



ПАМЯТКА

Цель: Настоящая *Памятка* служит в качестве руководства по стандартной систематической оценке причинно-следственных связей серьезных побочных реакций после иммунизации (включая групповые реакции). Памятка предназначена для использования на национальном и высшем региональном уровнях.

Обзор процесса оценки причинно-следственных связей ПРПИ

По *всем* случаям ПРПИ необходимо подтвердить диагноз, провести классификацию, анализ, сопоставление и сохранение имеющихся данных. Серьезные случаи подлежат отбору с учетом их приоритетности для проведения оценки причинно-следственных связей с вакцинацией. Многие случаи ПРПИ, в том числе, серьезные, могут носить случайный характер, другие же могут иметь подтвержденную причинно-следственную связь с примененной вакциной (например, вакциноассоциированный паралитический полиомиелит – ВАПП)

Оценка причинно-следственных связей заключается в систематическом анализе данных о случае ПРПИ с целью установления связи между клиническим событием и примененной вакциной (вакцинами).

Оценка причинно-следственных связей – важный элемент мониторинга ПРПИ, способствующий укреплению уверенности в программе иммунизации. Вопрос заключается в том, является ли применение вакцины причиной побочной реакции и есть ли необходимость в принятии каких-либо мер в связи с обнаружением ПРПИ.

Выяснение причинно-следственных связей необходимо для

1. выяснения проблем, требующих срочного вмешательства или расследования;
2. выявления проблем, связанных с ошибками программного характера или с применением конкретных партий вакцины;
3. определения признаков ПРПИ для последующего наблюдения и исследования;
4. оценки распространенности серьезных случаев ПРПИ;
5. сравнения случаев ПРПИ, характерных для различных вакцин;
6. подтверждения данных о ПРПИ перед выдачей лицензий.

Результаты оценки причинно-следственных связей помогают повысить информированность медицинских работников о рисках, связанных с применением вакцин. Вместе с данными о пользе вакцинации, эти сведения формируют основу для проведения информационно-просветительной работы среди родителей и лиц, подлежащих вакцинации.

Качество оценки причинно-следственных связей зависит от (1) качества представляемых отчетов (извещений) о ПРПИ и от эффективности системы представления извещений, а также от (2) качественных характеристик процесса проведения оценки. Недостатки в проведении оценки могут привести к неверным заключениям, и, в конечном счете, к недоверию в отношении эффективности национальной программы иммунизации.

Сравнение оценки причинно-следственных связей ПРПИ, связанных с применением вакцин и лекарственных средств.

Во многих случаях системы мониторинга ориентированы одновременно на оценку безопасности и вакцин, и лекарственных препаратов, однако между ними имеются большие отличия в подходах к оценке причинно-следственных связей ПРПИ.

- **Вакцины** предназначены для здоровых людей и, чаще всего, для наиболее уязвимых категорий населения (напр., новорожденных). Они характеризуются избирательным действием, сложным составом (как биологические продукты), не только фармакологическим, но и иммунологическим действием, и способны вызывать заболевания, против которых они предназначены (напр., ВАПП). Вакцины обладают коротким периодом непосредственного действия, но продолжительной ответной реакцией. Даже "незначительные" побочные реакции имеют большое значение, поскольку они указывают на ошибки программного характера.
- **Лекарственные средства** предназначены для больных людей (чаще всего, взрослых), обладают менее избирательным действием, имеют различные дозировки вплоть до отмены препарата и характеризуются, в основном, фармакологическим и более продолжительным действием. Лекарственные средства являются химическими веществами. Имеется большое количество препаратов со сходными характеристиками и обширным перечнем побочных эффектов, причем, незначительные побочные реакции редко имеют очень важное значение.

Оценка причинно-следственных связей ПРПИ вакцин требует иного подхода по сравнению с лекарственными средствами

Текущий анализ и отбор данных по ПРПИ

Все данные о случаях ПРПИ подлежат отбору с учетом их важности и последующему анализу с участием подготовленных специалистов программы иммунизации, которые должны определить последующий порядок действий (наблюдение, прямое вмешательство, включение в базу данных, анализ, проведение оценки причинно-следственных связей и пр.)

Необходимо провести анализ ПРПИ на предмет подтверждения диагноза и установления временной связи с проведенной вакцинацией, а также для их классификации на основе стандартных национальных определений случаев ПРПИ¹

¹ Стандартные определения случаев некоторых ПРПИ приведены на сайте Брайтонского Сотрудничества www.brightoncollaboration.org. Рекомендуется использовать эти определения, особенно, в отношении серьезных случаев ПРПИ, требующих проведения стандартных систематических оценок причинно-следственных связей.

Систематическая оценка причинно-следственных связей

Все **серьезные случаи ПРПИ и сигналы**, перечисленные ниже, подлежат систематической оценке причинно-следственных связей (см. *Проверочный лист, Раздел C, стр. 2*).

Серьезные случаи ПРПИ¹:

- 1) Принятое ВОЗ стандартное определение побочных реакций лекарственных средств и вакцин: ПРПИ - это "... любое неблагоприятное медицинское последствие, ведущее к смерти, госпитализации или продлению сроков госпитализации, постоянной или значительной утрате трудоспособности, а также к угрозе жизни пациента".
- 2) К ПРПИ также относятся побочные реакции, требующие оценки причинно-следственных связей:
 - ПРПИ, которые могут быть вызваны процедурной ошибкой, (напр., **групповая реакция**² в форме бактериальных абсцессов).
 - Серьезные **ПРПИ неясной этиологии**, проявившиеся в течение 30 дней после вакцинации, но не указанные в инструкции, прилагаемой к вакцине.
 - События, связанные с вакцинацией и являющиеся предметом озабоченности для родителей и общества в целом.

Сигнал: уведомление о возможной причинно-следственной связи между ПРПИ и вакциной; не установленная ранее и недостаточно задокументированная причинно-следственная связь.

Принятые ВОЗ категории причинно-следственных связей³

Для определения категории по степени вероятности используйте ступенчатый подход (См. *Проверочный лист, Раздел C, стр. 2*).

Наиболее вероятно/определенно: клиническое событие, которое имело очевидную временную связь с применением вакцины и не могло быть вызвано сопутствующим заболеванием или приемом другого лекарственного средства.

Вероятно: клиническое событие, которое имело возможную временную связь с введением вакцины и не могло быть вызвано сопутствующим заболеванием или приемом другого лекарственного средства или химической субстанции.

Возможно: клиническое событие, которое имело возможную временную связь с введением вакцины и могло быть вызвано сопутствующим заболеванием или приемом другого лекарственного средства или химической субстанции.

Маловероятно: клиническое событие, имевшее маловероятную возможность временной связи с введением вакцины, но, возможно, было вызвано сопутствующим заболеванием или приемом другого лекарственного средства или химической субстанции.

Отсутствие связи: клиническое событие, которое не имело временной связи с введением вакцины и могло быть вызвано сопутствующим заболеванием или приемом другого лекарственного средства или химической субстанции.

Не подлежит классификации: клиническое событие, в отношении которого имеется недостаточно информации для выяснения его причины и проведения оценки.

¹ Термин "серьезное осложнение" не является синонимом термина "тяжелое осложнение".

² Под "групповой реакцией" подразумевается наличие двух или более ПРПИ, имеющих связь по времени, месту и/или виду вакцины.

³ Приводится по рекомендованному ВОЗ перечню категорий, который представлен на сайте www.who/umc.org/index2.html

⁴ Определенная взаимосвязь наблюдается очень редко, например, в отношении ВАПП и асептического менингита в связи с применением вакцины против свинки при условии выделения вакцинного штамма.

Справочный лист

А. Подготовительная работа

- Разработать централизованную систему подтверждения диагноза, анализа, классификации, сопоставления и сохранения поступающих данных о ПРПИ.
- Учредить национальный (технический) комитет, обеспечить его независимость, широту и глубину технической экспертизы для качественной оценки причинно-следственных связей ПРПИ. Оказывать поддержку комитету в его работе.
- Принять стандартные определения случаев ПРПИ (использовать термины, предложенные Брайтонским Сотрудничеством, или соответствующие национальные определения). Определить понятие сигнала для целей реализации программы.
- Определить рутинную процедуру выявления ПРПИ и соответствующие критерии для систематического анализа причинно-следственных связей членами технического комитета.
- Определить периодичность проведения совещаний для систематической оценки причинно-следственных связей и поводы для проведения внеочередных совещаний.
- Разработать порядок действий в соответствии с рекомендациями, разработанными на основе систематического анализа причинно-следственных связей.

В. Получение и обработка уведомлений на региональном и национальном уровнях.

- Предварительный анализ ПРПИ:** подтверждение диагноза, определение временной связи между клиническим событием и вакцинацией, определение того, насколько событие соответствует критериям стандартной систематической оценки причинно-следственных связей (см. Систематическая оценка причинно-следственных связей, стр.1); классификация, сопоставление, сохранение и анализ данных.
- В отношении случаев, подлежащих стандартной систематической оценке причинно-следственных связей, необходимо проверить достоверность полученной информации и своевременно получить дополнительные данные. Подготовить материалы для анализа, обеспечив анонимность представленной в них информации.

С. Проведение стандартной систематической оценки причинно-следственных связей, используя ступенчатый подход.

- 1. Проверить обоснование причины уведомления: диагноз, степень серьезности диагноза.
- 2. Провести оценку сопутствующих факторов
 - 2.1 Связано ли клиническое событие с вакциной? (*последовательность фактов, выраженность ассоциации*)
 - 2.2 Насколько часто встречается данная побочная реакция? Очень часто (>1/10); часто (>1/100); нечасто (>1/1 000); редко (>1/10 000); очень редко (<1/10 000), или ранее данная ПРПИ не встречалась.
 - 2.3 Встречается ли подобное клиническое событие при других заболеваниях? (*Указать связь*).
 - 2.4 Можно ли данное клиническое событие объяснить биологическими свойствами вакцины? (*Биологическая вероятность*).
 - 2.5 Насколько очевиден временной интервал между событием и применением вакцины? (*Временная связь*).
 - 2.6 Отмечались ли ранее у пациента подобные симптомы?
 - 2.7 Применялись ли лекарственные средства до или в период вакцинации?
 - 2.8 Отмечались ли отклонения в состоянии здоровья пациента до или в период вакцинации?
 - 2.9 Имели ли место другие факторы, которые могли послужить причиной клинического события?
- 3. Определить категорию причинно-следственной связи в соответствии с критериями ВОЗ (см. стр. 1).
 - 3.1 Имеются ли ранее полученные сведения о связи клинического события с данной вакциной?
 - 3.2 Зарегистрировано ли данное клиническое событие впервые?
 - 3.3 Достаточно ли информация для вынесения окончательного заключения?
 - 3.4 Насколько целесообразно проведение повторной оценки после получения дополнительных данных?
 - 3.5 Учитывая ответы на вопросы Раздела С, к какой категории причинно-следственных связей относится данный случай? (Заключение выносится не по балльной системе).
- 4. Подготовить резюме рассмотрения случая.
- 5. Принять меры в соответствии с рекомендациями, полученными в результате анализа.
- 6. Рассмотреть вопрос о включении данного случая в учебные программы.
- 7. Сообщить результаты персоналу программы иммунизации, руководителям национальных органов здравоохранения и т.д.

Д. Процедура систематической оценки причинно-следственных связей групповых ПРПИ

- Сформулировать определение групповой ПРПИ, убедиться, насколько случаи соответствуют этому определению.
- Провести системный анализ причинно-следственных связей в соответствии с пп. 1-7 Раздела С, включая принятие необходимых мер.
- Определить, насколько предполагается увеличение, уменьшение подобных случаев, были ли подобные случаи выявлены ранее.

Оценка причинно-следственных связей серьезных ПРПИ



Трудности и ошибки при проведении оценки причинно-следственных связей

1. Оценка не проводится или проводится бессистемно, несвоевременно, неквалифицированно.
2. Информация в отчетах о ПРПИ недостаточна для проведения оценки причинно-следственных связей.
3. Недостаточен опыт и/или степень независимости технического комитета для проведения объективной и заслуживающей доверия оценки.
4. Отсутствие анализа ПРПИ на основе результатов оценки мешает своевременно выявлять групповые ПРПИ и ошибки в проведении программы иммунизации.
5. Недостатки в сообщении результатов оценок всем заинтересованным сторонам, недостаточное внимание форме подачи информации и недооценка этнокультурных особенностей.

Подобные ошибки подрывают доверие программе иммунизации и снижают уверенность в безопасности вакцин.

Советы

1. Обеспечьте своевременное изучение случаев ПРПИ с учетом всей имеющейся информации. *При необходимости следует немедленно ("по свежим следам") запрашивать недостающие данные.*
2. Обеспечьте своевременное распределение случаев ПРПИ с учетом их приоритетности и направление уведомлений о них для оценки причинно-следственных связей.
3. Для обеспечения объективности и достоверности оценки и анализа необходимо участие квалифицированного персонала.
4. Предпринимайте конкретные действия в соответствии с результатами оценки причинно-следственных связей ПРПИ, это поможет повысить безопасность и доверие к программе иммунизации.
5. Постоянная связь со всеми заинтересованными сторонами и средствами массовой информации о целях и результатах оценки совершенно необходима для повышения уровня информированности в обществе о безопасности вакцинации.

ВОЗ оказывает содействие в проведении оценок причинно-следственных связей ПРПИ через Департамент иммунизации, вакцин и биологических препаратов. Дополнительную информацию по вопросам надзора за ПРПИ, исследований, менеджмента и оценки причинно-следственных связей ПРПИ можно получить на сайте www.who.int/immunization_safety/en/

Департамент иммунизации, вакцин и биологических препаратов
Всемирная организация здравоохранения
20 Avenue Appia, CH-1211 Geneva 27, Switzerland
Fax: +41 22 791 4210