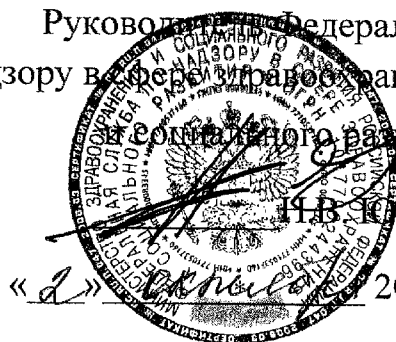


«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель Федеральной  
службы по надзору в сфере здравоохранения  
и социального развития

Н.В. Фургель

2008 г.



## МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ДОСТОВЕРНОСТИ ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННОЙ СВЯЗИ «НЕБЛАГОПРИЯТНАЯ ПОБОЧНАЯ РЕАКЦИЯ–ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО»

(классификация и методы)

Методические рекомендации разработаны:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития: к.ф.н. М.Ю. Хубиева

ФГУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н.Мешалкина»: Е.Н. Юргель

Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств ФГУ «НЦ ЭСМП» Росздравнадзора: д.м.н., проф., член-корр. РАМН В.К. Лепехин, д.м.н., проф. Е.А. Ушкалова, к.м.н., доцент А.В. Астахова, к.ф.н. А.М. Власов

## 1. Введение

1.1 Одной из задач службы контроля безопасности лекарств (фармаконадзор) является оценка и систематизация поступающих сообщений о неблагоприятных побочных реакций (НПР) согласно определенным рабочим процедурам – инструкциям.

1.2 Определение степени достоверности (СД) причинно-следственной связи (ПСС) неблагоприятной побочной реакции с лекарственным средством (ЛС) необходимо для решения вопроса о силе и качестве «сигнала» о НПР и является чрезвычайно важным этапом оценки сообщений о НПР. В принятии решений о применении санкций к зарегистрированному лекарственному средству в первую очередь учитываются те реакции, которые классифицируются как «определенные» (что бывает относительно редко) и «вероятные», а такие категории, как «возможные», «сомнительные», как правило, исключаются. В случае рассмотрения новых препаратов может учитываться и категория «возможная», поскольку в этой ситуации на первый план выходит то, что наблюдаемая НПР является новой.

Степень достоверности взаимосвязи лекарства с возникшей неблагоприятной побочной реакцией должна приниматься во внимание и при подготовке научных публикаций, и особенно таких, в которых даются какие-либо рекомендации по ограничению или запрещению применения лекарственного препарата.

Оценка степени достоверности важна в работе по обмену информацией между специалистами и организациями, имеющими отношение к фармаконадзору: Национальные центры по контролю безопасности лекарств; фармацевтические кампании; ВОЗ; Европейское медицинское агентство и др.

1.3 Методические рекомендации предназначены для врачей, провизоров и других медицинских работников, а также для региональных центров мониторинга безопасности лекарств, территориальных управлений

Росздравнадзора, органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации, и других организация, занимающихся вопросами безопасности лекарственных средств.

1.4 В основе методов определения степени достоверности взаимосвязи «Лекарство - НПР» лежит ориентация на получение информации о:

- *временной связи «лекарство-НПР», включая реакции на отмену и повторное назначение препарата;*
- *возможности объяснить появление НПР с фармакологической точки зрения (концентрация в крови; предшествующие сведения о препарате и др.);*
- *присутствию характерных клинических и диагностических критериев.*

1.5 Методические подходы в определении степеней достоверности ПСС «лекарство–НПР» можно подразделить на следующие группы:

- *субъективная оценка экспертом (экспертами);*
- *стандартизованная оценка с применением вопросников и алгоритмов;*
- *оценка, сочетающая первые два положения;*
- *этиологические и диагностические критерии оценки СД.*

Оценка специалистом каждого поступающего сообщения о подозреваемой НПР присутствует всегда, но нередко она является единственной. Очевидно, что результат этой оценки в значительной степени субъективен и зависит от опыта и знаний эксперта. Субъективность в суждениях можно уменьшить, если в экспертизе принимают участие разные специалисты врач, фармаколог, фитотерапевт, судебный медэксперт, эпидемиолог и т.д.

Накопление информации, которая формировалась на основании качественной оценки сообщений о НПР, способствует углублению и расширению знаний о препарате. Например, систематическое изучение серии хорошо документированных случаев-сообщений помогло выявить взаимосвязь

поражений печени с применением нитрофурантоина и кетоконазола, гемолитической анемии с номифензином.

Практическая значимость определения степени достоверности взаимосвязи возникшего осложнения с приемом препарата объясняет популярность его применения на практике даже при условии несовершенства методических подходов.

1.6 Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств рекомендует региональным центрам при подготовке сообщений, направляемых в Федеральный центр для оценки степени достоверности взаимосвязи «лекарство- НПР» использовать классификацию ВОЗ и шкалу Наранжо.

## **2. Определения степени достоверности причинно-следственной связи (ПСС) «лекарство–НПР»**

2.1 Для оценки степени достоверности рекомендуется использовать классификацию и критерии, разработанные ВОЗ. Согласно этой классификации выделяют 6 степеней достоверности связи «лекарство–НПР» (табл. 1).

Таблица 1

### ***Классификация степеней достоверности причинно-следственной связи «лекарство–НПР»***

|                            |   |
|----------------------------|---|
| <b><i>Определенная</i></b> | Клинические проявления НПР, нарушения лабораторных показателей возникают в период приема препарата, не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов. Проявления НПР регрессируют после отмены лекарства и возникают вновь при повторном назначении препарата |
| <b><i>Вероятная</i></b>    | Клинические проявления НПР, нарушения лабораторных показателей связаны по времени с приемом лекарства, вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам, и которые регрессируют с отменой препарата. Ответная реакция на повторное назначение препарата неизвестна.       |

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <b><i>Возможная</i></b>          | Клинические проявления НПР, изменения лабораторных показателей связаны по времени с приемом препарата, но их можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств и влиянием химических соединений. Информация о реакции на отмену лекарства неясная. |
| <b><i>Сомнительная</i></b>       | Клинические проявления НПР, изменения лабораторных показателей возникают при отсутствии четкой временной связи с приемом лекарства; присутствуют другие факторы (лекарства, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения.                    |
| <b><i>Условная</i></b>           | Клинические проявления НПР, нарушения лабораторных показателей, отнесенные к НПР, трудно оценивать. Необходимы дополнительные данные для оценки, или же эти данные в настоящее время анализируются.   |
| <b><i>Неклассифицируемая</i></b> | Сообщения о подозреваемой НПР нельзя оценить, так как нет достаточной информации, или же она противоречива.   |

2.2 При определении степени достоверности взаимосвязи «лекарство-НПР» используются вопросники, ориентированные на получение конкретных ответов, которые оцениваются количественно в баллах. Определенное число баллов соответствует определенной степени достоверности.

Рекомендуется проводить определение степени достоверности причинно-следственной связи «лекарство-НПР» с помощью алгоритма Наранжо (табл. 2).

**Алгоритм Наранжо для оценки причинно-следственной связи  
«НПР-лекарство»**

| Вопросы |  | Да | Нет | Неизвестно |
|---------|--|----|-----|------------|
| 1.      | Были ли ранее достоверные сообщения об этой НПР?   | +1 | 0   | 0          |
| 2.      | НПР возникла после введения (приема) подозреваемого лекарства?   | +2 | -1  | 0          |
| 3.      | Улучшилось ли состояние больного (проявления НПР) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота? | +1 | 0   | 0          |
| 4.      | Возобновилась ли НПР после повторного введения препарата?  | +2 | -1  | 0          |
| 5.      | Есть ли еще причины (кроме подозреваемого лекарства), которые могли вызвать НПР?   | -1 | +2  | 0          |
| 6.      | Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?                          | +1 | 0   | 0          |
| 7.      | Была ли НПР более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения?   | +1 | 0   | 0          |
| 8.      | Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при прежних его приемах?                                  | +1 | 0   | 0          |
| 9.      | Была ли НПР подтверждена объективно?   | +1 | 0   | 0          |
| 10.     | Отмечалось ли повторение НПР после назначения плацебо?   | -1 | +1  | 0          |

Категории степеней достоверности взаимосвязи «НПР лекарство» по шкале Наранжо в результате ответов на 10 вопросов определяются как:

- определенная ..... 9 и более баллов
- вероятная ..... 5-8 баллов
- возможная ..... 1-4 балла
- сомнительная ..... 0 и менее баллов

2.2.1 Оценка степени достоверности причинно-следственной связи НПР с лекарственным препаратом, при которой учитываются результаты ответов на пять вопросов с их бальной оценкой (Франция и Испания) (табл. 4).

Таблица 4

*Определение СД ПСС с помощью алгоритма Karch F.E., Lasagna L.*

| Стандартные вопросы                                      | Стандартные ответы                                    | Баллы |
|--|---|-------|
| Связь НПР с временем приема препарата                    | Присутствует  | 2     |
|  | Присутствует, но не четко выражена                    | 1     |
|  | Нет информации  | 0     |
|  | Не присутствует                                       | -1    |
| Предшествующая информация                                | Хорошо известная НПР                                  | 2     |
|  | Имелись отдельные сообщения о НПР                     | 1     |
|  | Ничего не известно                                    | 0     |
|  | Существует информация, свидетельствующая против связи | -1    |
| Результат отмены препарата                               | Регресс симптомов НПР                                 | 2     |
|  | НПР персистирует                                      | -2    |
|  | Препарат не отменяли, улучшение НПР                   | 1     |
|  | Нет информации  | 0     |
|  | Невозможно оценить, так как НПР необратима            | 0     |
|  | Регресс НПР (подозрение на развитие толерантности)    | 1     |
| Результат повторного назначения подозреваемого препарата | Возобновление НПР                                     | 3     |
|  | Отрицательный ответ                                   | -1    |
|  | Нет информации  | 0     |
|  | Нет возможности оценить из-за необратимости НПР       | 0     |
| Альтернативные причины возникновения НПР                 | Имеются четкие  | -3    |
|  | Имеются слабые  | -1    |
|  | Нет информации  | 0     |
|  | Нет альтернативных причин:                            | 1     |
|  | – каких-либо факторов, например, заболеваний          | 1     |
| – доказательств, например, уровень препарата в крови     | 1   |       |



Категорию СД ПСС определяют по суммарному числу баллов:

- маловероятная ..... 0 и менее баллов
- условная ..... 1-3 балла
- возможная ..... 4-5 баллов
- вероятная ..... 6-7 баллов
- определенная ..... 8 и более баллов

2.3 В результате разнообразия НПР, могут возникнуть трудности в определении степени достоверности причинно-следственной связи «НПР лекарство» при использовании алгоритма Наранжо. В связи с этим, допускается применение других методов определения степени достоверности.

2.3.1 В странах Европейского Союза используется упрощенная классификация, именуемая «система АВО», при которой выделяют только три степени достоверности взаимосвязи лекарства и препарата (табл. 3).

Таблица 3

***Классификации и определение степени достоверности ПСС  
«лекарство–НПР»,  
используемые в странах ЕС***

- 
- A** Сообщения содержат достаточные доказательства причинно-следственной связи для того, чтобы считать ее правдоподобной и вероятной.

---

  - B** Сообщения содержат достаточно информации, чтобы признать возможность причинно-следственной связи, то есть она не невозможна и не невероятна, хотя эта связь может быть даже сомнительной, например, из-за недостаточности доказательств или наличия других объяснений, отсутствия данных.

---

  - O** Сообщения, в которых причинно-следственная связь по каким-либо причинам не подлежит оценке (противоречивые данные или их отсутствие и др.).
- 

Несмотря на имеющиеся различия в классификациях, используемых в Национальных центрах по контролю безопасности лекарств, ВОЗ и странах ЕС,

процедуры в определении степени достоверности в значительной степени сходны.

2.3.2 Предложенная Venichou модель-схема определения взаимосвязи лекарства с возникшей побочной реакцией, основанна на учете этиологических и диагностических признаков. Речь идет о постановке диагноза – «заболевание, вызванное препаратом». В этой схеме-модели присутствуют:

- *постановка диагноза предполагаемого заболевания лекарственного происхождения (например, поражение печени);*
- *клинические проявления этого заболевания;*
- *степень тяжести;*
- *этиология (возможные причины его появления);*
- *доказательства причастности лекарства;*
- *учет хронологического фактора;*
- *меры коррекции «заболевания, вызванного препаратом», лечение.*

2.4 Значимость стандартизованных критериев при оценке степени достоверности может варьировать в зависимости от различных типов НПР, и поэтому сходные ответы на один и тот же вопрос в разных случаях неравнозначны. Например, глухота, вызванная ацетилсалициловой кислотой, обычно носит транзиторный характер, а вызванная антибиотиками аминогликозидного ряда – необратима.

Совпадение НПР со временем приема препарата имеет значение при рассмотрении реакций гиперчувствительности немедленного типа, но этот показатель не столь важен в случае возникновения отсроченных НПР. В связи с этим оценка каждого отдельного сообщения с целью определения степени достоверности по-прежнему во многом зависит от опыта и знаний эксперта.

К недостаткам стандартизированных подходов можно отнести то, что, они малоэффективны при выявлении взаимосвязи НПР с новым оригинальным

препаратом, так как отрицательный ответ на вопрос «является ли наблюдаемая НПР известной и были ли ранее сообщения о таких реакциях» сразу снижает значимость такого методического подхода.

Определение степени достоверности взаимосвязи «лекарство–НПР», проводимое по этиологическому и диагностическому признакам, при котором выстраивается модель «заболевание, вызванное препаратом», тоже не может быть применима ко всем случаям НПР. Но, несмотря на указанные недостатки, данный метод оценки сообщений о НПР может быть практически значим.

### 3 Термины и определения

**3.1 Фармаконадзор** (*pharmacovigilance*) – совокупность мероприятий, связанных с научными исследованиями и деятельностью, направленными на выявление, оценку и понимание возможных негативных последствий медицинского применения лекарственных препаратов, предупреждение их возникновения и защиту пациентов.

**3.2 Неблагоприятная побочная реакция** (*adverse reaction*) – любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает при использовании лекарственного препарата в рекомендуемых дозах, и при которой доказана причинно-следственная связь с лекарственным средством.

**3.3 Неблагоприятное побочное явление** (*adverse event*) – любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, возникающее во время лечения препаратом и не обязательно имеющее с ним причинно-следственную связь. Оно может только совпадать по времени с приемом препарата.

**3.4 Серьезная неблагоприятная побочная реакция** (*serious adverse reaction*) – любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, приведшая к:

- смерти,

- состоянию, представляющему угрозу для жизни,
- состоянию, требующему срочной госпитализации или ее продления,
- инвалидности или значительной и стойкой нетрудоспособности,
- развитию врожденных аномалий
- другим клинически значимым событиям (medically important or medically significant condition)

**3.5 Непредвиденная побочная реакция** (*unexpected adverse reaction*) - НПР, не включенная в инструкцию по медицинскому применению препарата в РФ.

**3.6 Верификация** (*verification*) – процедуры, выполняемые с целью подтверждения того, что данные, представленные в конечном отчете, соответствовали оригинальным наблюдениям. Проверка может касаться медицинских записей, сообщений о НПР, компьютерных распечаток, статистических анализов и таблиц.

**3.7 Определение причинно-следственной связи «ЛЕКАРСТВО-НПР»** – проведение дифференциального диагноза с целью получения доказательств причастности конкретного препарата к возникшим у больного осложнениям, связанным с фармакотерапией.

**3.8 Сигнал** – информация о возможной причинно-следственной связи между побочным явлением и лекарством, о которой ранее не было ничего известно или сведения были недостаточными. Для формирования сигнала обычно необходимо более одного сообщения с аналогичной информацией. При этом учитывается серьезность события и качество информации. «Сигнал» - это несколько сообщений с однотипными описаниями сходных клинических проявлений и условий возникновения НПР. В исключительных случаях одно сообщение можно считать сигналом, если имеются четкие доказательства причинно-следственной связи (например, положительная реакция на повторное назначение препарата)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астахова А.В., Лепяхин В.К., Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств, Москва, 2004 г., 200 стр.
2. Брайцева Е.В., Дис. «Совершенствование мониторинга неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства». Москва, 2001 г, 150стр.
3. Осложнения фармакотерапии. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств. Т. I / Под ред. Д.В. Рейхарта, Литтерра 2007, с.256
4. Кукес В. Г. Нежелательные эффекты лекарственных средств. М., 2006.
5. Benichou C. Ed. Adverse drug reactions. A practical guide to diagnosis and management. Chichester: John Wiley & Sons, 1994.
6. Edwards I.R., Lindquist M., Wiholm B.E., et al. Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. *Lancet*, 1990: 336: 156-8.
7. Girard M., Testing the methods of assessment for adverse drug reactions. *Adv. Drug React. At Pois. Rev.* 1984; 4: 237-44.
8. Inmann W.H.W., Monitoring for drug safety. 2nd ed. Lancaster: MTP Press. 1986.
9. Jones J.K., Approaches to evaluating causation of suspected drug reactions. In: Strom B.L., Velo G. Ed. *Drug Epidemiology and Postmarketing Surveillance*. New York. Plenum Press. 1992: 103-13.
10. Johnson J.M., Reasonable possibility: causality and postmarketing surveillance. *Drug. Inf. J.*, 1992; 26: 553-8.
11. Karch F.E., Lasagna L., Towards the operational identification of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1977. 21: 247-54.
12. Kramer M.S., Leventhal J.M., Hutchinson T.A., et al. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description and instructions for use. *JAMA*, 1979. 242: 623-31.
13. Lake-Bakaar G., Scheuer P.J., Sherlock S., Hepatic reactions associated with ketoconazole in the United Kingdom. *BMJ*, 1987. 294: 419-2259.
14. Lanctat K.L., Naranjo C.A., Comparison of the Bayesian approach and a simple algorithm for assessment of adverse drug events. *Clin Pharmacol. Ther.*, 1995; 58: 692-8.
15. Meyboom R.H.B., Hekster Y.A., Egberts A.C.G., et al. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf.*, 1997; 17:374-89.
16. Meyboom R.H.B., Royer R.R., Causality assessment in the European Community. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 1992; 1: 87-97.
17. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1981; 30: 239-45.
18. Ronald D. Mann, Elizabeth B. Andrews, *Pharmacovigilance/* Wiley; 2 edition, 2007, p. 702.

19. Salama A., Muelier Eckhardt C., The role of metabolitespecific antibodies in nomifensindependent immune hemolytic anemia. *N. Engl. J. Med.*, 1985; 313: 469-74.
20. Stricker B.H.C., Blok A.P.R., Claas F.H.J., et al. Hepatic injury associated with the use of nitrofurans: a clinico-pathological study of 52 reported cases. *Hepatology*, 1988; 8: 559-606.
21. Stricker B.H.C., Blok A.P.R., Claas F.H.J., et al. Ketoconazole hepatic injury. *J. Hepatol.*, 1986; 3: 399-406.
22. Venulet J., Berneker G.C., Ciucci A.G. (Eds), Assessing causes of adverse drug reactions. Academic Press, London, 1982.
23. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden. 14<sup>th</sup> Annual meeting of Participating National Centres, Barcelona, September 30 - October 1, 1991.