УДК 658.62.018.012

Старченко М. Г. [2], Підпружников Ю. В.[1], Шестопал О. А.[2]

[1] *Національний фармацевтичний університет*

[2] *ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»*

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Одним із найважливіших етапів розробки нового лікарського засобу є клінічні дослідження. Отримання достовірних даних, забезпечення безпеки учасників досліджень, проведення випробування відповідно до сучасних міжнародних вимог є важливими аспектами якості клінічних випробувань.

Авторами розглянуто взаємозв'язок доказової медицини та клінічних досліджень, проаналізовано роль та значення контролю якості проведення клінічних досліджень для забезпечення безпеки та прав учасників досліджень, отримання достовірних даних на засадах доказової медицини. Описано роль та значення контролю якості проведення клінічних досліджень для всебічного менеджменту якості (TQM) фармацевтичної компанії. Представлено опис кінцевих цілей забезпечення якості клінічних досліджень, ролі контролю якості клінічних досліджень для державної системи охорони здоров'я, фармацевтичної компанії та споживачів. Розроблено схеми взаємозв'язку менеджменту якості підприємства та контролю якості клінічних досліджень; кінцевих цілей забезпечення якості клінічних досліджень; ролі контролю якості клінічних досліджень в системі охорони здоров'я. З'ясовано, що при якісних клінічних дослідженнях виконуються найважливіші цілі TQM (користь для суспільства, задоволеність споживачів, якість робіт та продукції і комерційний успіх) завдяки створенню якісних, безпечних та ефективних лікарських засобів. Зроблено висновок, що якісні клінічні дослідження надають можливість зменшити термін реєстрації лікарського засобу, прискорити його появу на фармацевтичному ринку та покращити фінансово-економічну діяльність підприємства.

Ключові слова: забезпечення якості, контроль якості, клінічні дослідження, Належна клінічна практика, всебічний менеджмент якості, доказова медицина.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Сьогодні у фармацевтичному секторі України відбувається гармонізація законодавчої та нормативної бази з відповідними директивами та нормами Європейського Союзу. Перш, ніж готовий лікарський засіб може бути виготовлений і розміщений на ринку, він має бути належним чином розроблений, досліджений та зареєстрований.

Клінічні дослідження є найбільш відповідальним і важливим етапом вивчення нового лікарського засобу. Саме на їхніх результатах ґрунтується ухвалення рішення про доцільність і перспективність застосування лікарського препарату в медичній практиці. Тому отримання достовірних даних, забезпечення безпеки учасників досліджень, проведення їх відповідно до сучасних міжнародних вимог є важливим аспектом якості клінічних випробувань.

Забезпечення якості клінічних випробувань є комплексом заходів, що обумовлюють відповідність проведених випробувань вимогам Належної клінічної практики (ICH GCP), заснованих на нормах професійної етики, стандартних операційних процедурах і звітності.

Саме тому нині важливим є вивчення ролі контролю якості проведення клінічних досліджень у забезпеченні якості та всебічному менеджменті якості фармацевтичної компанії, у державній системі охорони здоров'я та для споживачів фармацевтичної продукції.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

За останні роки значенню забезпечення якості при розробці та випробуваннях лікарських засобів присвячено чимало публікацій як щодо систем якості та належних практик, так і в га-

© Старченко М. Г., Підпружников Ю. В., Шестопал О. А., 2009

лузі клінічних досліджень та концепції доказової медицини [1–4, 9, 10].

Діючі вимоги Настанови «Лікарські засоби. Належна клінічна практика», Гармонізованої міжнародної Настанови ICH GCP, Порядку проведення клінічних досліджень лікарських засобів та інших нормативно-регуляторних документів свідчать, що спонсор клінічного дослідження є відповідальним за впровадження та функціонування систем контролю та забезпечення якості проведення клінічних досліджень лікарського засобу. Контроль якості клінічних досліджень повинен проводитися спонсором або уповноваженими ним особами на всіх етапах клінічних випробувань, для гарантії, що дані надійні та отримані коректним чином [5, 6].

Важливість якісних клінічних досліджень в сучасних умовах і пильну увагу до них з боку ВООЗ та фармацевтичних компаній світу доводить той факт, що ВООЗ присвятила 14-й розділ Handbook for Good Clinical Research Practice забезпеченню якості клінічних досліджень. Згідно з ним, повинна виконуватись система процедур, які гарантують якість кожного аспекту дослідження. 14-й принцип Handbook for Good Clinical Research Practice описує вимогу до розробки та виконання процедур з метою контролю, гарантії та поліпшення якості даних, якості та ефективності процесів і дій, пов'язаних із проведенням та результатами клінічних досліджень [7].

Зазначене вище свідчить про актуальність контролю якості та забезпечення (гарантії) якості клінічних випробувань лікарських засобів та відповідальність за ці процеси компанії-спонсора клінічних досліджень.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Незважаючи на стрімке підвищення значення контролю якості та забезпечення якості у сфері розробки та виробництва лікарських засобів, основна увага найчастіше приділяється якісній фармацевтичній розробці та виробництву лікарських засобів, які відповідають показникам та критеріям якості. Але фармацевтично якісний лікарський засіб має бути з якісно підтвердженими фармакологічними та токсикологічними даними. Саме тому при розробці безпечних та ефективних лікарських засобів компанії мають приділяти належну увагу контролю якості проведення клінічних досліджень, достовірності отриманих даних на засадах доказової медицини. Особливо це стосується вітчизняних компаній, зусилля яких спрямовані на вироблення продукції високої якості, позиції лідерства та позитивного іміджу на внутрішньому ринку, вихід на фармацевтичні ринки Європи.

Для вирішення цієї проблеми авторами описано роль та значення контролю якості проведення клінічних досліджень для всебічного менеджменту якості (TQM) фармацевтичної компанії, кінцеві цілі забезпечення якості клінічних досліджень, роль контролю якості клінічних досліджень для державної системи охорони здоров'я, фармацевтичної компанії та споживачів. Досліджено кінцеві цілі забезпечення якості клінічних досліджень, взаємозв'язок менеджменту якості підприємства та контролю якості клінічних досліджень.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою цієї статті є розгляд взаємозв'язку доказової медицини та клінічних досліджень; аналіз ролі та значення контролю якості проведення клінічних досліджень; дослідження контролю якості проведення клінічних досліджень у всебічному менеджменті якості (TQM) фармацевтичної компанії; опис кінцевих цілей забезпечення якості клінічних досліджень; дослідження та представлення ролі контролю якості клінічних досліджень у державній системі охорони здоров'я, для фармацевтичної компанії та споживачів.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Останнім часом роль контролю якості проведення клінічних досліджень лікарських засобів значно зросла у зв'язку із впровадженням у практичну охорону здоров'я принципів доказової медицини (evidence-based medicine). Цей розділ медицини, заснований на доказах, передбачає пошук, порівняння, узагальнення та широке поширення отриманих доказів для використання в інтересах пацієнтів. Принципи доказової медицини дозволяють розробляти найбільш ефективні, безпечні та економічні сучасні терапевтичні стратегії, які можуть бути реалізовані на державному, регіональному, популяційному, субпопуляційному та індивідуальному рівнях, сприяючи вибору оптимального варіанта в кожному конкретному клінічному випадку.

Незважаючи на широке застосування доказової медицини та використання її принципів у різних галузях медичної науки, один з її напрямків — аналіз результатів клінічних досліджень. Клінічні рекомендації, які засновані на доказовій медицині, є сучасними джерелами, що постійно оновлюються та містять важливу інформацію для лікаря-практика з профілактики, діагностики та лікування захворювань. Під

час їхнього складання використовують єдині критерії для присвоєння рівнів вірогідності. Вірогідність умовно поділяють на 4 рівні: A, B, C та D:

- A (висока вірогідність) — ґрунтується на висновках систематичних оглядів рандомізованих контрольованих випробувань;
- B (помірна вірогідність) — ґрунтується на результатах, щонайменше, одного незалежного рандомізованого контрольованого клінічного випробування;
- C (обмежена вірогідність) — ґрунтується на результатах, щонайменше, одного клінічного випробування, що не задовольняє критеріям якості, наприклад, без рандомізації;
- D (невизначена вірогідність) — твердження ґрунтується на думці експертів, клінічні дослідження відсутні.

Таким чином, головним напрямом доказової медицини є прийняття конкретних клінічних рішень для лікування пацієнта на основі суворо доведених наукових даних, які можуть бути отримані під час добре спланованих, контрольованих клінічних досліджень.

Термін «якість» означає міру здатності продукту, процесу, або послуги, що задовольняють заявлені або ті, які маються на увазі, потреби. Високоякісний продукт задовольняє такі потреби. За визначенням ВООЗ, у контексті клінічного випробування якість може відноситись до даних

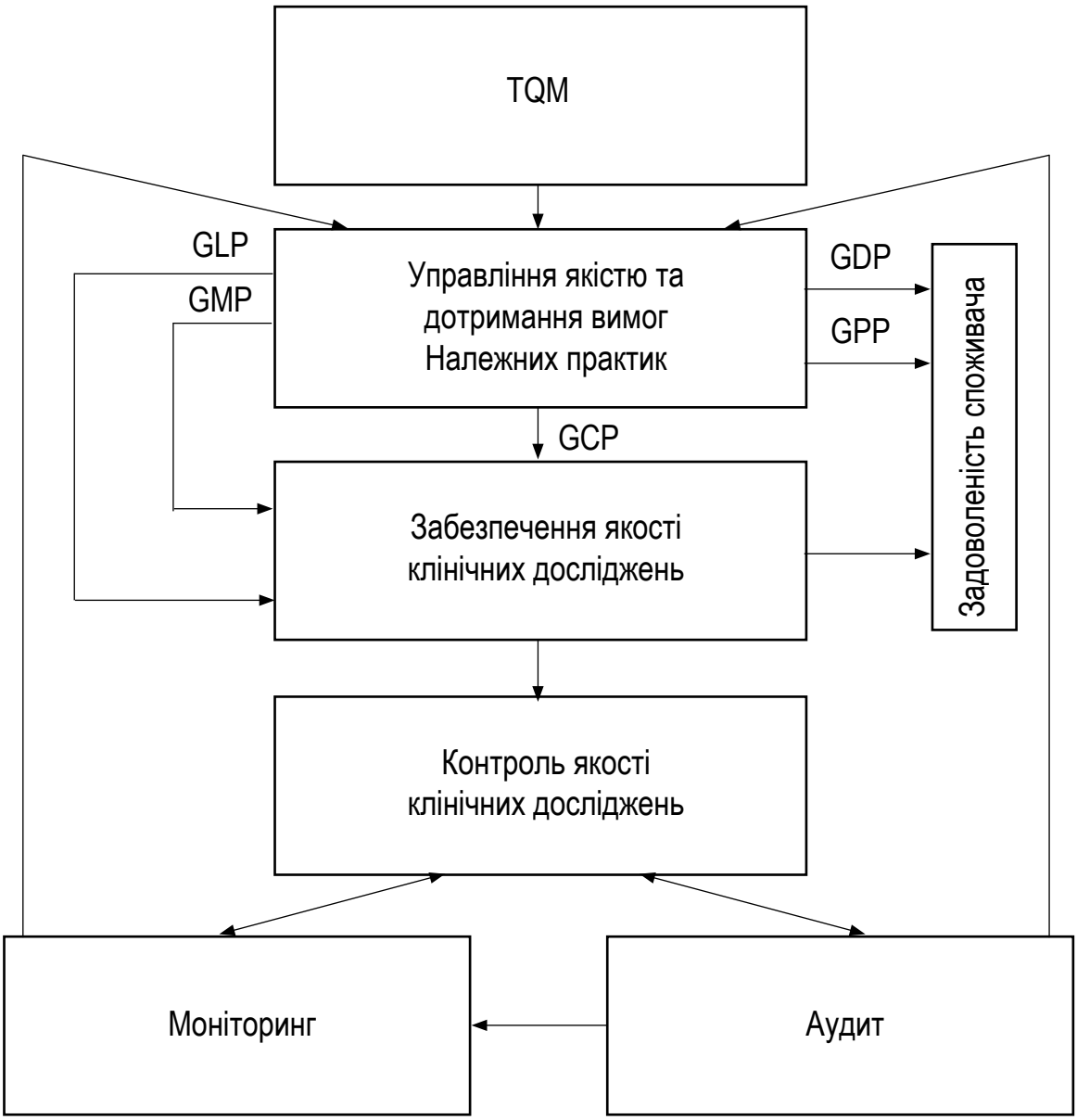

Рис.1. *Контроль якості клінічних досліджень як елемент загальної системи менеджменту якості підприємства*

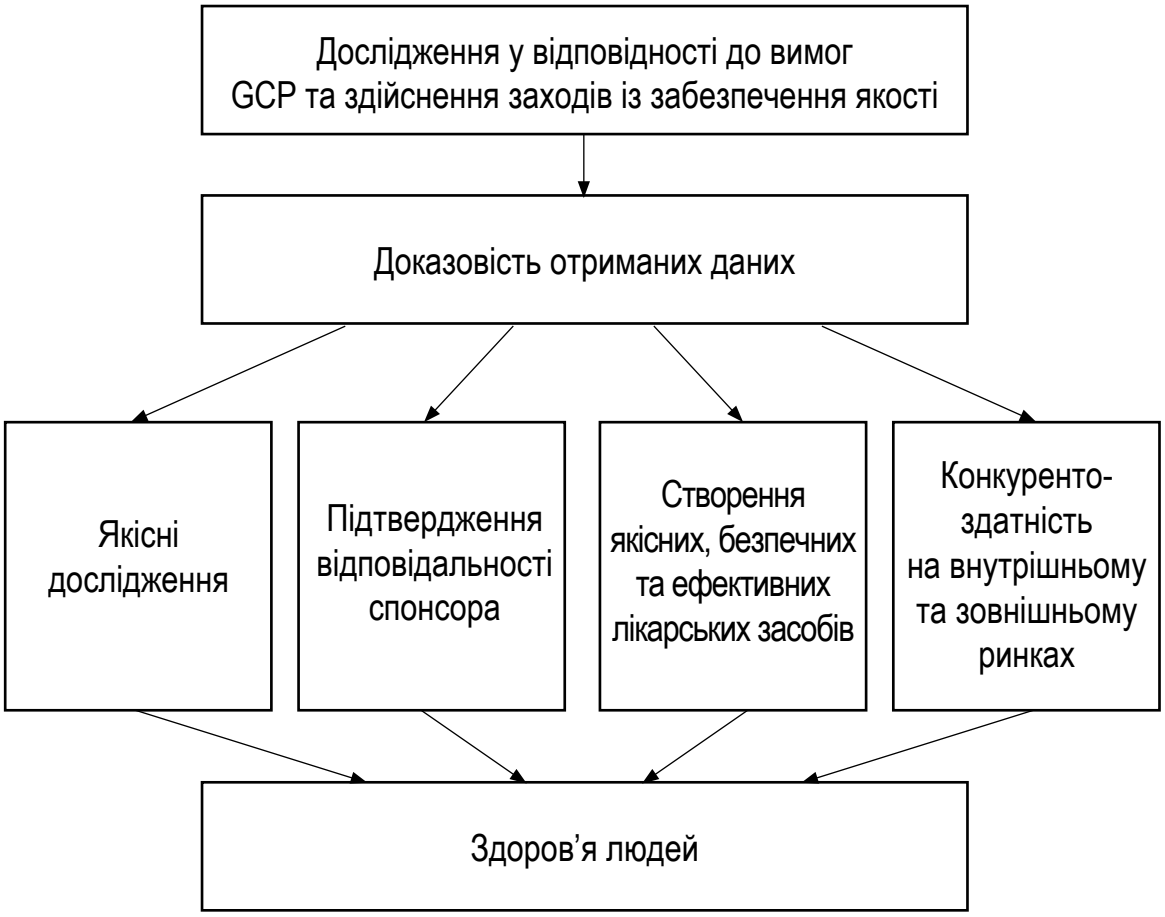

Рис. 2. *Кінцеві цілі забезпечення якості клінічних досліджень*

(наприклад, дані точні та надійні) або процесів (наприклад, відповідність протоколу дослідження та ICH GCP; отримання згоди на участь у дослідженні на основі повної інформації; адекватна обробка даних і ведення записів та ін.) [7].

Загальним шляхом і способом гарантії якості даних і якості процесу є розробка і виконання Стандартних операційних процедур (СОП), що визначають обов'язки й відповідальність, розробку та підтримку в робочому стані записів, визначення специфічних методів і процедур, які будуть використовуватись у виконанні дій, пов'язаних з дослідженням. Система якості в контексті клінічних випробувань представлена формалізованими процесами та процедурами (програма моніторингу, аудиту, програма обробки даних) для періодичної перевірки клінічного випробування та методів, а також для їхнього перегляду з метою поліпшення, щоб дані і якість процесу були дотримані.

Контроль якості в контексті клінічного випробування охоплює дії, виконані під час клінічного випробування (наприклад, спостереження з боку дослідника, моніторинг з боку спонсора, аудит), з метою гарантії, що воно проводиться відповідно до протоколу та з дотриманням всіх вимог і процедур. Для проведення аудитів спонсор має призначити осіб, незалежних від клінічних випробувань або структур, які мають відношення до дослідження.

За визначенням ISO, аудит — це систематичний, незалежний і задокументований процес отримання доказів аудиту і їхнього об'єктивного оцінювання з метою визначення ступеня виконання критеріїв аудиту. У цілому він є задокументованим, систематичним вивченням, яке періодично проводиться незалежним і кваліфікованим персоналом для визначення того, що дії науково обґрунтовані та визначені відповідно до вимог належної практики; дії виконані в межах системи; дії введені та задокументовані; дії фактичні; компанія розробляє та виробляє якісний продукт або послугу [8]. Остання мета аудитів безпосередньо стосується аудитів у галузі проведення розробки, доклінічного та клінічного дослідження нового лікарського засобу.

Враховуючи вищезазначене, роль контролю якості проведення клінічних досліджень є надзвичайно важливим аспектом у всебічному менеджменті якості (TQM) підприємства.

Рис.3. *Роль контролю якості клінічних досліджень в системі охорони здоров'я*

Контроль якості клінічних досліджень як елемент загальної системи менеджменту якості підприємства можна представити таким чином (Рис.1).

Загальний підхід TQM до керівництва організацією спрямований на якість, забезпечується участю всіх її членів, має на меті досягнення довгострокового успіху шляхом задоволення вимог споживачів і отримання користі як для самих членів організації, так і для всього суспільства. У цьому контексті передбачається досягнення не тільки якості продукту, але й якості робіт, процесів підприємства в цілому, якості управління, процесу виробництва, інформаційних потоків, роботи працівників.

Характерною особливістю TQM є те, що крім якості, наявні й інші кінцеві цілі:

- задоволеність споживачів;
- довгостроковий комерційний успіх;
- користь для суспільства.

Значний внесок у досягнення мети TQM виконує забезпечення якості клінічних досліджень, кінцеві цілі якого можна схематично представити таким чином (Рис.2).

Саме ці найважливіші цілі TQM (користь для суспільства, задоволеність споживачів, якість робіт та продукції, комерційний успіх) досягаються завдяки створенню якісних, безпечних та ефективних лікарських засобів, які досліджено на засадах ICH GCP та доказової медицини. Крім того, якісні клінічні дослідження надають можливість зменшити термін реєстрації лікарського засобу, прискорити його появу на фармацевтичному ринку та, як наслідок, покращити фінансово-економічну діяльність підприємства.

Підвищення якості надання медичної допомоги в державній системі охорони здоров'я та задоволеність споживачів залежить від якісних клінічних досліджень, заснованих на засадах доказової медицини, а також від лікування якісними, безпечними й ефективними лікарськими засобами (Рис.3).

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

Авторами детально розглянуто взаємозв'язок доказової медицини та клінічних досліджень, проаналізовано роль та значення контролю якості проведення клінічних досліджень для забезпечення безпеки та прав учасників досліджень, отримання достовірних даних на засадах доказової медицини. Розроблено схеми взаємозв'язку менеджменту якості підприємства-виробника лікарського засобу та контролю якості клінічних досліджень; кінцевих цілей забезпечення якості клінічних досліджень; ролі контролю якості клінічних досліджень в системі охорони здоров'я. Описано роль та значення контролю якості проведення клінічних досліджень для всебічного менеджменту якості фармацевтичної компанії. Представлено аналіз кінцевих цілей забезпечення якості клінічних досліджень та ролі контролю якості клінічних досліджень для державної системи охорони здоров'я, фармацевтичної компанії й споживачів.

Враховуючи роль та значення забезпечення якості клінічних досліджень, для вітчизняних фармацевтичних підприємств-спонсорів клінічних досліджень є актуальною проблема розробки процедур та комплекту документації для ефективного контролю якості проведення клінічних випробувань лікарських засобів, що необмінно стане об'єктом наших подальших досліджень.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Левашова И. Г. Надлежащие практики в фармации / И. Г. Левашова, А. Н. Мурашко, Ю. В. Подпружников — К.: МОРИОН, 2006. — 256 с.
2. Клинические испытания лекарств/[Под.ред. В. И. Мальцева, Т. К. Ефимцевой, Ю. Б. Белоусова, В. Н. Коваленко и др.] – 2-е изд., перераб. и дополн. — К.: МОРИОН, 2006. — 456 с.
3. Техника выполнения аудита: внутренняя инспекция, аудит поставщика и FDA/Материалы семинара компании «PharmSystem Tecnologies», Киев, 2006. — 48 с.
4. Audits and Inspections for Clinical Trials and Pharmacovigilance:Conferencedocumentation 3rd Annual, Prague, Czech Republic, 2006. — pp. 18–26.
5. Гармонизированное трехстороннее руководство ICH Руководство по Надлежащей клинической практике/ [Под.ред. Спасокукоцкого А. Л., Ефимцевой Т. К.]. Укр. мед. часопис. — 2002. — № 1(27) — С.31–41.
6. Лікарські засоби. Належна клінічна практика: СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008/ Міністерство охорони здоров'я України. — Офіц. вид. — К.: ТОВ «Моріон», 2009. — 38 с.
7. Handbook for Good Clinical Research Practice (GCP): Guidance for Implementation/ World Health Organization, 2005. — 125p. (pp. 115–120).
8. Системи управління якістю. Вимоги (ISO 9001:2000, IDT): ДСТУ ISO 9001-2001. — [Чинний від 2001-06-26]. — К. : Держстандарт України, 2001. — 31 с. — (Національні стандарти України).
9. Яицкий Н. Доказательная медицина и клинические исследования/Н.Яицкий // Мир медицины. — 2001. — № 9–10. — С. 12–14.
10. Клинические рекомендации, основанные на доказательной медицине. — [Электронный источник]. — Режим доступу. — www.geotar.ru/izd/key. Назва з екрану.

УДК 658.62.018.012

Старченко М. Г., Подпружников Ю. В., Шестопал О. А.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Одним из важнейших этапов разработки нового лекарственного средства являются клинические исследования. Получение достоверных данных, обеспечение безопасности участников исследований, проведение испытания в соответствии с современными международными требованиями являются важными аспектами качества клинических испытаний.

Авторами рассмотрена взаимосвязь доказательной медицины и клинических исследований, проанализирована роль и значение контроля качества проведения клинических исследований для обеспечения безопасности и прав участников исследований, получения достоверных данных с учетом принципов доказательной медицины. Описана роль и значение контроля качества проведения клинических исследований для всеобщего менеджмента качества (TQM) фармацевтической компании. Представлено описание ко-

нечных целей обеспечения качества клинических исследований, роль контроля качества клинических исследований для государственной системы здравоохранения, фармацевтической компании и потребителей. Разработаны схемы взаимосвязи менеджмента качества предприятия и контроля качества клинических исследований; конечных целей обеспечения качества клинических исследований; роли контроля качества клинических исследований в системе здравоохранения. Выяснено, что при качественных клинических исследованиях выполняются важнейшие цели TQM (польза для общества, удовлетворенность потребителей, качество работ и продукции и коммерческий успех) благодаря созданию качественных, безопасных и эффективных лекарственных средств. Сделан вывод, что качественные клинические исследования предоставляют возможность сократить срок регистрации лекарственного средства, ускорить его появление на фармацевтическом рынке и улучшить финансово-экономическую деятельность предприятия.

Ключевые слова: обеспечение качества, контроль качества, клинические исследования, Надлежащая клиническая практика, всеобщий менеджмент качества, доказательная медицина.

UDC 658.62.018.012

M. G. Starchenko, Yu. V. Pidpruzhnykov, O. A. Shestopal

ACTUAL QUESTIONS QUALITY ASSURANCE OF CLINICAL RESEARCHES OF MEDICAL PRODUCTS

One of the major development cycles of a new medical product are clinical researches. Reception of the authentic data, safety of participants of researches, carrying out of test according to modern international requirements are prominent aspects of quality of clinical tests.

Authors consider interrelation of evidence-based medicine and clinical researches, the role and value of quality assurance of carrying out of clinical researches for good safety and the rights of participants of researches, reception of the authentic data is analysed in view of principles of evidence-based medicine. The role and value of quality assurance of carrying out of clinical researches for a total quality management (TQM) the pharmaceutical company is described. The description of ultimate goals of maintenance of quality of clinical researches, role of quality assurance of clinical researches for the state system of public health, the pharmaceutical company and consumers is submitted. Authors develop circuits of interrelation of a quality management of the enterprise and quality assurance of clinical researches; ultimate goals of maintenance of quality of clinical researches; roles of quality assurance of clinical researches in system of public health. It is found out, that at quality of clinical researches the major purposes TQM (benefit for a society, satisfaction of consumers, quality of works and production and commercial success) due to creation of qualitative, safe and effective medical products are carried out. A conclusion is done, that qualitative clinical researches give an opportunity to reduce term of registration (licensing) of a medical product, to speed up its occurrence in the pharmaceutical market and improvement financial-economic activity of company.

Key words: quality assurance, quality control, clinical researches, Good Clinical Practice, Total quality management, evidence-based medicine.

Адреса для листування:
61001, м. Харків, вул. О. Невського, 18.
Кафедра управління
та економіки підприємства НФаУ.
Тел: (057) 771–81–47.

Надійшла до редакції:
02.09.09