в лекарственных препаратах и других материалах, чтобы каждый больной мог начать лечение без промедления и завершить курс лечения без перерыва. Если бюджетных средств на покрытие расходов по приобретению всех препаратов не хватает, количество препаратов следует сократить в соответствии с числом больных ТБ, поскольку для лечения каждого пациента необходимо наличие всех требуемых препаратов. При этом руководитель НПТ должен изыскать финансовые ресурсы, необходимые для закупки препаратов в количестве, требуемом для обеспечения их постоянного наличия и предотвращения нехватки препаратов на всех уровнях.

Для определения потребности в ПТП используют два основных метода (см. врезку 5). В настоящем руководстве рассматривается только метод,

Врезка 5. Рекомендуемый подход к определению потребности в лекарственных препаратах

- Определить ожидаемое количество больных на основании учета:
 - ранее диагностированных и зарегистрированных больных
 - ожидаемого прироста выявления больных (в соответствии с планом расширения DOTS)
- Рассчитать потребность в препаратах с учетом длительности полного курса лечения для пациентов каждой категории на основании стандартных схем химиотерапии

основанный на *регистрационных* данных. Другой метод, основанный на информации об использовании препаратов, также можно применять для расчета потребности в препаратах на уровне национальной программы и региональных центров, однако этот метод подробно не рассматривается. Расчет потребности в препаратах на основе информации об их использовании описан в Приложении 5.

Количественная оценка потребности в КПФД, разумеется, будет зависеть от того, какие схемы лечения приняты для каждой категории больных ТБ. Наиболее подходящей лекарственной формой для двухмесячной фазы интенсивной терапии будут новые 4-КПФД. Некоторые страны, которые сейчас используют таблетки 2-КПФД и 3-КПФД, возможно, перейдут на 4-КПФД. В фазе продолжения лечения обычно используют 2-КПФД, содержащие изониазид и рифампицин (см. раздел 2.2).

Перед началом оценки потребности в препаратах необходимо узнать продолжительность периода между размещением заказа и получением препаратов для каждого из уровней программы; обычно его называют “*время ожидания*”. Если этот период не превышает 6 месяцев, в плане закупок должны учитываться потребности в препаратах на один год плюс необходимый резерв, или буферный запас. Если же этот период составляет более 6 месяцев, в заказе на закупку должен учитываться запас на срок более одного года.

В странах, где имеются надежные системы информационной поддержки, оценка потребности в препаратах должна быть основана на данных о *количестве зарегистрированных больных*, которых лечили с помощью стандартных схем химиотерапии. В странах, где такой информационной системы *нет*, оценку следует проводить на основании данных об ожидаемом числе выявленных больных ТБ.

Ниже приведен пример оценки потребности в препаратах для стран, где имеются последние регистрационные данные о больных ТБ:

1. Определить, какое количество каждого препарата (в таблетках или граммах) необходимо для лечения *одного пациента* по каждой схеме лечения — для категорий I, II и III (описание лечебных категорий — см. таблицу 3).
2. Определить общее количество каждого препарата (в таблетках или граммах), необходимое для лечения *всех пациентов* в течение одного года.
3. Указать объем резервного (буферного) запаса, необходимого на каждом уровне программы.

Примечание:

- Используемый коэффициент/число должен быть основан на: данных по стране, включая данные регистрации; ожидаемом росте выявления больных; количестве новых больных с тяжелыми формами внелегочного ТБ и больных, нуждающихся в повторном лечении; доле детей среди больных категории III (в процентах); распределении больных по диапазонам веса тела
- В некоторых примерах цифры округлены до ближайшего целого значения
- Некоторые примеры даны для веса тела 38-54 кг. Для других диапазонов веса тела количество препарата необходимо скорректировать. Количество препарата для детей в категории III также приводится в качестве примера
- Мазок⁽⁺⁾ = с положительным результатом бактериоскопии мокроты;
- мазок⁽⁻⁾ = с отрицательным результатом бактериоскопии мокроты

Пример. Схема для категории I

Схему лечения по категории I назначают новым больным ТБ с положительным результатом бактериоскопии мокроты («мазок+»), новым больным ТБ легких с отрицательным результатом бактериоскопии мокроты («мазок-») и с распространенным поражением легочной ткани, а также больным с тяжелыми формами сопутствующей ВИЧ-инфекции и тяжелыми формами внелегочного ТБ.

В данном примере:

- Число новых больных ТБ легких с «мазком+» (с весом тела 38-54 кг), зарегистрированных в прошлом году: 7725.
- Число новых больных ТБ легких с «мазком-» — ожидаемый прирост выявления больных в соответствии с планом расширения DOTS — может составить 30%, хотя прирост этого показателя варьирует в зависимости от степени распространенности ТБ и от объема диагностической работы. $7725 \times 0,30 = 2318$
- Число новых больных с тяжелыми формами внелегочного ТБ: 20% новых больных с «мазком+» $7725 \times 0,20 = 1545$

Всего больных, подлежащих лечению по категории I $7725 + 2318 + 1545 = 11588$

Пример. Схема для категории II

Схему лечения по категории II назначают пациентам, ранее получавшим противотуберкулезное лечение (рецидив, неудача лечения, а также возобновление лечения после преждевременного прекращения).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ НАЦИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ ПО БОРЬБЕ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПО ВНЕДРЕНИЮ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗАМИ

Обычно число случаев повторного лечения составляет 10-40% от числа новых больных с «мазком+».

В данном примере взято 25% от ожидаемого количества новых больных с «мазком+».

$$7725 \times 0,25 = 1932$$

Пример. Схема для категории III

Схему лечения по категории III назначают новым больным ТБ легких с «мазком-» (не относящимся к категории I), а также новым больным с менее тяжелыми формами внелегочного ТБ. В данном примере взят коэффициент 15% от новых больных ТБ с «мазком+» для взрослых и 8% — для детей.

$$7725 \times 0,15 = 1159 \text{ (взрослые)}$$

$$7725 \times 0,08 = 618 \text{ (дети)}$$

Таким образом, всего больных, подлежащих лечению по категории III.

$$1159 + 618 = 1777$$

Общее количество пациентов, подлежащих лечению по всем трем категориям в течение одного года.

$$11588 + 1932 + 1777 = 15297$$

На основании приведенных выше расчетов количественные потребности в каждом препарате можно определить, выполнив следующие процедуры:

1. Определить количество таблеток каждого препарата, необходимое для лечения одного пациента, для каждой лечебной категории.
2. Умножить количество таблеток каждого препарата, необходимых для лечения одного пациента, на количество случаев заболевания для каждой лечебной категории.

Примечание. Во всех приведенных ниже расчетах принято, что прием препаратов происходит 28 раз в месяц при ежедневной схеме и 12 раз в месяц при прерывистой схеме (три раза в неделю).

Ежедневная схема лечения (один месяц = 28 приемов)	Прерывистая схема, прием препаратов 3 раза в неделю (один месяц = 12 приемов)
2 месяца = 56 приемов 3 месяца = 84 приема 5 месяцев = 140 приемов 6 месяцев = 168 приемов	4 месяца = 48 приемов 5 месяцев = 60 приемов

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ НАЦИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ ПО БОРЬБЕ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПО ВНЕДРЕНИЮ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗАМИ

Пример. Количественная потребность в препаратах для лечения взрослых пациентов категории I (вес тела 38-54 кг): 2RHZE/4RH или 2RHZE/4(RH)₃.

Фаза интенсивной терапии:	Дозировка	Один пациент	Все взрослые пациенты	Всего таблеток для всех взрослых пациентов
таблетки КПФД, содержащие: R150 мг/ H75 мг /Z400 мг/E275 мг	3 таблетки ежедневно — 56 приемов	= 168	x 11 588	= 1 946 784

Фаза продолжения лечения (при приеме по ежедневной схеме)	Дозировка	Один пациент	Все взрослые пациенты	Всего таблеток для всех взрослых пациентов
таблетки КПФД, содержащие: R150мг/H75мг	3 таблетки ежедневно — 112 приемов	= 336	x 11 588	= 3 893 568

либо

Фаза продолжения лечения (при приеме по прерывистой схеме)	Дозировка	Один пациент	Все взрослые пациенты	Всего таблеток для всех взрослых пациентов
таблетки КПФД, содержащие: R150мг/H150мг	3 таблетки за один прием, 3 раза в неделю — 48 приемов	= 144	x 11 588	= 1 668 672

Примечание. В нижеследующем примере для категории II в фазе продолжения лечения используют КПФД [RH]. ВОЗ не рекомендует использовать рифампицин (R) как отдельный препарат.

Пример. Количественная потребность в препаратах для лечения взрослых пациентов категории II (вес тела 38-54 кг): 2SRHZE/1HRZE/5RHE или 2SRHZE/1(RH)₃E₃.

Фаза интенсивной терапии:	Дозировка	Один пациент	Все взрослые пациенты	Всего таблеток для всех взрослых пациентов
таблетки КПФД, содержащие: R150мг/H75 мг /Z400 мг/E275 мг	3 таблетки ежедневно — 84 приема	= 252	x 1932	= 486 864
стрептомицин во флаконах: S750 мг	1 флакон ежедневно — 56 приемов	= 56	x 1932	= 108 192
вода для инъекций: использовать вместе со стрептомицином	1 флакон ежедневно — 56 приемов	= 56	x 1932	= 108 192

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ НАЦИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ ПО БОРЬБЕ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПО ВНЕДРЕНИЮ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗАМИ

Фаза продолжения лечения (при приеме по ежедневной схеме)	Дозировка	Один пациент	Все взрослые пациенты	Всего таблеток для всех взрослых пациентов
таблетки КПФД, содержащие: R150мг/Н75мг	3 таблетки ежедневно — 140 приемов	= 420	х 1932	= 811 440
таблетки этамбутола, содержащие: E400 мг	2 таблетки ежедневно — 140 приемов	= 280	х 1932	= 540 960
либо				
Фаза продолжения лечения (при приеме по прерывистой схеме)	Дозировка	Один пациент	Все взрослые пациенты	Всего таблеток для всех взрослых пациентов
таблетки КПФД, содержащие: R150мг/Н150мг	3 таблетки за один прием, 3 раза в неделю — 60 приемов	= 180	х 1932	= 347 760
таблетки этамбутола, содержащие: E400 мг	4 таблетки за один прием, 3 раза в неделю — 60 приемов	= 240	х 1932	= 463 680

Пример. Количественная потребность в препаратах для лечения взрослых пациентов категории III (вес тела 38-54 кг): 2RHZE/4RH или 2RHZE/4(RH)₃.

Фаза интенсивной терапии:	Дозировка	Один пациент	Все взрослые пациенты	Всего таблеток для всех взрослых пациентов
таблетки КПФД, содержащие: R150 мг/Н75 мг/Z400 мг/E275 мг	3 таблетки ежедневно — 56 приемов	= 168	х 1159	= 194 712

Фаза продолжения лечения (при приеме по ежедневной схеме)	Дозировка	Один пациент	Все взрослые пациенты	Всего таблеток для всех взрослых пациентов
таблетки КПФД, содержащие: R150 мг/Н75 мг	3 таблетки ежедневно — 112 приемов	= 336	х 1159	= 389 424

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ НАЦИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ ПО БОРЬБЕ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПО ВНЕДРЕНИЮ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗАМИ

либо					
Фаза продолжения лечения (при приеме по прерывистой схеме)	Дозировка	Один пациент	Все взрослые пациенты	Всего таблеток для всех взрослых пациентов	
таблетки КПФД, содержащие: R150 мг/ H150 мг	3 таблетки за один прием 3 раза в неделю — 48 приемов	= 144	x 1159	=	166 896

Пример. Количественная потребность в препаратах для лечения детей (вес тела 15-19 кг): 2RHZ/4RH или 2RHZ/4(RH)₃.

Фаза интенсивной терапии:	Дозировка	Один пациент	Всего пациентов	Всего таблеток для всех пациентов — детей	
таблетки КПФД, содержащие: R60мг/H30мг/Z150мг	3 таблетки ежедневно — 56 приемов	= 168	x 618	=	103 824

Фаза продолжения лечения (при приеме по ежедневной схеме)	Дозировка	Один пациент	Всего пациентов	Всего таблеток для всех пациентов — детей	
таблетки КПФД, содержащие: R60 мг/H30 мг	3 таблетки ежедневно — 112 приемов	= 336	x 618	=	207 648

либо					
Фаза продолжения лечения (при приеме по прерывистой схеме)	Дозировка	Один пациент	Всего пациентов	Всего таблеток для всех пациентов — детей	
таблетки КПФД, содержащие: R60 мг/H60 мг	3 таблетки за один прием 3 раза в неделю — 48 приемов	= 144	x 618	=	88 992

Количественная оценка потребности в лекарствах для лечения всех взрослых пациентов (вес тела 38-54 кг) и детей (вес тела 15-19 кг) в течение года на основе приведенных выше расчетов показана в таблицах 6 и 7.

Таблица 6. Общая оценка потребности в препаратах на основании приведенных выше расчетов для случаев, когда в фазе продолжения лечения используют ежедневную схему приема

Препарат	Категория I 2RHZE/ 4RH	Категория II 2SRHZE 1RHZE/5RHE	Категория III 2RHZE/ 4RH	Общее требуемое количество (T ₀)
R150 мг/Н75 мг/З400 мг/Е275 мг (КПФД)	1 946 784	486 864	194717	2 628 360
R150 мг/Н75 мг/З400 мг (КПФД)				
R150 мг/Н150 мг/З500 мг (КПФД)*§				
R60 мг/Н30 мг/З150 мг (КПФД)			103 824	103 824
R150мг/Н150мг (КПФД)*				
R150мг/Н75мг(КПФД)	3 893 568	811 440	389 424	5 094 432
R60 мг/ Н30 мг (КПФД)			207 648	207 648
R60 мг/ Н60 мг (КПФД)*				
E400 мг (КПФД)		540 960		540 960
S750 мг (флакон)		108 192		108 192
Шприцы (3мл или 5мл)		108 192		108 192
Вода для инъекций (флаконы)		108 192		108 192

* Данные КПФД предназначены для приема по прерывистой схеме.

§ Использовать у больных ТБ легких с отрицательным результатом бактериоскопии мокроты, без образования полостей распада и не инфицированных ВИЧ, у пациентов с доказанной чувствительностью МБТ ко всем препаратам, когда этамбутол не применяют.

Примечание. В случае возникновения побочных эффектов, что отмечено у 3-6% новых больных, могут потребоваться рифампицин, изониазид, этамбутол и пиперазид в виде монокомпонентных препаратов, используемых в специализированных центрах, поэтому количественную потребность в таких препаратах также рассчитать и включить в заказ на закупку.

Таблица 7. Общая оценка потребности в препаратах на основании приведенных выше расчетов для случаев, когда в фазе продолжения лечения используют прерывистую (3 раза в неделю) схему приема

Препарат	Категория I 2RHZE/ 4(RH)3	Категория II 2SRHZE 1RHZE/ 5(RH)3E3	Категория III 2RHZE/ 4(RH)3	Общее требуемое количество (T _Q)
R150 мг/Н75 мг/З400 мг/Е275 мг (КПФД)	1 946 784	486 864	194712	2 628 360
R150 мг/Н75 мг/З400 мг (КПФД)				
R150 мг/Н150 мг/З500 мг (КПФД)§				
R60 мг/Н30 мг/З150 мг (КПФД)			103 824	103 824
R150мг/Н150мг (КПФД)	1 668 672	347 760	166 896	2 183 328
R150 мг/ Н75 мг (КПФД)*				
R60 мг/ Н30 мг (КПФД)*				
R60 мг/ Н60 мг (КПФД)			88992	88 992
E400 мг (КПФД)		463 680		463 680
S750мг(флакон)		108 192		108 192
Шприцы (3 мл или 5 мл)		108 192		108 192
Вода для инъекций (флакон)		108 192		108 192

§ Использовать у больных ТБ легких с отрицательным результатом бактериоскопии мокроты, без образования полостей распада и не инфицированных ВИЧ, у пациентов с доказанной чувствительностью МБТ ко всем препаратам, когда этамбутол не применяют.

* Данные КПФД предназначены для приема по прерывистой схеме.

При количественной оценке потребности в препаратах обязательно учитывать необходимость резерва или буферного запаса. Для определения его размеров следует удвоить общее количество необходимых на год препаратов (т.е. T_Q) из вышеприведенного примера. Запас создается на случай неожиданного роста числа больных ТБ, увеличения времени ожидания доставки препаратов, а также потери препаратов по причине порчи, хищений и низкого качества. Если расчет ведется для медицинского учреждения районного уровня, то при определении объема резервного запаса надо учитывать время, необходимое для его возобновления (1-3 месяца). Следует иметь в виду, что в полном объеме закупку нужно производить только один раз, при последующих заказах следует учитывать объем резервного запаса, который сохранится на момент доставки новых заказов.

После того как будут определены количественные потребности в препаратах, следует подготовить план закупок совместно с другими участниками программы и партнерами, такими, как программа по обеспечению основными препаратами и УЛП. Очень важно провести сравнительный анализ цен на препараты, поставляемые из различных источников, и сравнить цены, по которым НПТ заказывает препараты, с ценами на эти же препараты на международном рынке. Это поможет определить, насколько эффективно в НПТ распределяются затраты. Одним из возможных источников получения ПТП по невысоким ценам является созданный по инициативе программы «Остановить туберкулез» Глобальный лекарственный фонд (ГЛФ) — международная служба по обеспечению ПТП.

Хотя закупка лекарств и не является прямой обязанностью руководителя НПТ (это — обязанность менеджеров по обеспечению качества), он должен иметь представление обо всей процедуре в целом, чтобы быть способным оказывать поддержку на сложных этапах процедуры поставки препаратов. Целесообразно разработать официальные графики поставок, выполнение которых должно регулярно отслеживаться менеджером по закупкам и другими участниками процедуры закупки.

На Врезке 6 представлены основные обязанности менеджеров по закупкам. Менеджеры по закупкам должны обладать необходимой квалификацией для обеспечения высокого качества ПТП и их своевременного наличия в соответствующих лечебных учреждениях. КПФД и другие ПТП требуют особого внимания в отношении выбора поставщиков и ведения процедур закупки, а также обеспечения качества.

Врезка 6. Обязанности менеджера по закупкам

- Закупать КПФД предпочтительно в рекомендуемых ВОЗ лекарственных формах и дозировках
- Следить за тем, чтобы препараты были зарегистрированы в экспортирующих и импортирующих странах
- Проводить предварительную проверку поставщиков с точки зрения их надежности и качества продукции
- Принимать предложения на тендер только от поставщиков, прошедших этап предварительной квалификации
- Перед тем как подписать контракт с поставщиками, указать требования к упаковке препаратов
- Контролировать выполнение условий контракта поставщиками на протяжении всего срока действия контракта
- Следить за тестированием качества получаемых КПФД

В целях обеспечения эффективности противотуберкулезных КПФД и их безопасности для пациентов, они должны быть зарегистрированы соответствующими УЛП перед началом их применения в стране. Для регистрации необходимо подготовить пакет документации — сертификатов на лекарственные препараты, выданных заслуживающими доверия организациями, а также предоставить препараты для лабораторных испытаний, проводимых соответствующими компетентными организациями (более подробно — см. раздел 4).

Менеджеры по закупкам должны указывать в контракте четкие требования к упаковке КПФД, в зависимости от потребностей НПТ. Например, могут требоваться КПФД в блистерной упаковке, когда все 4-компонентные КПФД, необходимые для одного дня или одной недели лечения, находятся в одной упаковке, рассчитанной на определенный вес тела пациента. Такая форма упаковки чрезвычайно удобна для медицинских работников, облегчает распознавание препаратов, кроме того, пустую упаковку можно использовать в дальнейшем в качестве справочного пособия по выдаче и приему лекарств.

3.2.2 Методы закупки и выбор поставщика

Существуют различные методы закупок, включая проведение открытых тендеров, ограниченных тендеров, конкурентных переговоров и прямых закупок. Все эти методы используют как государственные учреждения, так и неправительственные организации. Для обеспечения противотуберкулезными препаратами НПТ могут использовать эти методы как по отдельности, так и в комбинациях. Более подробная информация о методах закупок и выбора поставщиков приведена в работе, посвященной обеспечению лекарственными препаратами, *Managing Drug Supply*¹. Конечная цель при этом — найти качественные препараты, предлагаемые по невысоким ценам поставщиками, хорошо зарекомендовавшими себя в части обеспечения качества продукции. В ходе закупки препаратов НПТ должны стремиться обходиться собственными финансовыми ресурсами, однако для стран, где таких ресурсов и опыта недостаточно, возможно, будет целесообразным приобретать ПТП, включая КПФД, через Глобальный лекарственный фонд (ГЛФ), который обеспечивает расширение доступа к качественным противотуберкулезным препаратам в рамках глобального расширения стратегии DOTS. Преимущества ГЛФ:

- низкие цены;
- поставки осуществляются специалистами;
- своевременная доставка в «пункт ввоза» в страну;
- усовершенствованная упаковка, например, блистеры, облегчающие соблюдение пациентами схемы лечения;
- наличие непосредственных контактов с программами расширенного внедрения DOTS в странах-членах ВОЗ и партнерами по инициативе

¹ Quick JD, Rankin JR, Laing RO, O'Connor RW, Hogerzeil HV, Dukess MNG, Garnett A. *Managing Drug Supply*, 2nd ed. West Hartford, Kumarian Press; 1997

«Остановить туберкулез», которые помогут более рационально организовать снабжение препаратами и их использование;

- контроль качества продукции.

В рамках инициативы ГЛФ предусмотрен механизм бесплатного предоставления препаратов в виде грантов для стран — участников DOTS, в которых ощущается нехватка ресурсов для борьбы с ТБ. В 2002 г. ГЛФ был создан механизм прямых закупок. Чтобы иметь возможность пользоваться этим механизмом, страны и организации должны удовлетворять специальным критериям, а именно — следовать основным принципам стратегии DOTS и использовать для лечения больных ТБ в рамках этой стратегии только препараты, приобретенные через ГЛФ. Страны, осуществляющие закупки препаратов через ГЛФ, должны предоставлять ВОЗ ежегодные отчеты о результатах программы DOTS¹.

3.2.3 *Закупки и обеспечение качества*

Обеспечение качества играет важную роль в процессе закупки лекарственных препаратов и руководители НПТ должны контролировать качество приобретаемых ПТП. Комплексная программа обеспечения качества (ОК) предусматривает мероприятия как технического, так и организационного характера и должна решать следующие задачи:

- Выбранные препараты должны иметь надлежащий уровень качества, эффективности и безопасности, соответствующую лекарственную форму и, по возможности, максимальный срок хранения.
- Выбранные поставщики должны иметь достаточный опыт, а их продукция — соответствовать стандартам качества.
- Получаемые препараты должны соответствовать указанным в контракте требованиям качества.

Проведение предшествующего тендеру квалификационного этапа и последующий мониторинг исполнения контракта помогают исключить поставщиков, не обеспечивающих должного качества продукции. Предварительная квалификация² — это процедура, в ходе которой оценивают возможности и репутацию поставщика, перед тем как объявить о начале приема предложений на тендер. В ходе последующего мониторинга поставщиков оценивают с точки зрения надежности поставок (например, времени ожидания), качества продукции и услуг, включая своевременность ответов на запросы и предоставления документации.

Более подробно о вопросах качества ПТП говорится в разделе 4.

¹ Более подробную информацию можно найти на сайте инициативы «Остановить туберкулез» по адресу: http://www.stoptb.org/GDF/drugsupply/Direct_procurement_process.html

² Информацию по стандартным процедурам предварительной квалификации поставщиков препаратов и их продукции можно найти по адресу: <http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/pilotproc/ppdoc2.doc>

3.2.4 Минимальная спецификация препаратов, требования к упаковке и маркировке, которые указывают в контракте

В контрактной документации¹, или же при размещении заказа, руководитель НПТ или другие ответственные сотрудники должны четко указать спецификации препаратов, требования по упаковке и маркировке в соответствии с нижеприведенным перечнем.

Спецификации препаратов:

- Наименование по международной номенклатуре непатентованных средств (или название дженерика) активного ингредиента(ов).
- Принятое наименование продукта (если оно существует).
- Стандарты фармакопей, действующие для каждого активного ингредиента.
- Требования к биодоступности и биоэквивалентности КПФД, содержащих рифампицин (см. раздел 4.2).
- Дозировка активного ингредиента(ов) на единицу препарата (например, для 4-компонентных КПФД следует использовать рекомендуемую ВОЗ дозировку, т.е. R150мг/H75 мг/Z400 мг/E275 мг на одну таблетку).
- Лекарственная форма и форма упаковки.
- Условия хранения и меры предосторожности, если требуются.
- Срок хранения.

Требования по упаковке и маркировке:

- Язык, используемый для всех надписей на упаковке и для маркировки.
- Наименование продукта.
- Описание лекарственной формы, дозировки и способа применения.
- Размер упаковки (количество, вес или объем продукта в одной упаковке или контейнере).
- Специальные условия хранения, если препараты должны поставляться в специальных контейнерах для обеспечения их сохранности.
- Предпочтительная форма упаковки, например, блистер-упаковки, отдельные таблетки, комплекты препаратов для пациентов.

Содержание маркировки:

- Наименование по международной номенклатуре непатентованных средств (или название дженерика).
- Принятое наименование продукта (если оно существует).
- Форма отпуска (таблетки, ампулы, флаконы).
- Дозировка активного ингредиента(ов) на единицу препарата.
- Соответствующий стандарт фармакопей.
- Содержание в одной упаковке.
- Инструкция по применению.
- Номер партии.

¹ Пример документа о предложении на закупку можно найти по адресу:
<http://www.worldbank.org/html/opr/biddocs/contents.html>

- Специальные условия хранения.
- Дата выпуска и срок годности (в виде четкого текста, а не кода).
- Полное название и адрес производителя.

3.3 Распределение и хранение

Распределением ПТП называется процесс, в ходе которого препараты поступают в пункт ввоза в страну, проходят таможенную очистку и транспортируются с центрального склада(ов) в центры хранения и лечебные учреждения, где они проходят сортировку и выдаются пациентам. В ходе этого процесса контроль за заказами на препараты осуществляют с момента их ввоза в страну до фактического распределения по лечебным учреждениям, где проводится лечение ТБ. Одним из основных моментов является ускоренная процедура таможенной очистки, что позволяет избежать ухудшения качества препаратов за время ожидания на таможенном терминале, возможно, без соблюдения необходимых условий хранения.

Перед тем как начать распределение полученных препаратов с центрального склада, необходимо проконтролировать их количество и качество. Следует провести, по крайней мере, визуальную выборочную проверку каждой поставленной партии препаратов, проверив маркировку (язык, лекарственная форма, дозировка, срок хранения или срок годности), количество полученных препаратов и их состояние по сравнению со спецификацией, указанной в контракте. Взятые выборочно образцы препаратов, а также любые образцы, вызывающие сомнения, например, с несоответствующей маркировкой или выглядящие поврежденными, должны пройти лабораторное исследование, которое должно включать идентификационный тест на определение содержания активного ингредиента, а также тест на растворение (см. раздел 4.3).

После того как поставленная партия препаратов прошла контроль качества и тестирование, препараты можно хранить при обычных условиях и распределять на более мелкие склады и в лечебные учреждения. Чтобы обеспечить своевременные поставки ПТП, необходимо постоянно получать от лечебных учреждений информацию о существующих запасах препаратов и дополнительные заказы на препараты, основанные на подсчете зарегистрированного (или ожидаемого) числа больных ТБ. Кроме того, своевременность доставки зависит от графика транспортировки, который следует разработать как для нормальных условий, так и для чрезвычайных ситуаций.

На каждом из уровней программы следует выполнять правила хранения и выдачи запасов — так удастся избежать ситуаций нехватки препаратов на складе и получить надежные данные для оценки потребности в препаратах для следующей закупки. Примеры надлежащих правил хранения и выдачи препаратов приведены на врезке 7. Для целей контроля менеджеры по закупкам могут пользоваться формулами минимального (S_{min}) и максимального (S_{max}) уровня запасов, с помощью которых рассчитывается, когда следует разместить новый заказ и на какое количество препаратов (Q_0) он должен быть составлен.

Врезка 7. Надлежащие правила хранения и выдачи препаратов

- Регистрация приема и распределения всех поставок КПФД и других препаратов по складам ПТП и лечебным учреждениям
- Регулярная регистрация приема и выдачи всех КПФД и других препаратов стационарным и амбулаторным пациентам
- Соблюдение надлежащих условий хранения (вне прямого воздействия солнечных лучей, в сухом, доступном месте), контроль доступа к препаратам
- Ротация запасов: препараты с истекающим сроком годности расходуют в первую очередь, это позволяет избежать потери просроченных препаратов и риска выдачи их пациентам; следует пользоваться принципами «first-expired first out» (FEFO, расходование в порядке истечения срока годности), а затем «first-in first-out» (FIFO, «первым пришел, первым ушел»), в указанном порядке приоритетности
- Пересмотр уровня запасов по конкретной позиции после каждой выдачи препаратов. Если уровень запасов достиг или же упал ниже минимума, следует сделать дополнительный заказ, чтобы довести уровень до максимума (формулы для расчета уровней запасов — см. врезку 8)
- Поддержание соответствующего резервного (буферного) запаса на всех уровнях лечебных учреждений

В формулах используют следующие параметры:

- C_A : Среднее потребление препаратов за месяц, с учетом ситуаций отсутствия данного препарата;
- C_T : Общее потребление препарата за анализируемый период, в базовых единицах, например, таблетках;
- D_{OS} : Количество дней, когда данный препарат отсутствовал на складе;
- R_M : Продолжительность анализируемого периода в месяцах (число месяцев, данные за которые анализируются для составления прогнозной оценки);
- L_T : Время ожидания продукции конкретного поставщика в месяцах;
- P_P : Продолжительность периода закупки (месяцев) — время до момента размещения следующего заказа;
- S_S : Буферный запас (резерв);
- S_I : Количество препаратов, фактически имеющихся на складе;
- S_O : Количество заказанных, но еще не полученных препаратов.

Врезка 8. Формула для определения минимального и максимального уровня запасов и количества заказываемых препаратов

- $C_A = C_T \div [R_M - (D_{OS} \div 30.4)]$
- $S_{min} = (L_T \times C_A) + S_S$
- $S_{max} = S_{min} + (P_P \times C_A)$
- Количество заказываемых препаратов (Q_O) = $S_{max} - (S_O + S_I)$

3.4

Рациональное использование противотуберкулезных препаратов

Под рациональным использованием препаратов понимают процесс, включающий правильное установление диагноза, правильное назначение схем лечения, правильную маркировку препаратов и их выдачу пациентам, а также меры по обеспечению соблюдения пациентами схем лечения. Вопросы использования ПТП при назначении препаратов и приеме их пациентами рассмотрены в разделе 2. Важным аспектом использования ПТП являются меры, обеспечивающие назначение пациентам правильных препаратов. Важность соблюдения надлежащих процедур назначения и выдачи ПТП пациентам нельзя недооценивать. КПФД представляют собой значительное подспорье в решении этих вопросов, так как способствуют снижению вероятности ошибок при назначении и выдаче препаратов благодаря меньшему числу таблеток, входящих в один прием.

В некоторых программах по борьбе с ТБ практикуют использование комплектов препаратов для пациентов, когда все препараты для основной фазы лечения помещаются в одну коробочку, на которой пишется фамилия конкретного пациента. Таким образом обеспечивают наличие препаратов, необходимых данному пациенту в течение данной важной фазы лечения. Использование КПФД облегчает подготовку таких комплектов. При этом, однако, использование комплектов для пациентов не заменяет собой непосредственного наблюдения за лечением. Ключевым условием успешного лечения остается соблюдение схем лечения, как медицинскими работниками, назначающими препараты, так и пациентами. Руководители НПТ должны контролировать соответствие практики использования ПТП принятым стандартным рекомендациям по лечению. В рамках системы мониторинга программы по борьбе с ТБ следует разработать систему основных оценочных показателей (например, процент новых больных ТБ легких с положительным результатом бактериоскопии мокроты, которым было назначено правильное сочетание препаратов в правильных дозах, на срок, соответствующий стандартным рекомендациям по лечению).

3.5 Система отчетности по проблемам, связанным с лекарственными препаратами

Все проблемы, возникающие в ходе использования КПФД, такие, как хищение, отзыв препарата поставщиком, низкое качество препаратов, а также нежелательные реакции на препараты у пациентов, необходимо регистрировать на центральном уровне и оповещать о них все участвующие стороны. Если такой системы регистрации и оповещения не существует, руководителю НПТ следует рассмотреть возможность ее создания. При этом предусматривается разработка отчетных форм с указанием учреждений, в которые они должны быть поданы, а также мер, направленных на решение возникающих проблем (см. также раздел 4).

3.6 Мониторинг и оценка

В целях обеспечения своевременного наличия необходимого количества КПФД и других ПТП в рамках программ по борьбе с ТБ можно организовать мониторинг соответствия фактических результатов обеспечения препаратами и запланированного уровня с помощью системы отчетных показателей. Предлагается использовать следующие показатели:

- Средняя продолжительность периода (в процентах), в течение которого каждый из КПФД отсутствовал на складах медицинских учреждений Министерства здравоохранения различных уровней;
- Средняя продолжительность периода (в процентах), в течение которого каждый из КПФД (с не истекшим сроком годности) находился на складах медицинских учреждений Министерства здравоохранения различных уровней;
- Средняя продолжительность периода (в днях), необходимого для прохождения таможенной очистки ПТП в пункте ввоза;
- Доля противотуберкулезных КПФД, которые не прошли тестирование, от общего количества протестированных противотуберкулезных препаратов.

Существуют рекомендации по разработке системы соответствующих показателей, которые могут быть использованы в рамках программ по борьбе с ТБ¹. В настоящее время партнерство «Остановить ТБ» осуществляет руководство разработкой и проверкой действенности систем показателей по оценке эффективности обеспечения ПТП, подобных вышеприведенной. Разработка таких систем должна завершиться к концу 2002 года, они будут объединять опыт руководителей многих НПТ и министерств здравоохранения.

¹ *Indicators for Monitoring National Drug Policies*, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 1999. (WHO/EDM/PAR/99.3)

3.7

Список основных положений по вопросам правильного использования противотуберкулезных препаратов

Руководители НПТ непосредственно участвуют на определенных этапах процесса обеспечения противотуберкулезными препаратами, таких, как, например, выбор и определение количества заказываемых КФД и других ПТП.

Хотя закупка ПТП, распределение и мониторинг могут и не входить в круг непосредственных обязанностей руководителя НПТ, он все же играет значительную роль в распространении надлежащей практики обеспечения препаратами в рамках программы по борьбе с ТБ. Контрольный перечень мероприятий представлен в таблице 8.

Таблица 8. Список основных положений по вопросам правильного использования противотуберкулезных препаратов для руководителя НПТ

Этапы обеспечения препаратами	Мероприятия	Необходимые действия
Планирование обеспечения препаратами	Выбор препаратов	<ul style="list-style-type: none"> • Соблюдение стратегии DOTS и существующих стандартных схем лечения
	Оценка и количественное определение потребности в ПТП	<ul style="list-style-type: none"> • Регистрация случаев заболевания • Проверка наличия местных производителей ПТП
Закупка препаратов	Отбор и определение поставщиков	<ul style="list-style-type: none"> • Открытый и прозрачный обмен информацией с поставщиками • Подготовка и рассылка поставщикам письма с просьбой направлять свои предложения о поставках препаратов • Отбор поставщиков, прошедших предварительную квалификацию • Проведение анализа результатов
	Обеспечение качества в отношении самих препаратов и поставщиков	<ul style="list-style-type: none"> • Разработка критериев предварительной квалификации производителя • Проведение предварительной квалификации • Использование схемы сертификации ВОЗ, проведение инспекций и тестирование качества образцов препаратов • Физические инспекции готовых к отправке партий перед отгрузкой с выборочным лабораторным исследованием образцов • Разработка системы регистрации и мониторинга поставок

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ НАЦИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ ПО БОРЬБЕ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПО ВНЕДРЕНИЮ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗАМИ

Продолжение таблицы 8

Этапы обеспечения препаратами	Мероприятия	Необходимые действия
	Организация закупок	<ul style="list-style-type: none"> • Непрерывный анализ альтернативных вариантов закупок, включая закупки на национальном /региональном уровне • Оценка необходимости специальной маркировки и упаковки • Оценка потребности в резервном (буферном) запасе • Управление организацией закупок
Распределение, рациональное использование и мониторинг	Ввоз препаратов в страну	<ul style="list-style-type: none"> • Обеспечение прохождения таможенной очистки в пункте ввоза, включая наличие средств для уплаты соответствующих налогов и пошлин • Обеспечение наличия соответствующих складских мощностей на всех требуемых уровнях • Проведение физических инспекций каждой прибывшей партии с выборочной отправкой образцов в лабораторию для тестирования
	Распределение внутри страны	<ul style="list-style-type: none"> • Создание системы снабжения для обеспечения своевременной доставки препаратов
	Рациональное использование и мониторинг	<ul style="list-style-type: none"> • Организация обучения медицинских работников • Создание системы мониторинга и отчетности



ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА КПФД

Лечение ТБ некачественными лекарственными препаратами не только неэффективно, но и способствует развитию лекарственной устойчивости МБТ, что оказывает разрушительное влияние на здоровье в масштабах более широких слоев населения. Поэтому первостепенную важность приобретают вопросы качества, безопасности и эффективности всех используемых в рамках НПТ противотуберкулезных препаратов, включая КПФД.

Характеристики, обеспечивающие безопасность, эффективность и качество продукта, должны быть определены на стадии его разработки и производства. Поэтому качество, безопасность и эффективность КПФД зависят от производственного процесса, т.е. соблюдения производителем правил надлежащей практики производства лекарственных средств и требований фармакопеи. Однако даже КПФД, произведенные в полном соответствии с этими требованиями и прошедшие все лабораторные испытания, могут утратить эффективность и качество в случае, если не будут соблюдены надлежащие условия упаковки, транспортировки и хранения. Поэтому, в целях обеспечения безопасности, эффективности и надлежащего качества КПФД, национальным программам по борьбе с ТБ следует разработать систему обеспечения качества (ОК), охватывающую следующие вопросы:

- производство КПФД в соответствии с требованиями GMP;
- хранение, транспортировка и распределение КПФД с соблюдением требуемых условий (т.е. условий, указанных производителем на маркировке продукции).

4.1

Разработка системы обеспечения качества для национальной программы борьбы с туберкулезом

В общем случае, уровень сложности разрабатываемой и внедряемой системы обеспечения качества зависит от наличия УЛП и спектра выполняемых им функций, а также от того, проводятся ли мероприятия по регистрации и инспекции препаратов, и насколько они надежны.

4.1.1

Обеспечение качества при наличии службы по лекарственным препаратам

Если имеется действующая служба УЛП, программы НПТ должны следовать ее указаниям и работать в тесном сотрудничестве с ней. В рамках программы следует закупать и использовать только те КПФД, которые были одобрены УЛП к применению. Кроме того, в ходе организации поставок препаратов сотрудникам НПТ следует:

- *Запросить у поставщика копию разрешения на продажу продукции на рынке (сертификат регистрации), выданного УЛП, — это гарантия, что закупаемые*

продукты зарегистрированы и разрешены к применению на территории страны-экспортера.

- Совместно с УЛП проверить, чтобы препарат был зарегистрирован в стране, где действует данная НПП.
- Запросить у поставщика сертификат партии, составленный в соответствии с требованиями ВОЗ (см. Приложение 3), выданный производителем препарата. Сертификат партии, соответствующий требованиям ВОЗ, отличается от обычного лабораторного сертификата тем, что в нем, помимо обычной, приводится еще и следующая информация: 1) спецификация препарата на момент выпуска партии и результаты полного лабораторного анализа данной партии; 2) наличие регистрации продукта в стране производства; 3) номер лицензии на продукт (регистрационный номер); 4) название и адрес держателя лицензии на продукт и т.д.
- По прибытии партии провести физическую инспекцию препаратов — с целью проверки соответствия спецификации по контракту и обнаружения возможных дефектов. Кроме того, целесообразно направлять на лабораторное исследование выборочные образцы препаратов из каждой партии, чтобы подтвердить заявленные параметры ее качества.
- Контроль качества препаратов в ходе их распределения — необходимо контролировать качество КПФД на стадии их распределения. Для этого необходимо, чтобы занимающийся распределением препаратов персонал имел соответствующую квалификацию, были обеспечены надлежащие условия хранения и транспортировки, а сами препараты имели неистекший срок годности. При необходимости подтвердить требуемый уровень качества, следует направлять образцы препаратов на лабораторное исследование.
- Разработать систему отчетности о дефектах препаратов — система отчетности о дефектах предназначена для медицинских работников, ответственных за назначение и выдачу лекарственных препаратов, лиц, ответственных за хранение препаратов и т.д., чтобы они могли своевременно информировать о возможных или явных дефектах качества. Следует разработать специальные формы и процедуру для информирования о некачественных КПФД. Необходимо проводить тщательный анализ каждого случая выявления некачественных препаратов, если потребуется, с применением лабораторных методов, и принимать соответствующие меры, вплоть до отзыва препаратов. Обо всех подобных ситуациях следует информировать национальные УЛП.
- Создание системы отзыва препаратов — следует разработать систему, обеспечивающую немедленный отзыв КПФД ненадлежащего качества из медицинских учреждений и пунктов распределения препаратов. Необходимо разработать специальную процедуру в письменном виде. Для своевременного проведения процедуры отзыва необходимо тщательно вести регистрационные записи о распределении препаратов и содержать их в полном порядке. Отзыв препаратов следует производить без промедления. О любых намерениях отозвать препараты следует незамедлительно информировать все медицинские учреждения и пункты распределения,

в которые данные препараты поступали. Отозванные препараты следует хранить отдельно. Необходимо проверить, что количество отозванных препаратов соответствует количеству распределенных, и подготовить отчет для представления в УЛП.

4.1.2 Обеспечение качества в отсутствие службы по лекарственным препаратам

В случае, если служба по лекарственным препаратам отсутствует или же она существует, но при этом отсутствует действующая система регистрации лекарственных препаратов, соответствие приобретаемых КПФД требованиям правил надлежащей практики производства лекарственных средств, а также их безопасность, эффективность и надлежащее качество должна обеспечивать национальная программа по борьбе с ТБ. Для этого в рамках НПТ необходимо создать собственную систему обеспечения качества. В штате НПТ должен быть квалифицированный фармацевт, который несет ответственность за обеспечение качества закупаемых препаратов, а также следит за тем, чтобы поставщики препаратов предоставляли сертификаты партии, выполненные в соответствии с требованиями разработанной ВОЗ Схемы сертификации качества фармацевтической продукции, обращающейся на международном рынке, где предусмотрено предоставление информации о лицензионном статусе продукта и инспекционном статусе производителя (см. раздел 4.4). Согласно требованиям Схемы¹, поставщики препаратов должны предоставлять сертификаты двух следующих типов:

- Сертификат на фармацевтическую продукцию (сертификат продукта), выданный УЛП страны-экспортера. В сертификате указывают наименование и лекарственную форму продукта, наименование по международной номенклатуре непатентованных средств и количество активного ингредиента(ов) на единицу продукта, наименование и адрес держателя лицензии и/или предприятия-производителя, формулу препарата (полный состав, включая все наполнители), а также информацию о препарате, предназначенную для медицинских работников и широкого круга лиц в соответствии с требованиями, существующими в стране-экспортере.
- Сертификат на партию фармацевтической продукции, подтверждающий, что данная партия соответствует требованиям по качеству и другим спецификациям (обычно выдается производителем). Этот документ очень важен для процесса закупки и обычно является неотъемлемой частью представляемой на торги (тендер) документации.

¹ Более подробная информация приведена в документе: *Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) products. A Manual for a Drug Regulatory Authority*. Geneva, World Health Organization, 1998 (Regulatory Support Series, No.5, WHO/DMP/RGS/98.5), а также на URL: <http://www.who.int/medicines/library/qsm/manual-on-marketing/multisource-contents.html>

Помимо контроля за предоставлением вышеозначенной информации, сотрудник НПТ, ответственный за обеспечение качества, должен:

- Производить физическую инспекцию поставленных препаратов всякий раз, когда приходит очередная партия, с целью проверки соответствия качества препаратов требуемой спецификации (т.е. сравнение данных инвойса поставщика и контракта/заказа на закупку).
- Проводить контроль качества в ходе распределения препаратов, например, проверять соблюдение условий хранения препаратов.
- Разработать систему отчетности о дефектах препаратов.
- Разработать процедуру отзыва препаратов.

В странах, где создание системы обеспечения качества невозможно, национальные программы по борьбе с ТБ должны приобретать ПТП из прошедших предварительную оценку источников, способных гарантировать качество, безопасность и эффективность препаратов и соблюдение требований правил надлежащей практики производства лекарственных средств. В части обеспечения GMP возможно использование рекомендаций ВОЗ.

4.2

Данные по биодоступности и биоэквивалентности

Для достижения требуемого терапевтического эффекта, помимо соответствия стандартам качества, препараты с фиксированной дозой должны также удовлетворять требованиям стандартов в области безопасности и эффективности. Иногда случается, что назначаемые препараты КПФД, удовлетворяющие требованиям качества, не обеспечивают необходимого уровня биодоступности. Скорость и уровень абсорбции, и, соответственно, содержание активного ингредиента в крови могут зависеть от таких факторов, как физические характеристики активного ингредиента, состав лекарственной формы и детали производственного процесса. Чтобы исключить возникновение подобных проблем, в ходе разработки технологии производства данного препарата производитель должен исследовать вопросы биодоступности и биоэквивалентности.

Проблемы обеспечения биодоступности становятся более очевидными в случаях, когда приходится заменять один препарат на другой, выпускаемый в той же самой лекарственной форме и дозировке, но другим производителем. Даже если оба препарата содержат одно и то же количество активного ингредиента, новый препарат, возможно, не будет давать таких же терапевтических результатов. В таких ситуациях сравнительный анализ биодоступности становится особенно важным. Два фармакологических продукта являются биоэквивалентными, если они имеют эквивалентные фармакологические свойства и их уровни биодоступности после введения одинаковой дозы сходны до такой степени, что можно ожидать практически одинакового эффекта.

С целью получения гарантии того, что используемые в программе по борьбе с туберкулезом КПФД оказывают ожидаемый терапевтический эффект, следует запрашивать у поставщиков препаратов данные об их биодоступности/биоэквивалентности (см. рекомендации ВОЗ по вопросам исследования биоэквивалентности)¹. Эти данные имеют критическую важность при закупках КПФД, содержащих рифампицин. Руководитель НПТ, или же сотрудник, ответственный за закупки, должен запросить у поставщика(ов) следующие документы:

- Данные по исследованиям биодоступности и биоэквивалентности, включая общий план и технику исследования, используемые методы расчета, оценки и результаты для всех КПФД, содержащих рифампицин.
- Данные определения растворимости дозированной формы по той же партии препарата, что использовалась в исследовании биодоступности и биоэквивалентности всех компонентов (рифампицин, изониазид, пиразинамид, этамбутол).
- Данные определения растворимости дозированной формы по конкретным поставляемым партиям (запрашивается при каждой поставке КПФД).

4.3 Лабораторное исследование

Функционирующие должным образом государственные лаборатории по контролю лекарственных препаратов представляют собой важный элемент любой системы обеспечения качества, поскольку они проводят анализы и тесты, необходимые для установления соответствия препаратов требуемым спецификациям. В странах, где такие лаборатории существуют, руководитель НПТ или другие сотрудники программы должны направлять туда образцы препаратов для проверки их качества. Образцы КПФД должны проходить исследование в соответствии с принятыми и одобренными методами фармакопеи. Обычно подобные процедуры включают в себя:

- Проверку соответствия единиц дозировки — по весу для таблеток и по объему для ампул/флаконов.
- Определение активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) (для 4-компонентных КПФД: рифампицин, изониазид, пиразинамид, этамбутол).
- Определение растворимости дозированной формы.
- Анализ содержания каждого активного ингредиента.

Методы и процедуры исследования 4-компонентных КПФД, содержащих рифампицин, изониазид, пиразинамид и этамбутол, недавно опубликованы в Национальном формуляре фармакопеи США (USP 25/NF 20).

¹ Более подробная информация приведена в документе: *Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with Special Reference to Multisource (Generic) products. A Manual for a Drug Regulatory Authority*. Geneva, World Health Organization, 1998 (Regulatory Support Series, No.5, WHO/DMP/RGS/98.5), а также на URL: <http://www.who.int/medicines/library/qsm/manual-on-marketing/multisource-contents.html>

После каждого исследования лаборатория готовит соответствующий сертификат, где указывается качество препаратов КПФД на основании проведенных анализов. В сертификате должно быть четко указано, соответствует ли прошедший анализы образец КПФД требованиям спецификаций.

4.4

Схема сертификации ВОЗ

Разработанная ВОЗ Схема сертификации качества фармацевтической продукции, перемещающейся на международном рынке, действует с 1975 года. ВОЗ подготовила эту Схему с целью оказания помощи развивающимся странам, которые либо вообще не имеют национальной службы УЛП, либо эти службы очень слабо развиты и не могут обеспечить должный уровень качества, безопасности и эффективности импортируемых лекарственных препаратов. При этом Схема предусматривает использование возможностей служб УЛП стран-экспортеров. Данная Схема не предназначена для замены функций национальной службы УЛП стран, импортирующих препараты. ВОЗ разработала данную схему, однако она не занимается выдачей сертификатов и не дает гарантий надежности УЛП, выдающих сертификаты. Надежность информации, предоставляемой регулирующими органами, зависит от их уровня компетентности и честности. УЛП стран, ввозящих препараты, а также НПТ и подобные программы должны следить, чтобы сертификаты были выданы надежными, заслуживающими доверия УЛП. Необходимо иметь в виду, что некоторые страны, в которых выдаются сертификаты, не предоставили официального письменного согласия на участие в Схеме. С перечнем стран-участников Схемы можно ознакомиться в публикациях ВОЗ, а также по адресу: <http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/drugregul/certification/certifsch-alpha.html>. Однако присутствие соответствующих УЛП в этом перечне само по себе не означает, что они сертифицированы ВОЗ — ВОЗ не имеет таких полномочий. Помимо указанных ограничений Схема работает эффективно, при соблюдении необходимых условий, и вышеупомянутые сертификаты следует запрашивать у экспортеров лекарственных препаратов в каждом случае.

4.5

Как ускорить процесс регистрации препарата

Борьба с ТБ является одной из основных задач здравоохранения во многих странах. Чтобы иметь возможность лечить больных ТБ, необходимо обеспечить должный уровень безопасности, эффективности и качества КПФД и других противотуберкулезных препаратов, а также само их наличие и доступные цены на эти препараты. Во многих странах на оценку и обеспечение безопасности, эффективности и качества препаратов требуется неоправданно длительное время, что неблагоприятно сказывается на своевременности предоставления необходимых препаратов. Обеспечение безопасности, эффективности и качества препаратов является важнейшим

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ НАЦИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ ПО БОРЬБЕ
С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПО ВНЕДРЕНИЮ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ КОМБИНИРОВАННЫХ
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗАМИ

вопросом, однако с точки зрения общественного здравоохранения не менее важно обеспечить их своевременное наличие. Поэтому управления по обеспечению лекарственными препаратами должны разработать соответствующие механизмы, позволяющие ускорить процедуры обеспечения препаратами, разумеется, не в ущерб их безопасности и качеству. Необходимо внедрение ускоренных систем обеспечения препаратами. Там, где это возможно и обосновано, УЛП должны следовать существующей практике регистрации.

5

КАК ВНЕДРИТЬ КПФД И ПЕРЕЙТИ НА СХЕМУ ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ 4-КПФД/2-КПФД: ПЛАНИРОВАНИЕ И РЕАЛИЗАЦИЯ ПЛАНА

5.1

Постановка проблемы

Принятие решения о внедрении и переходе на схемы лечения с использованием 4-компонентных КПФД означает необходимость решения ряда проблем, поэтому, как только решение будет принято, необходимо начинать процесс тщательного планирования.

Прежде всего, важно, чтобы переход был плавным, т.е. не было сбоев в обеспечении препаратами и лечении, чтобы не рисковать здоровьем пациентов из-за длительного времени ожидания доставки противотуберкулезных препаратов. Собственно, переход можно начинать только после того, как новые препараты окажутся на территории страны — ввиду высокой стоимости препаратов ни одна программа не может позволить себе закупать параллельно запасы препаратов для традиционных схем лечения и новых схем, основанных на использовании КПФД, на случай неудачи перехода. Это означает, что, начав процесс перехода, повернуть назад уже практически невозможно. Момент заказа новых препаратов КПФД является поворотным пунктом для НПТ.

Даже экспериментальное исследование в масштабах одного района или пункта выдачи препаратов не может предоставить сотрудникам НПТ необходимой для анализа отсрочки, поскольку, если данный опыт окажется успешным, невозможно по окончании эксперимента временно вернуться к старым схемам лечения и дозировкам в ожидании момента, когда заказанные для всей программы в целом новые препараты придут в полном объеме.

С другой стороны, это не означает, что невозможно внедрить КПФД в одном-двух экспериментальных регионах с целью приобретения опыта, с тем, чтобы при необходимости скорректировать планы при дальнейшем переходе на КПФД в масштабах всей программы.

Поэтому лучше всего будет начать с тех регионов, где ситуация наиболее благоприятна (см. Мероприятие 13 в разделе 5.3.3). Целесообразно выбрать два объекта, например, один пункт выдачи препаратов, расположенный в крупном городе, и другой — в сельской местности.

Для достижения успеха необходимо доверие и сотрудничество со стороны медицинских работников на всех уровнях программы. Кроме того, успех будет зависеть и от поддержки и сотрудничества со стороны других организаций, не участвующих в программе непосредственно.

Вторая проблема, возникающая в процессе перехода на КПФД, заключается в необходимости планирования и реализации двух отдельных процессов (см. раздел 5.4):

- 1) процесс подготовки и внедрение новых схем лечения в масштабе НПТ, включая планирование логистики;
- 2) процесс заказа и получения новых препаратов.

Для связи между указанными процессами служат координирующие мероприятия.

Третья проблема — организовать использование запасов старых монокомпонентных препаратов с минимальными потерями ресурсов (более подробно — см. Мероприятия 7 и 23 в разделе 5.3).

Сочетание трех вышеуказанных проблем создает довольно специфическую с точки зрения оперативного планирования ситуацию, поэтому необходимо уделить должное внимание подготовительной деятельности.

И, наконец, не стоит упускать из вида, что переход на 4-КПФД/2-КПФД можно также использовать в качестве подспорья для полного распространения стратегии DOTS в масштабах всей программы.

5.2 Планирование

Тщательное планирование (врезка 9) и тщательно продуманный сценарий реализации плана играют существенную роль.

Врезка 9. Четыре основных фазы процесса перехода

- Принятие решения
- Подготовка
- Начало реализации
- Полная реализация плана

Одним из способов достижения указанной цели является использование логической модели. Для разработки таких логических моделей существует ряд компьютерных программ. Можно также пользоваться программой для планирования проектов (однако следует помнить, что обучение работе с новыми компьютерными программами требует определенного времени и трудозатрат).

Более простым вариантом будет использование специальных таблиц, в большинстве случаев этого вполне достаточно.

На внутренней стороне задней обложки приведен пример таблицы, используемой в ходе планирования. Две основных составляющих процесса планирования называются *Организация работы программы* и *Обеспечение препаратами*. Для каждой из этих составляющих приведен перечень основных этапов и мероприятий. Жирным шрифтом выделены координирующие

мероприятия, осуществляемые в случае, когда два процесса взаимосвязаны и ход реализации одного из них зависит от результатов другого.

В зависимости от конкретной ситуации могут потребоваться дополнительные мероприятия.

В процессе планирования очень важно указать сроки выполнения каждого из мероприятий, а также разработать систему поддающихся измерению критериев оценки их успешности и, в первую очередь, всегда указывать, кто из сотрудников является ответственным за каждое из мероприятий.

Процесс перехода состоит из четырех основных фаз:

- Принятие решения
- Подготовка
- Начало реализации
- Полная реализация плана

Данные фазы будут более подробно рассмотрены ниже.

5.3 Процесс реализации

5.3.1 Фаза принятия решений

Перед тем как принимать решение, необходимо выполнить ряд действий и обеспечить наличие определенной информации. Эта информация является критически важной для принятия обоснованного решения и разъяснения необходимости перехода на КПФД всем сторонам, как участникам программы, так и другим организациям, например, сотрудникам, ответственным за финансирование и планирование.

Организация работы программы:

- Мероприятие 1 Рассчитать затраты на лечение одного пациента после перехода на КПФД и сравнить с существующими затратами.
- Мероприятие 2 Отдельно рассмотреть использование 4-КПФД в фазе интенсивной терапии и произвести базовый расчет количества препаратов в виде отдельных таблеток или блистеров, в зависимости от того, какую форму упаковки предполагает использовать НПТ. Возможно, целесообразно будет ознакомиться с мнением персонала пунктов выдачи препаратов.
- Мероприятие 3 Определить форму, цвет таблеток и т.д. Поставщики обычно идут навстречу пожеланиям заказчика, когда они проинформированы о том, что препараты закупают специально для программы по борьбе с ТБ, и знают, какой объем заказов ожидается в будущем. Кроме того, целесообразно заранее узнать мнение персонала, ответственного за выдачу препаратов.
- Мероприятие 4 Рассчитать стоимость препаратов, которые войдут в следующий заказ, а также организационные затраты на осуществление перехода.

Обеспечение препаратами:

Мероприятие 1 Составить перечень всех лекарственных форм и дозировок, применяемых на данный момент в программе и в стране в целом, включая частные медицинские учреждения. Кроме того, важно знать, какие противотуберкулезные препараты зарегистрированы и одобрены к применению УЛП. После того как требуемые КПФД выбраны, совместно с УЛП следует выяснить требования для их регистрации, а также возможность освобождения от регистрации и/или регистрации по ускоренной процедуре. В общем случае рекомендуется по возможности максимально придерживаться принятых регистрационных процедур во избежание проблем в будущем.

Координирующее мероприятие 5

На основании информации разделов *Организация работы программы* и *Обеспечение препаратами* принять обоснованное решение о переходе на 4-КПФД/2-КПФД.

5.3.2 Подготовка

Фаза подготовки начинается сразу же после принятия решения о переходе на новые схемы лечения.

Организация работы программы:

Мероприятие 6 Заказать новые руководства для НПТ по использованию КПФД, а также бланки отчетности. Пока новые руководства будут печататься (это длительный процесс), подготовить циркуляр с подробной информацией о КПФД и новых схемах лечения и разослать его всем сотрудникам НПТ. При возможности проверить и, в случае необходимости, скорректировать систему мониторинга и распределения лекарственных препаратов, а также проверить актуальность текстов в существующих руководствах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ НАЦИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ ПО БОРЬБЕ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПО ВНЕДРЕНИЮ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗАМИ

- Мероприятие 7 Внедрение новых лекарственных форм означает, что некоторую часть запасов ранее заказанных препаратов придется отозвать или же перераспределить по специализированным лечебным учреждениям, где эти препараты могут быть использованы. Следует разработать план отзыва и предусмотреть дополнительные складские площади. В общем случае, наиболее удобным способом будет собирать излишние препараты в одном пункте, предпочтительно в центральном хранилище, и уже оттуда их перераспределять. На этом этапе следует оценить общее количество таких препаратов и решить, как их использовать наилучшим образом. В некоторых случаях руководители НПТ могут договориться с компаниями-поставщиками об обмене ненужных препаратов на новые КПФД, с доплатой либо без нее. Результаты Мероприятия 6 (новые руководства для НПТ, циркуляр, план отзыва препаратов, данные по существующим запасам) необходимо проверить при участии центральных хранилищ лекарственных препаратов и других государственных организаций. [Примечание. В течение переходного периода целесообразно иметь некоторый дополнительный запас монокомпонентных препаратов, чтобы не остаться без препаратов в ожидании прихода заказанных КПФД.]
- Мероприятие 8 Выделить финансовые средства и отпечатать новые, скорректированные руководства.
- Мероприятие 9 Как только руководства будут отпечатаны, или же после того как будут выпущены предварительные циркуляры, можно оповестить все участвующие в реализации программы организации (включая частные медицинские учреждения) о грядущих изменениях. На этом этапе можно планировать проведение обучения и семинаров для сотрудников НПТ с целью ознакомления с новыми схемами лечения и изменениями в системе распределения и мониторинга использования препаратов, если такие изменения предусмотрены. Указанные мероприятия можно начинать после выделения необходимых финансовых ресурсов.
- Мероприятие 10 Определить дату возможного поступления первой партии новых КПФД, а также дату фактического начала приема пациентами препаратов по новым схемам лечения. Намечать эти даты следует на основании ожидаемой даты, когда будут исчерпаны существующие запасы препаратов, и времени ожидания поставки новых КПФД.
- Мероприятие 11 Рассчитать объем препаратов с отдельными активными ингредиентами, запас которых необходимо иметь в специализированных центрах для лечения пациентов с тяжелыми побочными реакциями на препараты. Такие пациенты должны проходить лечение только в специализированных учреждениях.

Обеспечение препаратами:

- Мероприятие 2 Провести проверку и определить объем существующего запаса противотуберкулезных препаратов на каждом из уровней программы, точное количество зарегистрированных пациентов и размер требуемого буферного запаса.
- Мероприятие 3 Рассчитать размер и стоимость первого заказа КПФД.
- Мероприятие 4 Проанализировать используемые стандарты качества и/или разработать новые стандарты для КПФД. Особое внимание следует уделить вопросам тестирования биодоступности содержащегося в КПФД рифампицина, а также качества и источников сырья для его производства.
- Мероприятие 5 Разработать спецификации по упаковке и маркировке на основании результатов Мероприятия 3 в разделе *Организация работы программы*
- Мероприятие 6 Определить метод организации закупок, в зависимости от стоимости заказа (как правило, это местные конкурентные заявки от прошедших предварительную квалификацию поставщиков), и выделить необходимые средства.

Последним этапом фазы подготовки является реализация двух сценариев: одного для процесса организации работы программы и другого — для процесса обеспечения препаратами:

Координирующее мероприятие 12

Организация работы программы

определить календарные сроки и разработать сценарий перехода, включая сроки получения препаратов, проведения подготовительных семинаров для персонала и дату начала DOTS с использованием новых препаратов КПФД.

Координирующее мероприятие 7

Обеспечение препаратами

составить календарный график, включая сроки проведения «плавающего» тендера и открытия тендера, предоставление финансовых средств, контрактные сроки поставок, время, необходимое для производства препаратов, вопросы обеспечения качества и отгрузок, поставок препаратов и платежей.

Каждый из вышеуказанных сценариев может быть представлен в виде календарного плана-графика.

5.3.3 Начало реализации

Организация работы программы:

- Мероприятие 13 Определить административные критерии и показатели, без достижения которых невозможен переход к КПФД, например, надлежащий уровень обучения персонала, надежность и полноту ведения регистрационных записей и т.д. Оценке по данным критериям подлежит каждый район, в котором предполагается переход на новые схемы лечения с использованием КПФД. При этом очень важно обучить медицинских работников правилам применения КПФД и новых дозировочных форм.
- Мероприятие 14 Определить критерии, по которым в будущем можно будет объективно оценить успешность внедрения новых схем лечения, а именно:
- Соблюдение пациентами новых схем лечения
 - Мнение пациентов о новых схемах
 - Мнение медработников о новых схемах
 - Побочные реакции
 - Результаты бактериоскопии мокроты после 2 месяцев лечения по новым схемам
- Прежде всего, важно определить сроки завершения и проведения оценки результатов переходного периода, т.е. через 8 недель после начала внедрения КПФД. Показатели исходов лечения пациентов на этот момент должны улучшиться.
- Мероприятие 15 Выбрать объект(ы) для начальной реализации плана. Для успеха перехода на КПФД в масштабах всей НПТ очень важно выбрать медицинские учреждения и районы с наиболее благоприятными условиями, чтобы обеспечить достижение успеха с самого начала реализации, на уровне отдельного объекта.
- Мероприятие 16 После того как объект для начальной реализации плана перехода выбран, провести ряд семинаров, чтобы заручиться поддержкой всего персонала.

Обеспечение препаратами:

- Мероприятие 8 Начать систематический мониторинг процесса закупок.
- Мероприятия 9–11 Подготовить описание основных этапов процедуры закупки, чтобы руководитель программы не тратил свое время на собственно осуществление закупок, а мог лишь контролировать ход процесса (см. раздел 3).

Координирующее мероприятие 17 — *Организация работы программы;*

Координирующее мероприятие 12 — *Обеспечение препаратами*

Прием КПФД по прибытии в страну и последующее распределение КПФД по объектам начальной реализации плана.

Организация работы программы:

- Мероприятие 18 Начать применение новых схем лечения. Практические аспекты перехода на КПФД при лечении как старых, так и новых пациентов на этом этапе уже проработаны, а также уже известно, как будет осуществляться переход — сразу, или же постепенно, только для лечения новых пациентов. Эти вопросы были решены на этапе принятия решений и проведения семинаров, посвященных внедрению КПФД.
- По возможности скорее, как только новые препараты придут в достаточном количестве, отозвать остающиеся запасы старых дозировочных форм, в соответствии с указаниями Мероприятия 7. Для медицинских работников в выбранном экспериментальном районе это, кроме прочего, будет еще одним подтверждением того, что с этого момента будут использоваться только КПФД.
- Мероприятия 19 и 20 Осуществлять мониторинг процесса перехода, чтобы иметь возможность внести соответствующие коррективы, перед тем как распространить этот опыт на всей территории страны.

Обеспечение препаратами:

На этом этапе осталось только оплатить счета, дальнейшая работа будет связана со страховыми требованиями и возможными претензиями по качеству препаратов.

5.3.4 Полная реализация плана

- Мероприятие 21 Перед тем как распространить реализацию плана на другие районы, где действует НПТ, следует внести необходимые коррективы в сценарий и в перечень новых объектов, где планируется реализация плана, в календарный план-график, а также в тексты руководств по применению и в систему заказа и распределения препаратов.
- Мероприятия 22–28 Дальнейшие действия по распространению перехода на КПФД в масштабах всей НПТ, с учетом вышеуказанных корректировок, фактически представляют собой повторение действий по реализации плана на экспериментальном объекте. С организационной точки зрения это будет несложно, поскольку основная часть работы уже проделана и все условия для успешного перехода на КПФД созданы.



Приложение 1 ГЛОССАРИЙ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕРМИНОВ

Термины, перечисленные ниже, определяются специально для целей данного руководства. В прочих документах, включая другие приложения к данному руководству, могут подразумеваться иные определения, так как часть материалов была опубликована несколько лет назад.

Активный фармацевтический ингредиент (АФИ): вещество или соединение, предназначенное для использования в производстве фармакологической продукции в качестве активного терапевтического соединения (ингредиента).

Биодоступность: количество и степень доступности активного ингредиента препарата, относительно исходной лекарственной формы, определяют исходя из кривой концентрация/время в системном кровообращении либо по экскреции с мочой.

Биоэквивалентность: два фармакологических продукта являются биоэквивалентными, если они имеют эквивалентные фармакологические свойства и их биодоступность (количество и степень доступности) после введения одинаковой молярной дозы сходны до такой степени, что можно ожидать практически одинакового эффекта.

Больной внелегочным туберкулезом: больной туберкулезом органов, отличных от легких, например, плевры, лимфатических узлов, брюшной полости, мочеполовой системы, кожи, суставов и костей, оболочек головного и/или спинного мозга. Диагноз ставят на основании однократного положительного результата посева диагностического материала, по результатам гистологического исследования, либо на основании клинически доказательных данных, указывающих на активный внелегочный туберкулез. Диагноз должен быть подкреплён решением лечащего врача провести полный курс противотуберкулезной химиотерапии.

NВ: пациента с наличием легочного и внелегочного туберкулеза регистрируют как больного туберкулезом легких.

Больной туберкулезом: пациент, диагноз туберкулеза у которого подтвержден микробиологически либо установлен врачом на основании клинических данных.

NВ: любой пациент, получающий противотуберкулезное лечение, должен быть зарегистрирован как больной туберкулезом.

Больной туберкулезом, прервавший лечение: пациент, лечение которого было прервано на 2 и более месяца.

Больной туберкулезом с положительным результатом бактериоскопии мокроты: у больного положительный результат не менее двух исследований мазка мокроты на КУБ (прямая микроскопия), либо положительный результат одного исследования мазка мокроты на КУБ (прямая микроскопия) при

наличии выявленных врачом рентгенологических признаков активного ТБ легких, либо положительный результат одного исследования мазка мокроты на КУБ (прямая микроскопия) при выделении культуры *M.tuberculosis*.

Больной туберкулезом с отрицательным результатом бактериоскопии мокроты: больной туберкулезом легких, не отвечающий критериям туберкулеза с положительным результатом бактериоскопии мокроты (см.). Диагностические критерии включают: не менее трех исследований мокроты с подтверждением отсутствия КУБ; рентгенологические изменения, соответствующие активному ТБ легких; отсутствие ответа на курс лечения антибиотиками широкого спектра; решение проводить полный курс лечения противотуберкулезными препаратами; положительная культура при отрицательном анализе на присутствие КУБ.

Буферный запас (иногда называемый дополнительным или резервным запасом): запас, который имеется под рукой, чтобы предотвратить проблемы, связанные с задержкой поставок или на случай резкого увеличения спроса на препарат. В принципе, буферный запас должен храниться отдельно от основного запаса, но на практике их складывают вместе.

Взаимозаменяемость: фармацевтический продукт является взаимозаменяемым, если он терапевтически эквивалентен продукту сравнения (препарату сравнения).

Временное разрешение на продажу: временное разрешение, следующее за первичным исследованием рынка, при условии полного одобрения препарата в отношении его качества, безопасности и эффективности.

Временная регистрация: см. временное разрешение на продажу.

Время ожидания: время, необходимое для завершения цикла закупки. Начинается с момента заказа препаратов и заканчивается при получении запаса препаратов, готовых к использованию. Время ожидания зависит от системы закупок, скорости доставки, наличия и надежности транспорта, а иногда и погодных условий.

Дженерики: термин «дженерики» может иметь различные толкования в зависимости от обстоятельств. Этот термин следует максимально избегать, заменяя термином «фармацевтический продукт, полученный из множества источников» (см. ниже). Дженерики могут попадать на рынок либо под утвержденными непатентованными названиями, или в виде брендов (патентованных названий). Их лекарственные формы и/или сила могут отличаться от таковых новых продуктов. Термин «дженерик» означает фармацевтический продукт, обычно взаимозаменяемый с новым продуктом, производимым без лицензии компании, выпустившей новый продукт, и поступающий на рынок после истечения срока патента или иных исключительных прав. Термин не следует путать с дженериками — названиями АФИ.

Дата окончания срока годности: наносится на упаковку препарата производителем и обозначает срок, в течение которого, при условии правильного хранения, препарат соответствует указанной спецификации. Срок годности обозначается для каждой партии путем прибавления срока хранения к дате производства.

Законченный продукт: продукт, прошедший все стадии производства, включая упаковку в контейнер и маркировку.

Зарегистрированные лекарственные препараты: фармацевтические препараты, разрешенные к продаже.

Информация о продукте: обычно включает информацию для медицинских работников и потребителей (вкладыш для пациента) в принятом в стране-экспортере виде и, если возможно, данные о продукте или описание его характеристик, одобренное соответствующими органами.

Исходный материал: любое вещество определенного качества, используемое в производстве фармацевтического продукта, за исключением упаковочных материалов.

Контроль качества: процесс, связанный с проверкой, описанием характеристик и тестированием препаратов, а также с организацией, документированием и наличием процедур принятия/отклонения, обеспечивающих проведение необходимых и относящихся к делу анализов. Контроль качества также означает, что исходные материалы, промежуточный и конечный продукт не принимают к использованию, продажам и поставкам в случае, если считается, что их качество неудовлетворительно.

Лекарственная форма: форма завершеного фармакологического продукта, например, таблетка, капсула, раствор для инъекций, настой, суппозиторий.

Лекарственный препарат: см. фармакологический продукт.

Лицензия: см. разрешение на продажу.

Лицензия на выпуск препарата: официальный документ, выданный компетентной организацией по контролю лекарственных препаратов и разрешающий выпуск его в продажу или бесплатное распределение. В нем должно быть указано наименование продукта, лекарственная форма и количественный состав (включая наполнители) на единицу дозы (используя международную номенклатуру непатентованных средств или принятые в стране непатентованные — родовые — наименования, если таковые имеются), срок и условия хранения, описание упаковки. Лицензия также должна содержать информацию для медицинских работников и потребителей (за исключением информации рекламного характера), сведения о форме отпуска препарата, название и адрес организации, которой выдана данная лицензия, и срок ее действия.

Логическая схема: логическая схема может оказаться полезной в процессе группового планирования и характеризуется набором методик и инструментов;

для ее разработки требуется группа специалистов различного профиля, наглядные пособия и представление о конкретных шагах, например, определение состава группы планирования, участников проекта, анализ проблемы, стоящих целей и стратегий, наличие элементов программы и мониторинга, а также наблюдение.

Маркировка: см. маркировка контейнера и информация о продукте.

Маркировка контейнера: вся информация, имеющаяся на любых частях контейнера, включая упаковку, например, картонные коробки.

Надлежащая практика производства (GMP — good manufacturing practice): стандарты производства для производителей фармацевтических товаров, установленные ВОЗ и правительствами многих стран. Сюда входят критерии подбора кадров, производственные мощности, материалы, процесс производства, маркировка, упаковка, контроль качества и, в большинстве случаев, проверка на стабильность продукта.

Неудача лечения: у больного сохраняется положительный результат бактериоскопии мокроты на 5-м месяце лечения или позже.

Новый больной туберкулезом: пациент, ранее не получавший лечения по поводу туберкулеза, либо принимавший противотуберкулезные препараты менее одного месяца.

Номер партии: определенная комбинация цифр и/или букв на маркировке, в отчетности, сертификатах и т.д., идентифицирующая конкретную партию препаратов.

Нормальные условия хранения: хранение в сухом, хорошо проветриваемом помещении при температуре 15-25°C или, в зависимости от климатических условий, до 30°C. Необходимо исключить посторонние запахи и иные источники загрязнения, а также интенсивное освещение.

Обеспечение качества: широкое понятие, описывающее все вопросы, которые по отдельности или в совокупности влияют на качество продукта. Это совокупность мер, принимаемых с целью обеспечения должного качества фармакологических средств.

Партия: определенное количество исходного материала, либо упакованного материала, либо продукта, произведенного в ходе единого производственного процесса или последовательности нескольких процессов таким образом, чтобы добиться его однородности.

Повторное лечение больного туберкулезом: лечение пациентов, которые ранее проходили противотуберкулезную терапию как новые случаи в течение более одного месяца, но у которых микроскопия или посева мокроты дают положительные результаты (неудачи лечения, рецидивы, возобновление лечения после перерыва).

Препарат сравнения: фармацевтический продукт, предназначенный для определения взаимозаменяемости нового препарата в клинической практике.

Препарат сравнения обычно представляет собой недавно внедренный продукт с установленными эффективностью, безопасностью и качеством. Если такой препарат отсутствует, в качестве препарата сравнения может выступать лидер продаж в этой области на рынке, при условии, что он разрешен к продаже и имеется документальное свидетельство его эффективности, безопасности и качества.

Производство: все действия, включая закупку материалов и продуктов, производство, контроль качества, выпуск, складирование, поставку готовой продукции и связанные с этим контрольные мероприятия.

Раздавливание: раздавливание таблетки или капсулы для получения гранул или взвеси в водном растворе или иной жидкости.

Разрешение на продажу: официальный документ, выданный компетентной организацией по контролю лекарственных препаратов, с целью продажи или бесплатной раздачи продукта после оценки его безопасности, эффективности и качества. В нем должно указываться наименование продукта, лекарственная форма и количественный состав (включая наполнители) на единицу дозы (используя международную номенклатуру непатентованных средств или принятые в стране непатентованные — родовые — наименования, если таковые имеются), срок и условия хранения, описание упаковки. Информация, на основании которой выдано разрешение, должна быть четко указана (например, «продукция должна соответствовать описанию, представленному в заявке, и изменениям, внесенным в ходе последующей переписки»). Необходима и информация о том, что продукция разрешена к использованию врачами и населением, о форме отпуска препарата, названии и адресе организации, которой выдано данное разрешение, и сроке его действия. После получения разрешения на продажу препарат включается в список разрешенных лекарственных средств — регистр, после чего говорят, что препарат «зарегистрирован» или «имеет регистрацию». В некоторых случаях разрешение на продажу может рассматриваться как лицензия или лицензия на производство данного продукта.

Растворение: распад частиц вещества на молекулы или ионы, гомогенно распределенные в воде или иной жидкости.

Регистр: список всех фармацевтических препаратов, разрешенных к продаже в определенной стране. Регистр поддерживает Управление по организации обеспечения лекарственными препаратами (см.) данной страны.

Регистрация: обязательная процедура оформления на государственном уровне, необходимая для выпуска фармацевтического продукта на рынок страны. См. также *разрешение на продажу*. Предпочтение отдается терминам *временное разрешение или временное разрешение на продажу*, однако в некоторых странах системы выдачи временного разрешения на продажу не существует.

Рецидив туберкулеза: больной, который ранее прошел полный курс противотуберкулезной терапии и был определен как излечившийся или прошедший полный курс лечения, но у которого затем появилось бактериовыделение (определенное при бактериоскопии или культуральном исследовании мокроты).

Сертификат на продукт: документ, содержащий информацию, приведенную в Приложении 2 данного руководства; выдается на определенный продукт компетентной организацией страны-экспортера и предназначен для использования компетентными организациями страны-импортера или, в отсутствие таковых, организацией, осуществляющей закупку лекарственных препаратов.

Сертификат образца ВОЗ: сертификат на фармацевтический продукт, определенный в Схеме сертификации качества фармацевтических продуктов, поступающих в международную торговую сеть в соответствии с требованиями ВОЗ (см. Приложение 2 и 3).

Сертификат партии: документ, содержащий приведенную в Приложении 3 данного руководства информацию; обычно выдается для каждой партии производителем, в исключительных случаях такой сертификат выдают или одобряют компетентные организации страны-экспортера, особенно в отношении вакцин, сывороток и прочих биологических материалов. Сертификат партии прилагают к любой значительной партии товаров.

Состав: состав препарата, включая характеристику исходного сырья и процесс его обработки.

Срок хранения: период времени, в течение которого лекарственный препарат при правильном хранении должен соответствовать спецификации, установленной на основании испытаний на стабильность различных партий препарата. Срок хранения используют для установления срока годности каждой партии препаратов.

Терапевтическая эквивалентность: два фармацевтических продукта являются терапевтически эквивалентными, если они эквивалентны фармацевтически и если после введения в одинаковых молярных дозах их безопасность и эффективность будут практически одинаковыми. Устанавливают исходя из биоэквивалентности, фармакодинамики препаратов, а также по результатам клинических и лабораторных исследований.

Управление по организации обеспечения лекарственными препаратами: орган, на государственном уровне решающий весь спектр вопросов, связанных с обеспечением лекарственными препаратами, включая следующие функции: разрешение на продажу новых препаратов и модификаций существующих, лабораторный контроль качества препаратов, мониторинг неблагоприятных реакций на лекарственные средства, предоставление информации о лекарственных препаратах и разъяснение необходимости их рационального использования, инспекцию и лицензирование производителей, каналов оптовой

и розничной торговли в соответствии с правилами надлежащей практики производства (GMP), мониторинг использования лекарственных средств.

Фармацевтическая эквивалентность: препараты являются фармацевтически эквивалентными, если они содержат одинаковое количество одного и того же активного ингредиента(ов) в одной лекарственной форме; если они отвечают одинаковым или сравнимым стандартам и если для них предусмотрен один путь введения. В силу использования различных наполнителей и/или отличий в процессе производства такие препараты могут не являться терапевтическими эквивалентами.

Фармацевтический продукт: любое лекарство, предназначенное для использования человеком, либо применяющееся для лечения животных, употребляемых человеком в пищу, представленное в законченной лекарственной форме либо в виде активного компонента, который может быть использован в законченной лекарственной форме. Является объектом фармацевтического законодательства как для экспортирующей, так и для импортирующей страны.

Фармацевтический продукт, полученный из множества источников (дженерик): фармацевтически эквивалентные продукты, которые, однако, могут являться или не являться терапевтически эквивалентными. Терапевтически эквивалентные фармацевтические препараты, полученные из множества источников, являются взаимозаменяемыми.

Хронический больной туберкулезом: пациент, у которого сохраняется положительный результат бактериоскопии мокроты в конце повторного курса лечения.

Приложение 2 **ОБРАЗЕЦ СЕРТИФИКАТА ВОЗ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ**

Данный сертификат соответствует рекомендуемому ВОЗ формату (Общие указания и пояснительная записка прилагаются).

№ сертификата:.....

Страна-экспортер (страна, где выдан сертификат):.....

Страна-импортер (страна, запрашивающая сертификат):.....

1. Наименование и лекарственная форма препарата:

.....
.....
.....

1.1. Наименование и количество активного ингредиента(ов)² на дозировочную единицу³.....

.....
.....
.....
.....

Полный состав препарата, включая наполнители, — см. прилагаемые пояснения⁴.

1.2 Имеет ли данный продукт лицензию на право реализации на рынке в стране-экспортере?⁵

Да/Нет (нужное впечатать)

1.3 Реализуется ли данный продукт на рынке в стране-экспортере?

Да/Нет/Неизвестно (нужное впечатать)

Если ответ на вопрос п.1.2 «Да», перейти к пункту 2А и пропустить пункт 2В;

Если ответ на вопрос п.1.2 «Нет», пропустить пункт 2А и перейти к пункту 2В⁶

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ НАЦИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ ПО БОРЬБЕ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПО ВНЕДРЕНИЮ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗАМИ

- 2А.1 Номер лицензии на продукцию⁷ и дата выпуска:
- 2А.2 Держатель лицензии на продукцию (название и адрес):
- 2А.3 Статус держателя лицензии на продукцию⁸:
а/б/с (впечатать соответствующую категорию согласно прим. 8)
- 2А.3.1 Для категорий (б) и (с) название и адрес производителя лекарственной формы:⁹
- 2А.4 Прилагается ли краткое обоснование решения сертифицирующих органов?¹⁰
Да/Нет (нужное впечатать)
- 2А.5 Является ли прилагаемая официально одобренная информация о препарате полной и соответствующей лицензии?¹¹
Да/Нет/Не предоставлено (нужное впечатать)
- 2А.6 Организация, подающая заявку на получение сертификата, если это не держатель лицензии (название и адрес)¹²:
- 2В.1 Организация, подающая заявку на получение сертификата (название и адрес):.....
.....
.....
- 2В.2 Статус организации, подающей заявку на получение сертификата⁸:
а/б/с (впечатать соответствующую категорию согласно прим. 8)
- 2В.2.1 Для категорий (б) и (с) название и адрес производителя лекарственной формы:⁹
.....
- 2В.3 Причины отсутствия разрешения на реализацию препарата на рынке: не требуется/не запрашивалось/в стадии рассмотрения/ отказано (нужное впечатать)
- 2В.4 Замечания¹³
.....

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ НАЦИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ ПО БОРЬБЕ
С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПО ВНЕДРЕНИЮ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ КОМБИНИРОВАННЫХ
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗАМИ

3. Организует ли сертифицирующий орган периодические инспекции предприятия, на котором производится данная лекарственная форма?
Да/Нет/Не применимо¹⁴ (нужное впечатать)

Если ответ “Нет” или “Не применимо”, переходите к пункту 4

3.1 Периодичность плановых инспекций (лет):

3.2 Проводились ли какие-либо инспекции у производителя данных лекарственных форм?
Да/Нет (нужное впечатать)

3.3 Соответствуют ли производственные объекты и оборудование требованиям GMP согласно рекомендациям ВОЗ?¹⁵
Да/Нет/Не применимо¹⁴ (нужное впечатать)

4. Является ли информация, предоставленная организацией, обращающейся за сертификатом, удовлетворительной для сертифицирующего органа по всем аспектам производства препарата¹⁶.
Да/Нет (нужное впечатать)

Если “Нет”, разъяснить.....
.....
.....

Адрес сертифицирующего органа:.....
.....

Телефон:.....Факс:.....

Фамилия ответственного сотрудника:.....

Подпись:.....

Печать и дата:.....

Общие указания к Приложению 2

Полные указания по заполнению данной формы, а также информация по реализации Схемы содержатся в Рекомендациях.

Приведенная форма может быть подготовлена с помощью компьютера. Формы должны предоставляться всегда в виде бумажной копии, с ответами, впечатанными машинным способом, а не вписанными от руки.

При необходимости можно приложить дополнительные листы с замечаниями и пояснениями.

Пояснительная записка к Приложению 2

1. Настоящий сертификат, составленный в соответствии с рекомендованным ВОЗ форматом, устанавливает статус фармацевтического препарата и статус организации, обращающейся за сертификатом на препарат в стране-экспортере. Сертификат выдается только на один конкретный продукт, поскольку требования к производственному процессу и объем информации, необходимой для получения согласования, могут различаться для разных лекарственных форм и дозировок.
2. По возможности следует пользоваться названиями препаратов по международной номенклатуре непатентованных средств или же названиями непатентованных средств, принятыми в стране.
3. В сертификате, или же в приложении к нему, должна быть указана формула (полный состав) лекарственной формы.
4. Предпочтительно предоставление детальной информации о количественном составе препарата, однако это зависит от договоренности с держателем лицензии на препарат.
5. Там, где это требуется, следует прилагать информацию обо всех ограничениях на продажу, распределение и назначение препаратов, указанных в лицензии.
6. Пункты 2А и 2В являются взаимоисключающими.
7. Если лицензия является временной, или же препарат пока еще не одобрен к использованию на рынке, это должно быть указано.
8. В отношении организации, реализующей продукт на рынке, указать один из следующих возможных статусов:
 - (а) является производителем лекарственной формы;
 - (б) занимается упаковкой и/или маркировкой лекарственных форм, производимых независимой компанией;
 - (с) (ни то, ни другое).
9. Эта информация может быть предоставлена только с согласия держателя лицензии на препарат или же организации, обращающейся за сертификатом в орган сертификации, если препарат не зарегистрирован. Если данный пункт не заполнен, это означает, что организация не дает согласия на предоставление такой информации.

Следует иметь в виду, что информация о предприятии, на котором производится препарат, является частью лицензии.

Если препарат начинают производить на другом предприятии, в лицензию должны быть внесены соответствующие изменения, в противном случае она недействительна.
10. Указанное относится к документам, подготовленным национальными органами сертификации; в них приводится краткое техническое обоснование решения о выдаче лицензии на препарат.

11. Указанное относится к информации о препарате, одобренной компетентными национальными органами, например, краткие характеристики препарата (КХП)
12. В этом случае требуется разрешение держателя лицензии на выдачу сертификата. Организация, обращающаяся за сертификатом, обязана предоставить такое разрешение в орган по сертификации.
13. Пожалуйста, укажите, почему организация, обращающаяся за сертификатом, отказалась от регистрации:
 - (a) (препарат был разработан исключительно для лечения заболеваний, не распространенных в стране-экспортере (в частности, тропических болезней);
 - (b) (формула препарата была переработана с целью повышения его стабильности в тропических условиях;
 - (c) (формула препарата была переработана с целью исключения наполнителей, не одобренных к использованию в фармацевтических препаратах в стране-импортере;
 - (d) (формула препарата была переработана с целью достижения нового максимального предела дозировки активного ингредиента;
 - (e) (по другим причинам, указать).
14. «Не применимо» означает, что препарат производится не в той стране, где выдают сертификат, и инспекции проводятся под эгидой страны, где осуществляется производство.
15. Требования надлежащей практики производства и контроля качества лекарственных средств, на которые даются ссылки в Сертификате, включены в тридцать второй отчет *Экспертного комитета по спецификациям для фармацевтических препаратов*, WHO Technical Report Series No.823, 1992, Annex 1. Специальные рекомендации по биологическим продуктам сформулированы *Экспертным комитетом ВОЗ по биологической стандартизации* (WHO Technical Report Series No.822, 1992, Annex 1).
16. Этот пункт нужно заполнять, если держатель лицензии или организация, обращающаяся за сертификатом, соответствует статусу (b) или (c) в соответствии с примечанием 8. Это особенно важно, если в процессе производства препарата участвуют иностранные подрядчики. В таком случае организация, обращающаяся за препаратом, должна предоставить в орган по сертификации информацию о предприятиях-подрядчиках, ответственных за каждую стадию процесса производства конечной лекарственной формы, а также об объеме и характере мероприятий контроля качества, проводимых каждым из этих предприятий.

Бланк сертификата можно найти на сайте ВОЗ/EDM по адресу:
<http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/drugregul/certification/certifscheme.shtml>

ОБРАЗЕЦ СЕРТИФИКАТА ВОЗ НА ПАРТИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Официальный сертификат на партию лекарственных препаратов/сертификат производителя¹

Данный сертификат соответствует рекомендуемому ВОЗ формату (*общие
указания и пояснительная записка прилагаются*).

1. № сертификата:
2. Название органа страны-импортера (страны, запрашивающей
сертификат):
3. Наименование препарата:
- 3.1 Дозировочная форма
- 3.2 Наименование и количество активного ингредиента(ов)² на дозировочную
единицу²:
- 3.2.1 Является ли состав продукта идентичным зарегистрированному
в стране-экспортере?
Да/Нет/Не применимо³ (нужное впечатать)

Если "Нет", приложить формулы (включая наполнители) обоих
препаратов.
4. Держатель лицензии на препарат⁴ (название и адрес):
- 4.1 Номер лицензии⁴:
- 4.2 Дата выдачи лицензии⁴:
- 4.3 Название органа, выдавшего лицензию⁴:
- 4.4 Номер сертификата^{4,5}:
- 5.1 Номер партии:
- 5.2 Дата выпуска препаратов:
- 5.3 Срок хранения (лет):

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ НАЦИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ ПО БОРЬБЕ
С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПО ВНЕДРЕНИЮ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ КОМБИНИРОВАННЫХ
ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗАМИ

- 5.4 Содержимое упаковки:
- 5.5 Характер первичной упаковки:
- 5.6 Характер вторичной упаковки/обертки:
- 5.7 Особые условия хранения:
- 5.8 Температура хранения:
6. Замечания⁶:
7. Анализ качества:
- 7.1 Какие спецификации действуют для данной лекарственной формы.
Указать стандарты фармакопеи или стандарты компании.⁷
- 7.1.1 Если препарат зарегистрирован в стране-экспортере, приняты ли
указанные стандарты компании⁷ органом по сертификации?
Да/Нет (нужное впечатать)
- 7.2 Соответствует ли партия всем пунктам вышеуказанных спецификаций?
Да/Нет (нужное впечатать)
- 7.3 Приложить сертификат анализа⁸
- Настоящим подтверждается, что вышеуказанные заявления верны.
Результаты анализов и пробы, на которых анализы были произведены,
будут предоставлены по запросу органов по сертификации как
страны-экспортера, так и страны-импортера.
- Фамилия и адрес ответственного сотрудника:
- Телефон: Факс:
- Подпись ответственного сотрудника:
- Печать и дата:

Общие указания

Полные указания по заполнению данной формы, а также информация по реализации Схемы содержатся в Рекомендациях.

Приведенная форма может быть подготовлена с помощью компьютера. Формы должны предоставляться всегда в виде бумажной копии, с ответами, впечатанными машинным способом, а не вписанными от руки.

При необходимости можно приложить дополнительные листы с замечаниями и пояснениями.

Пояснительная записка к Приложению 3

Сертификация отдельных партий фармацевтических препаратов осуществляется компетентными органами страны-экспортера лишь в исключительных случаях. Кроме того, в основном она применяется к таким препаратам, как вакцины, сыворотки и биологические препараты. В случае остальных препаратов ответственность за обеспечение сертификатов на партии лекарственных препаратов несет держатель лицензии в стране-экспортере. Передачей сертификатов в компетентные органы страны-импортера целесообразно заниматься организации, осуществляющей импорт препаратов в страну.

Любые запросы и претензии, касающиеся сертификатов на партии препаратов, следует направлять в компетентные органы страны-экспортера. Копии следует направлять держателю лицензии.

1. Ненужное вычеркнуть.
2. По возможности следует использовать названия препаратов по международной номенклатуре непатентованных средств или же названия непатентованных средств, принятые в стране.
3. «Не применимо» означает, что данный препарат не зарегистрирован в стране-экспортере.
4. Все пункты после п.4 относятся к лицензии на препарат или же к сертификату на лекарственный препарат, выданному в стране-экспортере.
5. Указанное относится к сертификату на лекарственный препарат, составленному согласно рекомендациям ВОЗ.
6. Указать любые особые условия хранения, требуемые для поставляемого препарата.
7. Для каждого из параметров в спецификациях указываются значения, считающиеся допустимыми для выпуска партии на момент регистрации препарата.
8. Указать и разъяснить причины любых отклонений от спецификаций. Сертификаты выпуска партии, выданные государственными органами на конкретные биологические препараты, предоставляют дополнительную информацию о том, что выпуск данной партии был разрешен, однако не обязательно содержат результаты анализов. Результаты анализов приводятся в сертификате анализов, подготовленном производителем.

Бланк сертификата можно найти на сайте ВОЗ/EDM по адресу:
<http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/drugregul/certification/certifscheme.shtml>

Приложение 4

ПРИМЕР БЛАНКА ЗАКАЗА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Введите количество больных, зарегистрированных за три предыдущих месяца (из квартального отчета по выявленным больным ТБ).

Примечание: во всех нижеприведенных расчетах принято, что прием препаратов происходит 28 раз в месяц по ежедневной схеме и 12 раз в месяц по прерывистой схеме лечения (3 раза в неделю). Стандартный диапазон веса тела пациентов: 37-54 кг (один прием — 3 таблетки/день).

Примечание: Q — количество

Препарат	Категория I 2RHZE/4(RH) ₃			Категория II 2SRHZE/1RHZE/5(RH) ₃ E3		Категория III 2RHZE/4(RH) ₃		Всего препаратов на один квартал Q ₄ = (Q ₁ + Q ₂ + Q ₃)	
	Число больных	Коэффициент	Всего таблеток (Q1)	Число больных	Коэффициент	Всего таблеток (Q2)	Число больных		Коэффициент
R150 мг/Н75 мг/Z400 мг/E275 мг (КПФД)		x 168 =			x 252 =				
R150 мг/Н75 мг/Z400 мг (КПФД)							x 168 =		
R60 мг/Н30 мг/Z150 мг (КПФД)							x 168 =		
R150 мг/Н150 мг (КПФД)									
R150 мг/Н75 мг (КПФД)*		x 336 =			x 420 =		x 336 =		
R60 мг/Н30 мг (КПФД)*							x 336 =		
R60 мг/Н60 мг (КПФД)									
E400 мг (КПФД)*					x 280 =				
S750 мг (флаконы)					x 56 =				
Вода для инъекций (флаконы)					x 56 =				

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ НАЦИОНАЛЬНЫХ ПРОГРАММ ПО БОРЬБЕ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПО ВНЕДРЕНИЮ И ИСПОЛЬЗОВАНИЮ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗАМИ

Препарат	Потребность в препарате на квартал (Q_4 из предыдущего бланка)	Резервные препараты $Q_5 (=Q_4)$	Существующие запасы препаратов Q_6	Всего заказываемых препаратов $TQ = (Q_4 + Q_5) - Q_6$
R150 мг/Н75 мг/З400 мг/Е275 мг (КПФД)				
R150 мг/Н75 мг/З400 мг (КПФД)				
R60 мг/Н30 мг/З150 мг (КПФД)				
R150 мг/Н150 мг (КПФД)				
R150 мг/Н75 мг(КПФД)*				
R60 мг/ Н30 мг (КПФД)*				
R60 мг/ Н60 мг (КПФД)				
E400 мг (КПФД)*				
S750 мг (флаконы)				
Вода для инъекций (флаконы)				
Шприцы/Иглы				

* Эти лекарственные формы предназначены для ежедневного приема. Если в вашей программе в фазе продолжения лечения используют ежедневную схему, необходимо пользоваться коэффициентами для ежедневной схемы, а не для прерывистой. Коэффициент означает общее количество таблеток, необходимое для прохождения полного курса лечения одним пациентом.

Примечание: для лечения больных с побочными реакциями следует иметь запас рифампицина, изониазида и пирразинамида в виде монокомпонентных препаратов.

Дата:

Фамилия и подпись ответственного сотрудника:

Приложение 5

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ДЕЙСТВИЙ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ПОТРЕБНОСТИ В ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТАХ НА ОСНОВАНИИ ИНФОРМАЦИИ ОБ ИХ ПОТРЕБЛЕНИИ

В основе этого метода лежит использование информации о потреблении препаратов. Надежность метода зависит от наличия правильно организованной и надежной системы поставок при условии относительно непрерывного поступления препаратов и четкого функционирования всех звеньев цепочки поставок. При этом следует иметь в виду, что данные о потреблении препаратов не всегда определяются их правильным назначением и применением. Метод предусматривает составление списка противотуберкулезных препаратов на базе точной регистрационной информации о потреблении препаратов за прошедший период. При этом необходимо учесть периоды, когда требуемый препарат отсутствовал на складе, и число выявленных, но не получавших лечения больных ТБ. Ниже приведена процедура определения количественной потребности в противотуберкулезных препаратах с использованием данного метода:

1. Составить список ПТП, количественную потребность в которых требуется определить.
2. Определить временной период, данные за который будут анализироваться. Если планируется закупать/заказывать препараты на срок 12 месяцев, то следует проанализировать данные о потреблении препаратов за 12 месяцев.
3. Внести данные о потреблении каждого препарата, включая общее количество, использованное в ходе анализируемого периода, количество дней, когда требуемый препарат отсутствовал на складе, и среднее время ожидания по нескольким последним закупкам.
4. Рассчитать величину среднего потребления препаратов за месяц — это основной параметр в расчетной формуле, поэтому он должен быть максимально точным.
5. Рассчитать объем резервного/буферного запаса по каждому препарату.
6. Рассчитать количество каждого препарата в следующем цикле закупки.
7. Скорректировать с учетом ожидаемых изменений уровня потребления.
8. Скорректировать с учетом потерь.
9. Записать количество препаратов, имеющихся на складе на данный момент.
10. Записать количество препаратов, которые уже заказаны, но еще не прибыли.

11. Объединить данные децентрализованных расчетов, т.е. расчетов по отдельным лечебным учреждениям или пунктам хранения препаратов.
12. Оценить затраты по каждому препарату и суммарные затраты.
13. Сравнить суммарные затраты с бюджетом и внести коррективы.

Формула для расчета:

среднее потребление препаратов за месяц, с учетом продолжительности отсутствия данного препарата (C_A) = $C_T \div [R_M - (D_{OS} \div 30,4)]$

размер резервного/буферного запаса (B_S) = $C_A \times L_T$

количество заказываемых препаратов (Q_o) = $C_A \times (L_T + P_P) + S_s - (S_1 + S_o)$,

где:

C_A — Среднее потребление препаратов за месяц, с учетом периода отсутствия данного препарата;

C_T — Общее потребление препарата за анализируемый период, в базовых единицах, например, таблетках;

D_{OS} — Количество дней, когда данный препарат отсутствовал на складе;

L_T — Среднее время ожидания продукции в месяцах;

P_P — Продолжительность периода закупки (на какой срок будут закупать препараты — в месяцах);

Q_o — Количество заказываемых препаратов в базовых единицах, до внесения корректировок на случай потерь или изменений в программе;

R_M — Продолжительность анализируемого периода в месяцах (число месяцев, данные за которые анализируются для составления прогнозной оценки);

S_o — Количество заказанных, но еще не полученных препаратов, в базовых единицах;

S_1 — Количество препаратов, фактически имеющихся на складе, в базовых единицах;

S_s — Необходимый буферный запас/резерв;

30,4 — Среднее число дней в месяце.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Quick JD, Rankin JR, Laing RO, O'Connor RW, Hogerzeil HV, Dukes MN, Garnett A (eds.). *Managing Drug Supply*, 2nd ed. West Hartford, Kumarian Press; 1997.

Operational principles for good pharmaceutical procurement. Interagency guidelines. World Health Organization, United Nations Children's Fund, United Nations Population Fund, World Bank, Geneva, World Health Organization, 1999 (document WHO/EDM/PAR/99.5). Опубликовано по адресу:
<http://www.who.int/medicines/library/par/who-edm-par-99-5/who-edm-par-99-5.htm>

Improving drug management to control tuberculosis. *The Manager*, 2002;10 (4). (MSH management quarterly).

Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. Geneva, World Health Organization (должны быть опубликованы к концу 2002 г.).

Framework for effective tuberculosis control. Geneva, World Health Organization, Tuberculosis Programme, 1994 (документ WHO/TB/94.179)

An expanded framework for effective tuberculosis control. Geneva, World Health Organization, 2002 (документ WHO/CDS/TB/2002.297)

Tuberculosis handbook. Geneva, World Health Organization, Tuberculosis Programme, 1998.

Blomberg B. et al. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 2001, 79(1):61-68.

Fixed-dose combination tablets for the treatment of tuberculosis. Report of an informal meeting, Geneva, 27 April 1999. Geneva, World Health Organization, Communicable Diseases, 1999 (документ WHO/CDS/CPD/TB/99.267).

Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multi-source (generic) products. A manual for a drug regulatory authority. Geneva, World Health Organization, 1998 (Regulatory Support Series, No.5; документ WHO/DMP/RGS/98.5). Опубликован по адресу:
<http://www.who.int/medicines/organization/qsm/activities/drugregul/certification/certifscheme.shtml>

WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirty-second Report. *Good manufacturing practices for pharmaceutical products.* Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, No.823). Стр. 14-79.

Rieder HL. *Interventions for tuberculosis control and elimination.* Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD), 2002.



Просьба об отзывах

Это поможет нам помочь вам.

Мы очень дорожим мнением наших читателей и просим присылать Ваши отзывы о содержании, форме представления и полезности предлагаемой информации. Таким образом мы сможем учесть ваши пожелания при подготовке следующего издания рекомендаций.

Комментарии.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Имя, фамилия.....
.....

Адрес.....
.....

Пожалуйста, отделите эту страницу и отправьте по адресу:

Tuberculosis Strategy and Operations (TBS)
Stop TB Department
Communicable Diseases Cluster
World Health Organization
20 Appia Avenue
CH-1211 Geneva 27
Switzerland
Fax: +41 22 791 4268
E-mail: tuberculosis@who.int

© Всемирная организация здравоохранения, 2002

Все права защищены

Все использованные обозначения и способ представления материала в данной публикации не означают выражения мнения Всемирной организации здравоохранения в отношении правового статуса отдельных стран, территорий, городов или районов либо их властей, равно как и обозначения их границ и пределов. Штриховые линии на картах обозначают приблизительные границы, по которым окончательное согласие могло быть полностью не достигнуто.

Упоминание отдельных компаний или продукции некоторых производителей не означает, что эта продукция одобрена или рекомендована Всемирной организацией здравоохранения в предпочтение другой, не упомянутой здесь, продукции аналогичного свойства. Допустимы ошибки и погрешности, названия патентованных препаратов могут сокращаться до начальных заглавных букв.

Всемирная организация здравоохранения не гарантирует, что информация, содержащаяся в данной публикации, является полной и правильной и не несет ответственности за ее использование.



Сценарий перехода на схему 4-КПФД/2-КПФД

Действия по двум направлениям (организация работы программы и обеспечение препаратами) ведутся параллельно, до выполнения координирующих мероприятий									
Фаза	Организация работы программы			Обеспечение препаратами					
	Мероприятие	Подмероприятие 1	Подмероприятие 2	Подмероприятие 3	Мероприятие	Подмероприятие 1	Подмероприятие 2		
Фаза принятия решений	1	Рассмотрение / возможности внедрения 4–КПФД/2-КПФД	Рассчитать и сравнить затраты на лечение одного пациента		1	Установить, какие дозировочные формы применяются в рамках программы на данный момент: схемы лечения / препараты с одним ингредиентом / КФД	Установить, какие дозировочные формы применяются в частных лечебных учреждениях	Совместно с УЛП проверить, какие препараты зарегистрированы в стране на данный момент	
	2	Выбрать форму упаковки: блистеры или отдельные таблетки	Оценить целесообразность, на основании существующей практики	Сравнить эффективность и затраты на хранение и распределение на всех уровнях	Узнать мнение сотрудников программы, их предложения				
	3	Установить (новые) схемы лечения, названия препаратов и форм дозировки: форма, цвет, размер, блистер/отд. таб.	Как будут вводиться новые схемы лечения: для всех пациентов сразу, или постепенно и только для новых пациентов	Проконсультироваться с сотрудниками программы, узнать их мнение, предложения					
	4	Оценить количество и стоимость следующего заказа, с учетом буферного запаса	Оценить затраты на проведение семинаров и печать новых руководств и бланков	Проинформировать и проконсультироваться с гос. организациями и внешними донорами	Распределить средства от гос. организаций / внешних доноров на закупку и внедрение новых препаратов				
Коорд. мер. 5	Принять решение о переходе на 4-КПФД/2-КПФД (или отказе от такого перехода)								
Подготовка	6	Проверить и скорректировать существующие процедуры хранения, распределения и мониторинга, в т.ч. процедуру заказа препаратов	Проконсультироваться и проверить совместно с управлениями по снабжению медицинскими препаратами (УСП) и другими государственными организациями		2	Определить величину текущего запаса препаратов + кол-во пациентов на всех уровнях программы	Определить размер буферного запаса на всех уровнях программы		
	7	Составить план отзыва излишних препаратов, возможного перераспределения или утилизации	Выделить дополнительные складские площади для отзыванных препаратов	Проконсультироваться и проверить совместно с управлениями по снабжению медицинскими препаратами (УСП) и другими государственными организациями		3	Рассчитать объем и стоимость первого заказа КПФД		
	8	Отпечатать (новые) руководства, канцпринадлежности д/заказа и распредел.	Выделить финансовые средства для печати руководств		4	Установить стандарты и методы контроля качества, т.е. особые требования качества для рифампицина, стандарты качества на сырье			
	9	Проинформировать все стороны о внедрении 4-КПФД/2-КПФД и новых /пересмотренных процедур заказа, хранения, распределения и мониторинга препаратов	Организовать обучение и семинары для сотрудников НПТ на всех уровнях по новым процедурам мониторинга и заказа, а также стратегии DOTS с применением 4-КПФД / 2-КПФД FDCs + changes in drug monitoring and ordering system	Выделить средства на проведение обучения и семинаров	Проинформировать УЛП о новых дозировочных формах, которые необходимы с настоящего момента	5	Определить спецификации по упаковке и маркировке		
	10	Рассчитать, когда закончится текущий запас препаратов при сущ. темпах потребления	Определить время ожидания при процедуре закупки	Определить возможную дату поступления первой партии 4-КФД		6	Определить методы закупок (международные или местные конкурентные заявки, прямые закупки, пожертвование)	Проконсультироваться и проверить совместно с УСП и другими государственными организациями	Обеспечить финансирование (пожертвования) закупок препаратов, транспорта (междунар.), страховок, контроля качества и тамож.очистки
	11	Рассчитать потребность в препаратах с одним ингредиентом для лечения пациентов с побочными реакциями							
Ко-орд. мер. 12	Составить календарный график и план перехода, включая даты поступления препаратов, подготовительных семинаров для персонала, дату начала DOTS с применением КПФД				Ко-орд. мер. 7	Составить календарный график, в т.ч. сроки “плавающего” тендера, открытия тендера, финансирования, контрактные сроки поставок, производства, обеспечения качества, отгрузок, поставок и платежей			
Начальная реализация	13 131	Определить административные критерии начала применения КПФД. Например: наличие соответствующего контроля, обученного персонала, функционирующей лаборатории, надежной системы регистрации и т.д. etc.			8	Начать систематический мониторинг процесса закупок			
	14	Определить критерии и сроки проведения оценки успешности новых схем. Например: улучшилось соблюдение пациентами схем лечения, снизилась рабочая нагрузка			9	Плавающий тендер / размещение заказа	Проверить требования по ввозу и таможенной очистке, провести своевременные проверки	Проконсультироваться и проверить совместно с УСП и другими государственными организациями	
	15	Выбрать экспериментальный объект(ы), возможно, два: один в городе, другой в сельской местности. Примечание: Объект должен удовлетворять стандартным критериям и иметь хорошие показатели			10	Провести процедуры ОК после выпуска с завода	Проверить соответствие требованиям УЛП	Оценить затраты на ОК и выделить средства	
	16	Провести семинары, посвященные внедрению КПФД			11	Проверить количество и содержимое упаковки по прибытии препаратов	Выявить отклонения, известить поставщика, страхового агента, проверяющие органы	Провести анализ качества по прибытии (если требуется)	
	Ко-орд. мер. 17	Получить и принять на хранение КФД для экспериментальных объектов			Ко-орд. мер. 12	Получить и принять на хранение новые препараты на центральном уровне и распределить их по экспериментальным объектам			
18	Начать лечение по схемам 4-КПФД / 2-КПФД FDCs	Отозвать старые препараты, оставив небольшой запас для случаев с побочными реакциями на КПФД		13	Оплатить счета	Заявить о наличии поврежденных препаратов (если таковые имеются)			
19	Осуществлять мониторинг успешности перехода. Узнать и отметить мнение персонала и пациентов. Например: число излеченных случаев — завершение лечения — соблюдение пациентами схем лечения — мнение пациентов — побочные эффекты								
20	По завершении перехода составить отчет об успешности внедрения КПФД								
Полная реализация	21	По результатам на экспериментальных объектах скорректировать план, календарный график перехода, тексты руководств, программы семинаров, процедуры заказа и распределения препаратов			14	Распределить новые препараты в соответствии с планом (скорректированным) и календарным графиком			
	22	Провести семинары по внедрению КПФД в соответствии с календарным графиком				Получить и провести перераспределение старых препаратов в соответствии с планом			
	23	Распределить новые препараты и принять их на хранение на соответствующих уровнях программы							
	24	Отозвать старые препараты, оставив небольшой запас для случаев с побочными реакциями на КПФД							
	25	Начать лечение по схемам 4-КПФД / 2-КПФД							
	26	Осуществлять мониторинг успешности перехода. Узнать и отметить мнение персонала и пациентов.							
	27	По завершении перехода составить отчет об успешности внедрения КПФД на соответствующих уровнях							
	2S	Составить окончательный отчет по внедрению КПФД для включения в годовой отчет, опубликовать его.							



**Stop TB Department
Communicable Diseases Programme
and
Essential Drugs and Medicines Policy Department
Health Technology and Pharmaceuticals**

**WORLD HEALTH ORGANIZATION
20, avenue Appia
CH-1211 Geneva 27
SWITZERLAND**

**Telephone 41 22 791 2708
Facsimile 41 22 791 4268**