

Review

Надлежащая производственная практика



НИАРМЕДИК

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Перспективный продукт

В текущем году исполняется 15 лет с момента выхода на отечественный фармрынок препарата Кагоцел, национального противовирусного блокбастера, который четыре года подряд занимает первое место по объемам продаж в упаковке в группе противовирусных препаратов (по данным агентства DSM Group).

— юбилей —

Единомышленники из НИИ

Компанию «Ниармедик» основали ученые НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи, одного из ведущих российских центров в области эпидемиологии, иммунологии и молекулярной микробиологии. В 1989 году, когда российская наука из-за происходивших в стране процессов оказалась на перепутье, они объединили свои силы, талант и знания, чтобы выжить и реализовать свой научный потенциал.

Стратегический курс на импортозамещение «Ниармедик» начала еще 29 лет назад. Первый приоритетный проект — организация участка по производству тест-систем, отвечающих европейским требованиям. Они оказались очень востребованы на рынке. В 1996 году компания наладила выпуск современных тест-систем четвертого поколения для определения гепатита С.

В тот же период стартовал еще один перспективный проект — создания инновационного противовирусного лекарства Кагоцел. Отметим, что его производство предусматривало не только выпуск готовой лекарственной формы (таблетки), но и синтез активного действующего вещества. После проведения всех обязательных доклинических, клинических исследований и прохождения процедуры регистрации в 2003 году компания приступила к выпуску оригинального препарата. В начале 2010-х годов началось строительство собственных мощностей, которые должны были соответствовать требованиям европейского стандарта GMP.

В сентябре 2010 года «Ниармедик» и администрация Калужской области подписали соглашение о строительстве фармацевтического завода в городе Обнинске, в рамках которого был выделен земельный участок с подведенными коммуникациями и энергоресурсами. Генподрядчиком выступила компания Forma Pharm Engineering Group, обладаю-

щая опытом проектирования и строительства более десятка современных фармацевтических заводов в Европе и России. Официальное открытие «Ниармедик Фарма» состоялось в 2015 году, а с 2016 года завод начал выпуск препарата Кагоцел.

Мощность предприятия на данный момент составляет до 100 млн упаковок лекарственных средств в год. Весь цикл: от синтеза исходных веществ до изготовления готовых препаратов — проходит в рамках одного производства. Завод состоит из готовых и строящихся участков: производство таблеток, капсул, преднаполненных шприцов, производство препаратов во флаконах и саше, синтез фармацевтических субстанций.

На заводе «Ниармедик Фарма» создана действительно надежная система контроля качества продукции на всех этапах ее изготовления: от синтеза субстанции до упаковки таблеток. На заводе площадью 22 тыс. кв. м. все подчинено правилам поддержания абсолютной чистоты, требованиям автоматизации и логической последовательности всех операций.

Соответствие производства высоким стандартам обеспечивается благодаря тому, что завод оснащен по последнему слову техники. Оборудование разработали ведущие европейские компании в фармацевтической отрасли. Управление материальными ресурсами (заказ сырья, материалов), выпуск субстанций и готовых лекарственных средств, а также контроль качества продукции, сырья и материалов осуществляется при помощи автоматизированной системы SAP.

При упаковке таблеток автоматизированные линии контролируют качество заполнения блистера, расположение таблеток в блистере, вес каждой пачки, полноту загрузки пачек в транспортный короб. Если хоть один из параметров упаковки не будет соответствовать программе, машина забракует всю пачку.

И так работает все оборудование завода. В производственных корпусах создана многоуровневая систе-



Чтобы обеспечить высокие стандарты GMP, завод «Ниармедик Фарма» оснащен по последнему слову техники. На снимке: система очистки воды

ма очистки воды от солей, механических частиц и микроорганизмов. Очищенная вода, чтобы исключить ее загрязнение микроорганизмами, хранится в специальном резервуаре, где постоянно поддерживается температура +80°C. Перед подачей на производство вода проходит еще одну проверку и охлаждается до необходимой температуры.

Строгую очистку проходит и воздух, циркулирующий в вентиляционной системе. Три каскада фильтров тонкой очистки позволяют удалить из него как микроорганизмы, так и пылевидные частицы. Система автоматического управления вентиляцией обеспечивает качество воздуха по заданным температуре, влажности, давлению и его перепадам на всех участках производства, лабораторий и складского комплекса. Информация об отклонениях в работе системы вентиляции сохраняется в базе данных несколько лет.

Большое внимание компания уделяет подготовке персонала. На обучении специалистов здесь не экономят. Ядро компании — молодые специалисты, подготовленные в высших и средних специальных учебных заведениях Обнинска и Калуги. На первых порах выпускники набирались опыта на соседнем предприятии «Хемофарм», на котором еще до открытия «Ниармедик Фарма» было организовано кон-

тактное производство Кагоцела. Затем они повышали свою квалификацию на курсах и семинарах как в России, так и за рубежом.

В октябре 2017 года группа молодых специалистов прошла стажировку на заводах в Германии. В рамках этого визита, организованного Калужским фармкластером, было подписано соглашение о переподготовке российских фармацевтов, провизоров и биотехнологов в Государственном университете Эберхарда и Карла в городе Тюбинген. Система подготовки специалистов в компании «Ниармедик» признана образцовой.

Ключевые цели GMP

На заводе «Ниармедик Фарма» всегда помнят о ключевых целях GMP (Good Manufacturing Practice — «надлежащая производственная практика»): эффективности препарата и его безопасности для пациента. Для подтверждения высокого качества производства популярного продукта (Кагоцел уже 15 лет успешно применяется для лечения и профилактики простуды и гриппа) здесь проводят дополнительную проверку эффективности препарата.

«По результатам пострегистрационного исследования, в котором приняли участие более 18 тыс. человек в лечебных учреждениях России, Армении, Грузии и Молдавии, Кагоцел доказал свою эффективность», — отметил профессор Николай Малышев, проработавший почти 26 лет главным инфекционистом Москвы.

Недавно закончились независимые исследования, подтверждающие репродуктивную безопасность

Кагоцела. К такому выводу пришли эксперты крупнейших научно-исследовательских площадок страны, которые с помощью новейших методов изучали данный вопрос.

Благоприятные выводы независимых специалистов позволили компании «Ниармедик» начать работы по выводу препарата на международные рынки. Сейчас Кагоцел зарегистрирован и продается в Армении, Азербайджане, Белоруссии, Грузии, Казахстане, Молдавии, Узбекистане, Киргизии и Монголии. Интерес к эффективному препарату проявился и на перспективном азиатском рынке.

В ближайшее время на заводе планируется выпуск ряда оригинальных импортозамещающих лекарственных средств и медицинских изделий. Особые надежды возлагают на новый препарат для борьбы с туберкулезом, который разрабатывается совместно со швейцарскими специалистами и уже успешно прошел доклинические испытания и две фазы клинических испытаний.

● *Стандарты GMP (Good Manufacturing Practice), устанавливающие требования к организации производства и контроля качества лекарств, начали формироваться в 1941 году. В США около 300 человек пострадали после принятия сульфата тиазоловых таблеток, в которые было добавлено успокоительное средство фенорбитал. Инцидент заставил Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в корне пересмотреть требования к производству, а главное — к контролю качества лекарств. Новый закон «О здравоохранении», подготовленный регулятором американского фармрынка, решал большое количество проблем в сфере контроля лечения заболеваний и стал предшественником системы GMP. Появление стандарта GMP ускорила Вторая мировая война. В это время была введена обязательная групповая сертификация отдельных категорий препаратов. Компания-производитель должна была в обязательном порядке предоставлять в FDA пробы своих продуктов для анализа. Только после этой процедуры управление выдавало разрешение на продажу. Такая практика в 1941 году начала применяться к инсулину, в 1945 году стала обязательной для пенициллина. Чуть позже она рас-*

пространилась на все антибиотики. В 1969 году Всемирная организация здравоохранения рекомендовала странам-участницам взять передовой американский опыт на вооружение. Новый импульс к развитию системы получила в 1970-х годах, когда были утверждены правила GMP для медицинских препаратов и оборудования. Цель, которую преследовали создатели стандарта, — обеспечить безопасной и эффективной продукции тех, кто в ней нуждается. Сейчас на территории РФ по стандартам GMP работают 248 отечественных и 638 зарубежных производителей лекарств.

В продвижении новых стандартов на глобальном рынке лекарств активно участвовали и советские специалисты. Много полезного сделал академик Александр Арзамасцев, работавший в 1960-е научным сотрудником фармацевтической секции ВОЗ в штаб-квартире организации в Женеве. Правда, постепенно интерес к нововведениям у руководителей нашей страны угас. Новшества прижились крайне тяжело: не хватало кадров, имеющих практический опыт, а большинство директоров заводов противились нововведениям из-за значительных расходов. СССР предпочитал закупать качественные лекарства в Венгрии и Югославии, которые в 1980-е годы с успехом освоили формат GMP.

Первым документом, регламентирующим в СССР требования к организации производства по GMP, стали «Правила организации и контроля качества лекарственных средств (РД 64–125–91)», утвержденные министром медицинской промышленности СССР 14 мая 1991 года. Однако кардинальные перемены в стране заставили отложить преобразования до лучших времен. Затем Минздрав РФ разработал несколько перспективных стандартов (ОСТ 42–510–98, ГОСТ Р 52249–2004 и др.).

Реально система госконтроля работала только после того, как Минпромторг утвердил «Правила надлежащей производственной практики» (приказ №916 от 14.06.2013). С 2016 года этим правилам подчиняются все участники Евразийского экономического союза: выйти на объединенный фармрынок разрешили только обладателям сертификата GMP.

Сергей Артемов

Здравоохранение тенденции

Дело врачей

— протокол —

В 1941 году профессор Ипполит Васильевич Давыдовский определил врачебную ошибку как «добросовестное заблуждение врача, основанное на несовершенстве современного состояния медицинской науки и методов ее исследования, либо вызванное особенностями течения заболевания определенного больного, либо объясняемое недостатками знаний, опыта врача, но без элементов халатности, небрежности, профессионального невежества».

Врачи с этим определением согласны. Любая система здравоохранения несовершенна, да и современной медицине, несмотря на ее значительные достижения, безоговорочно доверять не стоит. Вероятность врачебной ошибки участники исследования оценили в среднем в 4,8 балла по 10-балльной шкале (1 — минимальная вероятность, 10 — максимальная). С ростом стажа специалиста вероятность ошибиться снижается, но ненамного: 5,5 балла у врачей с опытом работы до 3 лет, 3,8 балла у врачей с 25-летним стажем.

53% врачей считают, что в большинстве случаев причиной ошибки становится добросовестное заблуждение: из-за нетипичного течения заболевания врач может выбрать неверную тактику лечения, а методы диагностики несовершенны и не всегда удаются выявить заболевание. Возможность совершить ошибку вследствие недостатка опыта или знаний предполагают около 40% медиков, при этом число врачей, отмечающих такую возможность, максимально в группе со стажем до 3 лет (50%), минимально в группе со стажем 16–20 лет (30%) и снова возрастает у врачей со стажем более 25 лет (37%). С тем, что врачебные ошибки чаще всего являются результатом недобросовестно оказанной врачебной помощи, причем по вине лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ), согласны около 8% опрошенных. Многие указывают на то, что заполнение документации, количество которой избыточно, мешает врачу уделить достаточно времени пациенту.

«В отличие от гражданской, уголовная ответственность не может наступить, если не доказан ряд условий, включая противоправность действий врача. Большинство случаев



Наивно думать, что врачи, опасаясь уголовного преследования, будут лучше выполнять свои профессиональные обязанности

так называемых врачебных ошибок не имеют состава преступления, — говорит госпожа Габай. — Термин же «ятрогенная», согласно Международной классификации болезней и проблем здоровья (МКБ-10), подразумевает любое нежелательное или неблагоприятное последствие медицинских вмешательств, которое может развиваться в результате как ошибочных, так и правильных действий. «Но в России он часто приобретает «неверный квалифицирующий критерий» — ненадлежащее качество оказания медицинской помощи — и становится поводом для подачи гражданских исков и возбуждения уголовных дел».

Законодательного определения таких понятий, как «врачебная ошибка», «дефект медицинской помощи», «допустимый (обоснованный) медицинский риск» (включая критерий его оценки), «безопасность медицинской помощи» и др., пока не существует, а значит, нет и инструмента для корректных

юридических выводов и оценок. По мнению участников опроса, отсутствие единой и внятной терминологии является одной из причин их юридической незащищенности.

Трудности лечения

Наивно думать, что врачи, опасаясь уголовного преследования, будут лучше выполнять свои профессиональные обязанности. Родственники пожилых или сложных пациентов сообщают о трудностях устройства их в больницы. Зачем медикам, у которых тоже есть семьи и дети, рисковать, пытаясь спасти чужих людей, шансы на выживание которых невелики, а неблагоприятный исход может закончиться судебным разбирательством и тюрьмой? Смертность среди пациентов анестезиологов-реаниматологов и врачей скорой медицинской помощи высока. Но такова специфика этой работы. Если их начнут за это преследовать в уголовном порядке, как они будут оказывать свои «небезопасные услуги»?

Пациенты, их родственники, общественность видят вершущую айсберга — неблагоприятные последствия лечения, а не само

лечение и его условия. «Нас должны судить за некачественное оказание услуг, а судят за врачебную ошибку, врач по умолчанию оказывается виноватым», — пишут врачи в комментариях. Люди, как в магазине, ждут от врача «качественного сервиса», а СКР, а подчас и руководство медучреждений занимают позицию «пациент всегда прав». Между тем во многих случаях причиной нежелательных последствий становится поведение самого пациента: отказ от необходимости обследования или лечения, пропуск приема лекарства, позднее обращение за помощью. Во многих странах пренебрежение рекомендациями автоматически влечет за собой снятие с медиков ответственности за состояние пациента.

Совместный законопроект, подготовленный Лигой защиты врачей и Лигой защиты пациентов, предлагает перевести ответственность врачей из уголовной в административную.

Протокол судьбы

Опрошенные врачи отмечают «несоответствие рекомендаций по лечению и стандартам», «противоречие законов» и не понимают, на что опираться, чтобы не подвергнуться наказанию. «Не окажешь нужную медицинскую процедуру — будешь виновен, окажешь и получишь осложнения — тоже в тюрьму. Это замкнутый круг», — говорят участники опроса. «Отсутствие четких норм приводит к юридическому произволу, и любая медико-правовая оценка действий (бездействия) медицинских работников не является бесспорной», — констатирует госпожа Габай.

Более того, выполнить протоколы и стандарты врачи не всегда могут из-за отсутствия в ЛПУ необходимого оборудования, недокомплектности кадрами. «Законы далеко не всегда соответствуют реальным условиям нашей работы», — свидетельствует участник опроса.

Минздрав предлагает решение: ужесточить контроль за соблюдением клинических протоколов. Но протоколы, поясняет Полина Габай, являются не чем иным, как клиническими рекомендациями, то есть не имеют статуса нормативного документа.

Есть и другие источники знаний и опыта, в том числе зарегистрированные медицинские технологии, национальные руководства, авторитетные монографии и другая сложившаяся клиническая практика. Пока не будет понятен нормативный статус и иерархия всех документов, никакие команды сверху не помогут.

Право врача

Участники опроса отмечают необъективность и некомпетентность судмедэкспертов. Не разбираются в медицинских делах и в судах общей практики. «Судья может назначить дополнительную или повторную экспертизу, но, чтобы увидеть недоработки или противоречия, он должен разбираться в медицине, на изучение которой нет ни времени, ни желания. В день надо рассмотреть 15 и более дел, перегруженный судья обычно не настроен задумываться над результатами экспертизы», — поясняет Полина Габай. Возможный выход — в использовании зарубежного опыта, когда медицинские дела рассматривают специально подготовленные судьи, а также в привлечении присяжных, половину из которых (чтобы избежать подозрений в «корпоративной солидарности») составят люди с медицинским образованием, способные разобраться в обоснованности заключения судмедэксперта.

Врачи также жалуются на свою правовую неграмотность (78% опрошенных) — на получение знаний в этой области у них тоже нет ни времени, ни сил. Далеко не в каждом ЛПУ (больницах, клиниках) есть юристы, а если и есть, то, по свидетельствам медиков, они не разбираются в специфике их деятельности. Участники опроса сообщают о нежелании ЛПУ защищать собственных сотрудников, а также о попытках переложить ответственность на другую организацию, где лечился пациент (если есть такая возможность).

Опрос показал: средняя оценка правовой защищенности врача — 2 балла по 10-балльной шкале (1 — совсем не защищен, 10 — максимально защищен). В таких условиях вполне возможна стагнация отрасли, о чем предупреждают и медики, и юристы.

Екатерина Сирина