

Памятная записка оценки достоверности причинно-следственной связи для индивидуального отчета по безопасности

Этот документ предназначен для составления перечня соответствующих критериев, для определения качества при оценке причинно-следственной связи между нежелательным явлением (НЯ) и подозреваемым лекарственным средством или комбинацией подозреваемых лекарственных средств. **Медицинское заключение должно всегда применяться в распределении конечной причинно-следственной категории к "НЯ-подозреваемого препарата" или пары "НЯ-подозреваемой комбинации препаратов"**.

Как правило, следующие моменты должны быть приняты во внимание во время оценки НЯ-подозреваемого препарата или пары "НЯ-подозреваемой комбинации препаратов":

Памятная записка оценки достоверности причинно-следственной связи – положения для учета критериев Брэдфорда Хилла ⁽¹⁾			
Критерий	Вопросы	Ответы	
		Да	Нет
1. Степень сходства	Есть ли статистическая связь между контактом с источником заражения (воздействием) и НЯ, как сообщалось в литературе или наблюдалось ли в ВБГ или других клинических испытаниях?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Систематичность	Наблюдается ли последовательность во всех исследованиях той же самой пары НЯ, подвергающейся воздействию? Наблюдаем ли мы подобный эффект в значении воспроизведения источника заражения?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Специфичность	Существуют ли подгруппы у населения, которое подвергается воздействию (географическому, этническому, возрастному, тяжести заболевания, генетических вариантов и т.д.), которые более склонны к развитию НЯ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Темпоральность	Является ли момент времени в пользу причинной связи, в случае характера события (анафилаксии или твердой злокачественной опухоли)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Биологический градиент	Существует ли зависимость "доза-реакция"?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Вероятность, механизм действия	Существует ли потенциал биологического механизма, который может объяснить наблюдаемую пару НЯ, подвергающуюся воздействию?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Последовательность	Если предположить, что предварительное знание о наблюдаемом заболевании (т.е. НЯ) является правильным, есть ли наблюдение в соответствии с этим знанием (например, симптоматические лабораторные данные)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Аналогия	Существует ли знание подобных опытов в сопоставимых установках/популяции или с аналогичным активным веществом, продуктом с таким же механизмом действия или комбинации аналогичных препаратов?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Эксперимент (Отмена препарата и его повторное назначение)	Существует ли пробная отмена препарата, т.е. посредством отмены или снижения дозы подозреваемого продукта(ов), при которой симптомы были уменьшены? И / или пробное возобновление применения препарата (не является возможным при любых обстоятельствах), т.е. путем восстановления подозреваемого продукта (ов) или полной дозы, при котором симптомы снова появляются?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ИНТЕРПРЕТАЦИЯ	Отвечая «да» на один или нескольких из этих вопросов, вы предоставляете доказательства в пользу причинной связи между воздействием и НЯ. Наличие противоречивых факторов следует также тщательно оценивать, отвечая на вопросы (например окружающая среда, медицинская история, сопутствующее лечение, или семейная история). Кроме того, качество данных, доступных для такой оценки также должны быть приняты во внимание (например, контролируемые результаты КТ, публикации из научных журналов, постмаркетинговых докладов или исследований на животных).		

Метод подсчета приведены ниже позволяет распределению причинной категории к "НЯ-подозреваемого препарата" или "НЯ-подозреваемой комбинацией препаратов". Большинство

"вопросов" уже должны иметь ответ, если вы ранее использовали метод Брэдфорда Хилла, но это еще один способ для нахождения решения причинной связи. **Оценка Наранхо должна быть использована только в качестве руководства; медицинское заключение следует всегда применять в распределении конечной категории причинности.**

Памятная записка оценки достоверности причинно-следственной связи – шкала вероятности побочных эффектов Наранхо ⁽²⁾			
Вопросы	Ответы		
	Да	Нет	Неизвестно
1. Существуют ли предыдущие заключительные отчеты по этой реакции?	+1	0	0
2. Появилось ли НЯ после того, как подозреваемые препараты/сочетание подозреваемых препаратов были назначены?	+2	-1	0
3. Исчезло ли НЯ, когда препарат/сочетание препаратов был (о) прекращено или был введен специфический антагонист?	+1	0	0
4. Появилось ли снова НЯ, когда препарат/сочетание было назначено повторно?	+2	-1	0
5. Существуют ли альтернативные причины (кроме подозреваемого препарата (ов)), которые самостоятельно могли вызвать НЯ?	-1	+2	0
6. Появилось ли НЯ при приеме плацебо?	-1	+1	0
7. Был ли подозреваемый препарат (ы) обнаружен в крови (или других жидкостях) в концентрации, которая являлась токсичной?	+1	0	0
8. Было ли НЯ более серьезным, когда доза была увеличена или менее серьезным при уменьшении дозы?	+1	0	0
9. Имел ли пациент аналогичное НЯ к тем же или похожим препаратам в любом предыдущем воздействии?	+1	0	0
10. Было ли НЯ подтверждено объективным доказательством (например, симптоматическими лабораторными данными, оценкой специалиста)?	+1	0	0
Общий балл:	≥1	0 [Я отметил (а) все как 'не известны']	≤0 [Я отметил (а) ≥1 да/нет]
Соответствующая категория причинности ВБГ (для информации)	<u>Связанный</u>	Связанный по умолчанию в отсутствие достаточной информации для полной оценки случая	<u>Не связанный</u>
ИНТЕРПРЕТАЦИЯ	Получая балл ≥1, рациональная причинная связь между воздействием и НЯ является минимально возможной. Толкованию и определенному выводу о причинно-следственной связи следует принимать во внимание наличие факторов риска / конфаундеров и качество данных, используемых, для того, чтобы ответить на вопросы. Счет Наранхо не должен быть единственным критерием при принятии окончательного решения о причинной связи; медицинское заключение должно всегда преобладать.		

В целях обработки и отчетности, может быть подготовлен письменный комментарий по оценке причинно-следственной связи между подозреваемым препаратом (ами) и наблюдаемыми НЯ (возможно, на основе ответов на вопросники Брэдфорд Хилл или Наранхо). Кроме того, должен быть выбран один из следующих категорий причинности:

Причинная связь ВБГ между побочным эффектом и подозреваемым (и) препаратом (ами)		
Категория ВБГ	Главные характеристики	Оценка Наранхо (для информации)
Имеющая отношение	<p>Существует рациональная возможность того, что НЯ может быть связано с препаратом (ами). Элементы в пользу разумной причинно-следственной связи включают в себя:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Благоприятную временную связь, • Положительную пробную отмену препарата и / или повторное назначение препарата • Вероятный фармакологический / биологический механизм действия (будь то доказанный или потенциальный), • Предыдущее знание аналогичной реакции с препаратом (ами), или • Никакую другую очевидную причину (например, предыдущее заболевание, или другие препараты). 	≥1
Не имеющая отношение неполная информация	<p>Существует недостаточно информации, чтобы оценить причинно-следственную связь между НЯ и воздействием. Консервативно, НЯ следует рассматривать в качестве связанного с препаратом (ами) до тех пор, пока надлежащая оценка не является возможной (т.е. при последующих действиях).</p>	0 [Я отметил (а) все как 'неизвестно']
Не связанный	<p>Не существует никакой рациональной возможности, что НЯ связано с препаратом (ами). Это означает, то, что существует вероятная альтернативная причина НЯ, который лучше объясняет частоту НЯ или сильно искажает причинную связь между препаратом (ами) и НЯ.</p>	≤0 [Я отметила ≥1 да/нет]

Библиография

⁽¹⁾Брэдфорд Хилл А., *Окружающая среда и болезни: ассоциация или причинно-следственная связь? Труды Королевского общества медицины*, 58 (1965): 295-300.

⁽²⁾ Наранхо К, Бусто Б, Суллуерс Эм, Сандор П, Руиз И, Робертс И, и др. *Способ оценки вероятности побочных реакций Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239–45.