

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
імені П. Л. Шупика

УБОГОВ СЕРГІЙ ГЕННАДІЙОВИЧ



УДК 615.1:614.35:615.07:614.27:615.015:615.03

**МЕТОДОЛОГІЧНІ ТА ПРИКЛАДНІ ЗАСАДИ ІНТЕГРАТИВНОЇ МОДЕЛІ
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ЕТАПАХ
РЕАЛІЗАЦІЇ І МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора фармацевтичних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі контролю якості і стандартизації лікарських засобів Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ.

Науковий консультант: доктор фармацевтичних наук, професор, заслужений працівник освіти України
ТРОХИМЧУК ВІКТОР ВАСИЛЬОВИЧ
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ,
декан медико-профілактичного і фармацевтичного факультету, професор кафедри організації і економіки фармації

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор, заслужений працівник охорони здоров'я України
РУДЕНКО ВОЛОДИМИР ВАСИЛЬОВИЧ,
Українська військово-медична академія
Міністерства оборони України, м. Київ,
професор кафедри військової фармації

доктор фармацевтичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України
НЕМЧЕНКО АЛЛА СЕМЕНІВНА,
Національний фармацевтичний університет
МОЗ України, м. Харків,
завідувач кафедри організації та економіки фармації

доктор фармацевтичних наук, професор
УНГУРЯН ЛІАНА МИХАЙЛІВНА,
Одеський національний медичний університет
МОЗ України, м. Одеса,
завідувач кафедри організації та економіки фармації

Захист відбудеться «6» вересня 2019 р. об 11⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.04 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись у науковій бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий «4» липня 2019 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради



А. О. Дроздова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Якість лікарських засобів (ЛЗ), як важлива складова безпеки та підвищення рівня життя людини і суспільства, завжди була і залишається у фокусі уваги вчених та практиків фармації. Саме тому одним з головних напрямків розвитку фармацевтичного сектору вітчизняної галузі охорони здоров'я є створення системи забезпечення якості (СЗЯ), яка має цілісно охоплювати всі етапи життєвого циклу ЛЗ. Механізмом побудови СЗЯ ЛЗ є впровадження на промислових фармацевтичних підприємствах (ФП), в аптечних закладах (АЗ) та фармацевтичних підрозділах лікувально-профілактичних закладів (ЛПЗ) систем якості (СЯ), що розроблені на основі вимог належних практик (GxP) та міжнародного стандарту системи управління якістю (СУЯ) ISO 9001.

Протягом останніх двадцяти років вченими України та інших держав були проведені дослідження, присвячені науковому обґрунтуванню організаційно-методичних аспектів забезпечення якості ЛЗ на етапах їх життєвого циклу. Так, у роботах В. П. Георгієвського, О. І. Гризодуба, М. О. Ляпунова, С. В. Сура та інших науковців обґрунтовувалися підходи до фармацевтичної розробки та стандартизації ЛЗ в контексті їх гармонізації з вимогами провідних фармакопей світу (UP, USP, BP й ін.) та рекомендаціями європейських і міжнародних організацій (EDQM, EMA, ICH). В дослідженнях І. А. Зупанця, В. Є. Добрової, К. О. Зупанець та інших вчених вивчалися питання управління якістю доклінічного вивчення і клінічних випробувань ЛЗ відповідно до вимог належних лабораторної (GLP) та клінічної (GCP) практик. У наукових працях В. А. Загорія, А. А. Котвіцької, С. М. Коваленка, В. О. Лебединця, Ю. В. Підпружникова та інших науковців розроблялися різні аспекти управління якістю ЛЗ на етапі їх промислового виробництва в умовах впровадження належної виробничої практики (GMP). В роботах О. П. Арзамасцева, В. В. Берегових, Н. О. Ветютневої, А. І. Іванова, А. С. Немченко, М. С. Пономоренка, О. В. Посилкіної, С. Г. Сбоевої, О. С. Соловйова, В. В. Трохимчука, В. М. Толочка, Р. У. Хабрієва, Р. І. Ягудіної та інших дослідників вивчалися питання наукового обґрунтування принципів регулювання та контролю якості ЛЗ на загальнодержавному і регіональному рівнях та різні аспекти забезпечення якості ЛЗ на етапах оптової, роздрібної реалізації і медичного застосування відповідно до принципів належних регуляторної (GRP), дистриб'юторської (GDP) та аптечної (GPP) практик.

Водночас, незважаючи на значну кількість наукових праць із зазначеної тематики, проблема щодо підтримки ефективності функціонування та вдосконалення СЗЯ ЛЗ в сучасних соціально-економічних умовах залишається вельми актуальною. Це пов'язано, насамперед, з процесом реформування галузі охорони здоров'я та стрімкими перетвореннями у національній і світовій економіці, що безпосередньо або опосередковано впливають на фармацевтичний сектор (глобалізація, євроінтеграція, дерегуляція, децентралізація, перехід до страхової медицини, інформатизація, інноватизація, гуманізація, екологізація тощо). Перспективним у цьому плані вважається формування фармацевтичних інтегрованих систем якості (ФІСЯ), що базуються одночасно на вимогах кількох стандартів, які стосуються питань управління якістю та забезпечення якості (ISO

9001, GxP), а також екологічних (ISO 14000), гігієнічних (OHSAS 18000) та соціальних (SA 8000) аспектів, що прямо або опосередковано впливають на якість ЛЗ. С. М. Коваленком, А. С. Немченко, Ю. В. Підпружниковим, О. В. Посилкіною, Р. В. Сагайдак-Нікітюк, С. Г. Сбоевою та іншими науковцями доведено, що системна інтеграція внутрішніх і зовнішніх процесів розробки, промислового виробництва, дистрибуції та аптечного виготовлення ЛЗ створює умови для комплексного управління якістю, а також екологічними, гігієнічними і соціально-етичними аспектами діяльності суб'єктів фармацевтичної діяльності (СФД). В кінцевому результаті внаслідок реалізації принципу системності забезпечується збереження якості ЛЗ упродовж усього їх життєвого циклу та відбувається оптимізація використання всіх видів ресурсів й суттєве підвищення загальної ефективності діяльності СФД.

Разом з тим, до цього часу невирішеною є наукова проблема щодо обґрунтування методологічних та науково-практичних засад системної інтеграції процесів забезпечення якості ЛЗ на етапах оптової, роздрібною реалізації і медичного застосування. Важливість та особливість вищезазначеної проблеми зумовлена тим, що вказані етапи мають багато схожих структурно-організаційних елементів та є найбільш наближеними до кінцевого споживача і наймасштабнішими за обсягами обігу ЛЗ порівняно з іншими етапами життєвого циклу, так як включають увесь наявний на фармацевтичному ринку України асортимент ЛЗ. Виходячи з цього, процеси забезпечення якості ЛЗ на етапах реалізації і медичного застосування доцільно розглядати як цілісну інтегративну модель (підсистему) в межах всеохоплюючої СЗЯ ЛЗ. Дана інтегративна модель має бути розробленою у вигляді комплексу взаємопов'язаних моделей (підмоделей) різного рівня деталізації (галузевого, регіонального, локального та процесного). Таким чином, сучасний стан проблеми обумовив актуальність теми дисертації, визначив її мету, завдання, зміст, структуру наукових досліджень та доцільність її виконання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана у рамках визначених напрямків наукової діяльності кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів НМАПО імені П. Л. Шупика як самостійна наукова тема «Методологічні та прикладні засади інтегративної моделі забезпечення якості лікарських засобів на етапах реалізації і медичного застосування» (№ державної реєстрації 0117U006632), а також як фрагмент науково-дослідних робіт «Фармацевтичні дослідження лікарських засобів, розробка методів контролю якості та системи забезпечення якості на етапах оптової, роздрібною реалізації і медичного застосування» (№ державної реєстрації 0110U002362), «Обґрунтування способів підвищення розчинності субстанцій, методів контролю якості та організаційно-методичних аспектів інтегральної моделі забезпечення якості лікарських засобів на етапах реалізації і медичного застосування» (№ державної реєстрації 0115U002158) з самостійним виконанням автором їх окремих частин. Індивідуальний план дисертації затверджено на засіданні вченої ради НМАПО імені П. Л. Шупика (протокол № 10 від 13.12.2017 р.).

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційного дослідження було наукове обґрунтування та розробка методологічних й організаційно-прикладних

засад побудови та ефективного функціонування інтегративної моделі забезпечення якості (ІМЗЯ) ЛЗ на етапах оптової, роздрібною реалізації і медичного застосування.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

1. Проаналізувати наукові першоджерела щодо сучасного стану розвитку СЗЯ ЛЗ в Україні та світі.

2. Провести узагальнення теоретико-методологічних підходів щодо визначення якості ЛЗ як інтегральної категорії, визначити загальні вимоги до якості ЛЗ та комплекс організаційно-практичних заходів щодо забезпечення їх виконання в АЗ і ЛПЗ.

3. Обґрунтувати сучасні методологічні підходи до побудови ІМЗЯ ЛЗ, розробити структурно-логічну схему ІМЗЯ ЛЗ на етапах реалізації і медичного застосування, центральним елементом якої є ФІСЯ АЗ і ЛПЗ.

4. Вивчити та обґрунтувати регуляторні аспекти забезпечення якості ЛЗ на етапах реалізації і медичного застосування на галузевому, регіональному та локальному рівнях. Запропонувати критерії оцінки інспекторської діяльності територіальних органів державного контролю якості ЛЗ.

5. Проаналізувати та узагальнити перелік професійних функцій уповноважених осіб з якості ЛЗ (УО) АЗ і ЛПЗ, обґрунтувати підходи до його структурування і вдосконалення.

6. Дослідити та обґрунтувати освітні, інформаційно-просвітні й етичні аспекти забезпечення якості ЛЗ на етапах реалізації і медичного застосування.

7. Обґрунтувати науково-практичні підходи щодо формування, впровадження, документування, оцінки дієвості та поліпшення ФІСЯ в АЗ і ЛПЗ.

8. Розробити типову процесну модель ФІСЯ АЗ і ЛПЗ, модель процесу лідерства та матрицю відповідальності і повноважень працівників АЗ та ЛПЗ в межах ФІСЯ, а також функціональну модель процесу входного контролю якості ЛЗ – одного з найважливіших процесів ФІСЯ АЗ і ЛПЗ.

9. Дослідити стан готовності вітчизняних АЗ і ЛПЗ до впровадження ФІСЯ.

10. Обґрунтувати методологічні та організаційно-прикладні підходи щодо впровадження, підтримки та поліпшення процесу управління ризиками для якості (УРЯ) ЛЗ в АЗ і ЛПЗ, визначити методи аналізу, оцінки, обробки (контролю), документування та моніторингу ризиків для якості ЛЗ в АЗ і ЛПЗ.

Об'єкти дослідження – процеси забезпечення якості ЛЗ на етапах реалізації і медичного застосування; вимоги до якості ЛЗ; законодавча і нормативна база у сфері забезпечення якості ЛЗ; професійні функції УО; дані анкетування фахівців АЗ і ЛПЗ; планові та звітно-статистичні дані центральних і територіальних органів виконавчої влади у сфері охорони здоров'я та контролю якості ЛЗ; навчальні плани і програми підготовки спеціалістів фармації; ризики для якості ЛЗ.

Предмет дослідження – методологічні й організаційно-прикладні засади, підходи, принципи, ключові аспекти, інструменти і механізми побудови та ефективного функціонування ІМЗЯ ЛЗ, в тому числі УРЯ ЛЗ на етапах оптової, роздрібною реалізації і медичного застосування (на галузевому, регіональному, локальному та процесному рівнях).

Методи дослідження. З метою вирішення поставлених завдань використовувались наступні методи дослідження:

– системно-оглядовий, бібліосемантичний, системного та порівняльного аналізу, контент-аналізу, історичний, логічний, аналізу документів і статистичних даних – для аналізу етапів становлення, сучасного стану і тенденцій розвитку СЗЯ ЛЗ, дослідження регуляторних, професійних, освітніх, інформаційно-просвітніх та етичних аспектів діяльності щодо забезпечення якості ЛЗ;

– комплексного підходу, кваліметрії, конкретизації, узагальнення, групування та систематизації – для обґрунтування теоретико-методологічних та організаційно-методичних підходів до визначення якості ЛЗ, побудови ІМЗЯ ЛЗ на етапах реалізації і медичного застосування, а також УРЯ ЛЗ;

– описове, структурно-логічне і графічне моделювання, процесний підхід та структурний системний аналіз – для змістовного описання та наочного зображення різних моделей в межах СЗЯ ЛЗ;

– методи побудови матриці наслідків/правдоподібності ризиків, ABCD-аналізу, побудови карти ризиків – для аналізу та оцінки ризиків для якості ЛЗ;

– безпосереднього спостереження, бесіди, анкетного опитування – для дослідження діяльності щодо забезпечення якості ЛЗ, отримання релевантної інформації від цільових груп респондентів (провізорів і лікарів) з метою оцінки стану, тенденцій розвитку та проблемних питань у сфері забезпечення якості ЛЗ;

– математичний та статистичний – для обчислення показників оцінки діяльності щодо забезпечення і контролю якості ЛЗ, математико-статистичної обробки та аналізу результатів анкетування, що здійснювалося за допомогою програмного продукту Microsoft Excel 12.0 (Office 2008).

Наукова новизна отриманих результатів полягає в обґрунтуванні нових та поглибленні існуючих теоретико-методологічних і науково-практичних підходів, що у сукупності вирішують важливу та актуальну наукову проблему – розробку методологічних, організаційно-методичних і прикладних засад побудови та ефективного функціонування ІМЗЯ ЛЗ на етапах оптової, роздрібної реалізації і медичного застосування, що ґрунтується на вимогах GxP, етичних кодексів, рекомендаціях ІСН та міжнародних стандартів систем управління (МС СУ) якістю, екологією, гігієною і безпекою праці та соціальною відповідальністю.

Найважливішими науковими результатами, що характеризують новизну та розкривають зміст дисертаційного дослідження, є такі:

Уперше:

- на основі гарантованого, всеохоплюючого, споживач-орієнтованого, інтегративного та логістичного підходів обґрунтовано методологічні засади побудови ІМЗЯ ЛЗ, розроблено структурно-логічну схему ІМЗЯ ЛЗ на етапах реалізації і медичного застосування, визначено нормативно-методологічну основу даної моделі;

- досліджено етичні вимоги щодо здійснення професійної діяльності у сфері забезпечення якості ЛЗ на етапах життєвого циклу та, зокрема, на рівні діяльності УО АЗ, сформовано пропозиції щодо сприяння їх дотриманню;

- на підставі вимог МС ISO 9001/9004 запропоновано оцінювати результати проведення інспекторських перевірок СФД територіальними органами Держлікслужби за показниками інтенсивності, результативності й ефективності та розроблено формули їх розрахунку;

- обґрунтовано науково-практичні підходи до формування ФІСЯ в АЗ і ЛПЗ на основі системного, процесного підходів та вимог GxP, рекомендацій ICH Q10 та MC СУ якістю, екологією, гігієною і безпекою праці та соціальною відповідальністю (ISO 9001, ISO 14000, OHSAS 18000, SA 8000);
- розроблено структурно-логічну модель процесу впровадження ФІСЯ в АЗ і ЛПЗ на основі концепції ітеративного циклу Демінга-Шухарта (PDCA);
- обґрунтовано та розроблено типову процесну модель ФІСЯ АЗ і ЛПЗ та підходи до її регламентації і документування;
- розроблено модель процесу лідерства та визначено рівні відповідальності і повноважень працівників АЗ та ЛПЗ в межах ФІСЯ на підставі вимог MC СУЯ ISO 9001;
- побудовано структурно-ієрархічну модель оцінки дієвості та поліпшення ФІСЯ АЗ і ЛПЗ;
- за допомогою методології IDEF0 розроблено функціональну модель процесу вхідного контролю якості ЛЗ – одного з найважливіших процесів ФІСЯ АЗ і ЛПЗ;
- досліджено стан готовності АЗ і ЛПЗ до впровадження ФІСЯ, встановлено позитивні тенденції і проблемні питання в контексті готовності вітчизняних аптек до впровадження ФІСЯ та визначено практичні кроки щодо підвищення рівня їх готовності до впровадження ФІСЯ;
- розроблено типову структурно-логічну модель впровадження та підтримки процесу УРЯ ЛЗ в АЗ і ЛПЗ на підставі ризик-орієнтованого підходу та вимог GxP, рекомендацій ICH Q9 та MC СУ якістю і ризиками (ISO 9001, ISO 31000);
- обґрунтовано науково-методичні підходи до ідентифікації ризиків для якості ЛЗ в АЗ і ЛПЗ, побудовано модель впливу чинників ризиків для якості ЛЗ та розроблено підходи до групування ризиків для якості ЛЗ в АЗ і ЛПЗ;
- запропоновано та адаптовано до умов діяльності АЗ і ЛПЗ інструментарій для аналізу та оцінки ризиків для якості ЛЗ;
- обґрунтовано організаційно-прикладні засади обробки (контролю), документування та моніторингу ризиків для якості ЛЗ в АЗ і ЛПЗ, розроблено форми й описано вимоги до ведення облікової та планово-звітної документації щодо УРЯ ЛЗ, визначено потенційні напрямки поліпшення процесу УРЯ ЛЗ.

Вдосконалено:

- підходи щодо запобігання поширенню неякісних та фальсифікованих ЛЗ на етапах реалізації і медичного застосування (на регіональному рівні);
- принципи документування процесів обігу ЛЗ в АЗ відповідно до вимог GxP;
- перелік та підходи до структурування професійних функцій УО АЗ і ЛПЗ.

Набуло подальшого розвитку:

- наукові підходи до визначення якості ЛЗ як інтегральної категорії та визначення основних властивостей і кількісних характеристик ЛЗ, які у сукупності формують їх інтегральну якість;
- організаційно-практичні засади щодо визначення та забезпечення виконання вимог до якості ЛЗ в АЗ і ЛПЗ;
- вивчення історичних етапів становлення та тенденцій розвитку системи нормативно-правового і нормативно-технічного регулювання у сфері забезпечення

якості ЛЗ;

- підходи до підготовки провізорів з питань забезпечення якості ЛЗ на етапах післядипломної освіти та безперервного професійного розвитку (БПР);
- організаційно-методичні засади інформаційно-просвітньої діяльності з питань ЛЗ як складової належної аптечної практики (GPP).

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження підтверджена отриманням свідоцтв Державної служби інтелектуальної власності України про реєстрацію авторського права на твір «Інтегративний підхід до побудови моделі забезпечення якості лікарських засобів під час реалізації та медичного застосування» (№ 69782 від 16.01.2017 р.), «Функціональне моделювання процесу реалізації безрецептурних лікарських засобів амбулаторним хворим через аптечну роздрібну мережу» (№ 29068 від 04.06.2009 р.).

Практичне значення одержаних результатів полягає у тому, що у сукупності вони становлять теоретико-методологічну та методичну основу для практичної реалізації ІМЗЯ ЛЗ на етапах оптової, роздрібною реалізації і медичного застосування.

За результатами досліджень визначено загальні вимоги до якості ЛЗ та комплекс організаційно-практичних заходів щодо забезпечення їх виконання в АЗ і ЛПЗ. Запропоновано оцінювати результати проведення інспекторських перевірок СФД територіальними органами Держлікслужби за критеріями інтенсивності, результативності та ефективності, що може розглядатися як один з елементів самооцінки, розроблено формули розрахунку даних показників. Визначено напрямки вдосконалення регіональної системи запобігання поширенню неякісних і фальсифікованих ЛЗ. Обґрунтовано принципи розробки та впровадження в роботу АЗ документації СЯ (ФІСЯ), а саме стандартних робочих методик і протоколів для документування операцій внутрішнього обігу ЛЗ відповідно до вимог GxP.

Обґрунтовано доповнення переліку та підходи до структурування професійних функцій УО АЗ і ЛПЗ. Розроблено функціональну модель процесу вхідного контролю якості ЛЗ в АЗ і ЛПЗ, що є основою для розробки регламенту та стандартної операційної процедури (СОП) на даний процес.

Розроблено комплекс структурно-логічних та процесних моделей, які є основою для побудови, документування, впровадження, підтримки, оцінки дієвості та поліпшення ФІСЯ в АЗ і ЛПЗ. Обґрунтовано рівні відповідальності і повноважень працівників АЗ і ЛПЗ в межах ФІСЯ, що є основою для визначення їх функціональних обов'язків. Визначено практичні кроки щодо підвищення рівня готовності вітчизняних аптек до впровадження ФІСЯ.

Фрагменти дисертаційних досліджень увійшли до змісту навчально-методичного посібника «Забезпечення, контроль якості і стандартизація лікарських засобів» (рекомендовано ЦМК з вищої медичної освіти МОЗ України, протокол № 3 від 27.10.2016 р.), монографії «Сучасна концепція забезпечення якості лікарських засобів» (рекомендовано вченою радою НМАПО імені П. Л. Шупика, протокол № 9 від 15.11.2017 р.), методичних рекомендацій «Управління ризиками для якості в аптечних закладах» (рекомендовано вченою радою НМАПО імені П. Л. Шупика, протокол № 7 від 12.09.2018 р.; узгоджено Держлікслужбою 10.09.2018 р. та Фармацевтичним директором МОЗ України 09.10.2018 р.), навчальних планів і

програм циклів тематичного удосконалення провізорів «Основні засади функціонування систем якості аптечних закладів», «Актуальні питання забезпечення якості та запобігання фальсифікації лікарських засобів», циклів стажування, передатестаційної підготовки і спеціалізації за спеціальністю «Аналітично-контрольна фармація» (затверджено вченою радою НМАПО імені П. Л. Шупика, протоколи № 6 від 11.06.2014 р., № 6 від 17.06.2015 р., № 5 від 16.05.2018 р., № 3 від 13.03.2019 р., № 4 від 10.04.2019 р.), що впроваджені в освітній процес кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів НМАПО імені П. Л. Шупика.

Вищенаведені матеріали також впроваджено:

- в освітній процес та науково-дослідну роботу кафедр фармацевтичного профілю Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (акти впровадження від 28.12.2018 р.), Донецького національного медичного університету (акти впровадження від 27.12.2018 р.), Запорізького державного медичного університету (акти впровадження від 13.11.2018 р.), Івано-Франківського національного медичного університету (акти впровадження від 20.11.2018 р.), Луганського державного медичного університету (акти впровадження від 10.12.2018 р.), Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акти впровадження від 04.12.2018 р.), Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акти впровадження від 03.12.2018 р.), Національного фармацевтичного університету (акти впровадження від 31.10.2018 р.), ПВНЗ «Київський медичний університет» (акти впровадження від 17.10.2018 р.), Одеського національного медичного університету (акти впровадження від 20.12.2018 р.), ПВНЗ «Київський міжнародний університет» (акти впровадження від 13.11.2018 р.), Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (акти впровадження від 20.11.2018 р.), Ужгородського національного університету (акти впровадження від 25.10.2018 р.), Української військово-медичної академії (акти впровадження від 26.11.2018 р.), Харківської медичної академії післядипломної освіти (акти впровадження від 13.12.2018 р.);

- в інформаційно-консультативну діяльність ГО «Чернігівська ліга фармацевтів» (акти впровадження від 05.11.2018 р.) та «Вінницька обласна асоціація фармацевтів «Кум Део (З Богом)» (акти впровадження від 12.02.2019 р.);

- в практичну діяльність ФП, що здійснюють оптову та/або роздрібну реалізацію ЛЗ через АЗ (аптечні склади, аптеки, аптечні пункти), м. Києва (акти впровадження від 18.12.2018 р.), м. Чернігова (акти впровадження від 24.14.2018 р.), Дніпропетровської (акти впровадження від 05.12.2018 р.), Київської (акти впровадження від 14.12.2018 р.), Тернопільської (акти впровадження від 27.12.2018 р.), Чернігівської областей (акти впровадження від 22.11.2018 р.);

- в практичну діяльність ЛПЗ м. Києва (акти впровадження від 29.11.2018 р., 11.12.2018 р., 12.12.2018 р., 19.12.2018 р.), м. Чернігова (акти впровадження від 14.01.2019 р., 15.01.2019 р.), Дніпропетровської (акти впровадження від 03.12.2018 р.), Запорізької (акти впровадження від 17.01.2019 р.), Київської (акти впровадження від 06.12.2018 р.), Чернігівської (акти впровадження від 27.12.2018 р., 21.01.2019 р.), Черкаської областей (акти впровадження від 21.11.2018 р.).

Розроблені за результатами дисертаційного дослідження пропозиції щодо сприяння дотриманню етичних норм у сфері забезпечення якості ЛЗ та просвітня

програма для населення «Здоров'я та ліки» впроваджені в експертно-консультативну й інформаційно-просвітню діяльність ГО «Інститут здоров'я та якості життя «ДоброЛік», а також роботу Громадської ради при МОЗ України, Експертної ради Міжфракційного депутатського об'єднання «За духовність, моральність та здоров'я України» у Верховній Раді України та Українського відділення кафедри ЮНЕСКО з біоетики (акти впровадження від 11.01.2017 р.). Вищенаведені пропозиції з питань етики були включені до матеріалів парламентських слухань у Верховній Раді України VIII скликання 16.12.2015 р. «Про реформу охорони здоров'я в Україні».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею, у якій викладено авторський підхід до розробки методологічних й організаційно-прикладних засад побудови та ефективного функціонування ІМЗЯ ЛЗ на етапах оптової, роздрібної реалізації і медичного застосування.

Автором власноруч визначено мету і завдання дослідження, розроблено загальну методику та обрано методи дослідження, виконано заплановані заходи на усіх етапах дослідження, здійснено збір і аналіз первинних даних, проведено теоретичні обґрунтування та експериментальні дослідження, побудовано комплекс моделей різного рівня (структурно-логічних, процесних, функціональних), розроблено анкету для проведення соціологічного дослідження, здійснено математико-статистичну обробку результатів анкетування, проведено аналіз та узагальнення одержаних результатів, сформульовано основні положення та висновки дисертаційної роботи, підготовлено матеріали до опублікування.

Здобувачем одноосібно опубліковано 10 наукових праць: 2 статті у фахових наукових виданнях України, 1 – в іноземному науковому виданні, 7 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій. У наукових працях, опублікованих у співавторстві з Н. О. Ветютневою, В. В. Трохимчуком, Л. О. Федоровою, В. І. Тодоровою, Л. Б. Пилипчук, Т. М. Будніковою та іншими вченими (зазначені у списку опублікованих праць за темою дисертації), внесок автора є визначальним і полягає у безпосередній участі в постановці мети, завдань, отриманні та обговоренні результатів, підготовці висновків. В 4 статтях у співавторстві з М. С. Пономаренком, В. В. Трохимчуком (мол.), В. В. Красновим, Л. Г. Юрковською здобувачу належить участь у проведенні досліджень та формуванні висновків. Із вказаних наукових праць у даній дисертаційній роботі наведено лише ті положення, розробки і рекомендації, які є результатом особистих досліджень автора. Теми дисертацій співавторів зазначено у вступі дисертації.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення і результати дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на 26 науково-практичних заходах міжнародного та всеукраїнського рівнів, а саме: XIV Конгресі Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ) (Донецьк, 2012), Науково-практичній конференції «Актуальні питання безпечного застосування ліків» (Тернопіль, 2013), Навчально-науковій конференції «Сучасна післядипломна освіта: досягнення, проблеми, перспективи» (Харків, 2013), X Науково-практичній конференції з участю міжнародних спеціалістів «Слобожанські читання. Медичне і фармацевтичне право України: інновації, якість, безпека і перспективи розвитку»

(Харків, 2013), XII З'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (ВУЛТ) (Київ, 2013), VI Національному конгресі «Людина та ліки – Україна» (Київ, 2013), Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасний вимір медичної науки та практики» (Дніпропетровськ, 2014), Міжнародній науково-практичній конференції «Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі» (Одеса, 2014), Міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика на сучасному історичному етапі» (Київ, 2014), Міжнародній науково-практичній конференції «Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення» (Дніпропетровськ, 2015), VII Міжнародному симпозиумі з біоетики «Виклики інформаційного суспільства: від біоетики до нооетики» (Київ, 2015), Всеукраїнському круглому столі у Верховній Раді України «Духовно-моральна компетентність як основа науково-освітніх та політичних процесів в Україні» (Київ, 2016), VIII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи» (Харків, 2016), Міжнародному конгресі «Людина та ліки – Україна» (Київ, 2016), Міжнародній науково-практичній конференції «Роль сучасної медицини у житті людини та її місце у формуванні здорового способу життя» (Львів, 2016), I Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя»: наука, освіта, практика» (Харків, 2017), Міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика: виклики і сьогодення» (Львів, 2014, 2018), Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасна медицина: актуальні проблеми, шляхи вирішення та перспективи розвитку» (Одеса, 2018), VII, X та XII Науково-практичній конференції «Управління якістю в фармації» (Харків, 2013, 2016, 2018), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою» (Львів, 2018), VII Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2018), Міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика: актуальні питання взаємодії» (Київ, 2018), II Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку» (Харків, 2018).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 63 наукові праці, з них: 29 статей (22 – у наукових фахових виданнях України; 5 – у зарубіжних наукових виданнях, з яких 1 – у науковому виданні Республіки Польща, що індексується у міжнародній наукометричній базі Scopus, 3 – у міжнародному науковому фаховому виданні Республіки Білорусь, 1 – в науковому виданні Республіки Молдова; 2 – в інших наукових виданнях України); 1 монографія; 1 навчально-методичний посібник; 1 методичні рекомендації; 2 свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір; 29 тез доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 604 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 7 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, 16 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 301 сторінку друкованого тексту. Робота ілюстрована 37 таблицями та 49 рисунками. Список використаних джерел містить 359 найменувань, з них 303 кирилицею та 56 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано вибір теми дослідження, сформульовано мету та основні завдання дисертаційних досліджень, визначено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, наведено відомості щодо впровадження результатів дисертаційної роботи, а також структура роботи.

У **розділі 1 «Аналіз сучасного стану розвитку системи забезпечення якості лікарських засобів в Україні та світі»** здійснено аналіз процесу становлення та сучасного стану національної СЗЯ ЛЗ, який свідчить про її активний розвиток в напрямку підвищення і гармонізації вимог до якості ЛЗ з європейським законодавством, регламентування фармацевтичної діяльності на всіх етапах життєвого циклу ЛЗ та переходу від тотального контролю якості до створення гарантованої СЗЯ ЛЗ і вибіркового контролю. Окреслено роль спеціалізованих європейських та міжнародних організацій у процесах гармонізації вимог до якості ЛЗ. Показано особливості законодавчого і нормативного регулювання обігу та якості ЛЗ на європейському і світовому ринках. Проаналізовано сучасний стан та особливості стандартизації у сфері забезпечення якості ЛЗ в Україні. Опрацьовано основні види нормативних документів системи стандартизації ЛЗ. Проаналізовано підходи, принципи та елементи МС СУЯ ISO 9001:2015, а також показано зв'язок цього стандарту з іншими стандартами ISO (ISO 9004, ISO серії 10000, ISO 19011), додаткове застосування яких дає можливість підвищити дієвість СУЯ ФП.

Охарактеризовано основні рекомендації ІСН та вимоги GxP щодо забезпечення якості ЛЗ протягом усього життєвого циклу, починаючи від фармацевтичної розробки і завершуючи медичним застосуванням. Висвітлено стан та перспективи імплементації GxP в Україні. Визначено, що одним з напрямків розвитку СЗЯ ЛЗ є постійна актуалізація діючих настанов з якості та GxP, а також розробка та прийняття на основі європейських і міжнародних рекомендацій настанов з інших важливих аспектів забезпечення якості ЛЗ (закупівель, лабораторного контролю якості, фармацевтичної освіти тощо). З'ясовано, що порівняно з іншими етапами життєвого циклу ЛЗ найменш розробленими в нормативному, організаційно-методичному та практичному плані є проблема забезпечення якості ЛЗ на етапах роздрібної реалізації і медичного застосування.

У **розділі 2 «Обґрунтування напрямів, загальної методики, об'єктів та методів дисертаційного дослідження»** обґрунтовано напрям та опрацьовано загальну методику виконання дисертаційного дослідження, що включає шість етапів, в яких виділено наукові напрямки, їх науково-практичне обґрунтування та показано результати наукової роботи у вигляді наукової, навчальної, методичної продукції та практичних впроваджень.

Виходячи з ключових принципів МС СУЯ ISO 9001:2015, а саме: системного, процесного та ризик-орієнтованого підходів, визначено об'єкти дисертаційного дослідження, якими є процеси щодо забезпечення якості ЛЗ на етапах реалізації і медичного застосування, вимоги до якості ЛЗ, ризики для якості ЛЗ. Визначено наукову базу дослідження, що включає: ФП, які здійснюють оптову та роздрібну реалізацію ЛЗ через АЗ (аптечні склади, аптеки, аптечні пункти), фармацевтичні підрозділи (служби, аптеки) ЛПЗ, фахові громадські організації (ФГО),

територіальні органи Держлікслужби та заклади вищої освіти (ЗВО) фармацевтичного спрямування. Основна частина досліджень проводилася на базі закладів м. Києва, Чернігівської, Тернопільської, Дніпропетровської та Запорізької областей, з якими укладено угоди про наукову співпрацю. Окремі фрагменти досліджень торкалися й інших регіонів України (Волинської, Херсонської областей) або мали загальногалузовий характер.

Обґрунтовано вибір методів для кожного з етапів наукового дослідження, що дозволило виявити поточні проблемні аспекти побудови і функціонування СЗЯ ЛЗ на етапах оптової, роздрібної реалізації і медичного застосування та визначити науково обґрунтовані шляхи їх вирішення.

У розділі 3 «Обґрунтування теоретико-методологічних засад інтегративної моделі забезпечення якості лікарських засобів на етапах реалізації і медичного застосування» здійснено узагальнення основних теоретико-методологічних підходів щодо визначення якості ЛЗ як інтегральної категорії. Визначено комплекс основних медичних, фармацевтичних та споживчих властивостей і кількісних характеристик ЛЗ, які у сукупності формують їх інтегральну якість та підлягають контролю і регулюванню.

На основі аналізу та узагальнення сучасних концепцій управління якістю і забезпечення якості обґрунтовано гарантований, всеохоплюючий, споживач-орієнтований та інтегративний підходи до побудови ІМЗЯ ЛЗ. Побудовано й описано загальну модель всеохоплюючої СЗЯ ЛЗ та структурну споживач-орієнтовану ІМЗЯ ЛЗ на етапах життєвого циклу (рис. 1).

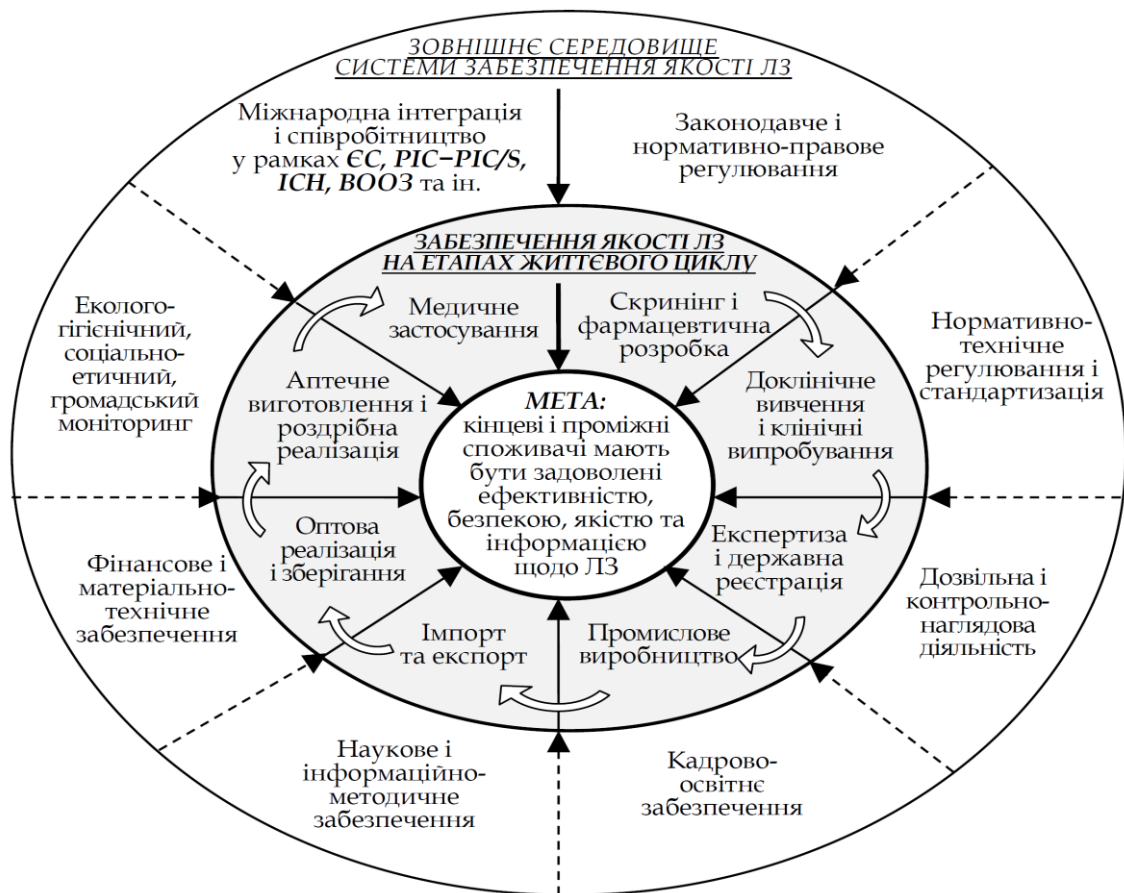


Рис. 1. Структурна споживач-орієнтована модель забезпечення якості ЛЗ

На підставі вищезгаданих наукових підходів та вимог нормативно-правових актів (НПА) і нормативних документів (НД) у сфері забезпечення якості ЛЗ визначено загальні вимоги до якості ЛЗ в АЗ і ЛПЗ та організаційно-практичні заходи щодо забезпечення їх виконання, системна реалізація яких гарантуватиме задоволення вимог кінцевих споживачів (пацієнтів) щодо ЛЗ.

Здійснено аналіз та узагальнення принципів і підходів, які входять до сучасного методологічного апарату логістики, стосовно можливостей та доцільності їх застосування у сфері забезпечення якості ЛЗ, що показало великий потенціал та перспективи у плані застосування наукової бази логістики при побудові МЗЯ ЛЗ на різних етапах їх життєвого циклу, починаючи з виробництва та закінчуючи реалізацією населенню.

Обґрунтовано та розроблено графічну модель міжгалузевої інтеграції СЗЯ ЛЗ, а також структурно-логічну схему ІМЗЯ ЛЗ на етапах реалізації і медичного застосування (рис. 2), яка може використовуватися для побудови відповідної підсистеми СЗЯ ЛЗ на загальнодержавному та регіональному рівнях. Показано, що характерними ознаками ІМЗЯ ЛЗ є комплексність, багаторівневність, багатоаспектність, а також багатовекторність інтеграції процесів забезпечення якості ЛЗ, що включає внутрішню (між суб'єктами та системами всередині моделі) та зовнішню (із зовнішнім середовищем) інтеграцію. Центральним елементом ІМЗЯ ЛЗ є ФІСЯ, що впроваджені в АЗ, які здійснюють оптову і роздрібну реалізацію ЛЗ, та ЛПЗ. Зовнішнім середовищем для даної моделі є всеохоплююча СЗЯ ЛЗ.

На основі аналізу міжнародної і національної нормативної бази згруповано комплекс стандартів та настанов, які є методологічною основою ІМЗЯ ЛЗ на етапах реалізації і медичного застосування. Визначено сфери застосування цих НД в рамках розробленої моделі.

У розділі 4 «Вивчення та обґрунтування регуляторних аспектів забезпечення якості лікарських засобів на галузевому, регіональному і локальному рівнях» вивчено сучасний стан регуляторної діяльності у сфері забезпечення якості ЛЗ в Україні в умовах впровадження належної регуляторної практики (GRP). Показано основні завдання, принципи та вимоги щодо діяльності суб'єктів, що здійснюють державне регулювання обігу ЛЗ. Охарактеризовано й представлено у вигляді графічної моделі основні регуляторні функції щодо забезпечення якості ЛЗ на етапах їх життєвого циклу відповідно до вимог GRP (рис. 3).

На підставі результатів ретроспективного аналізу виділено та описано чотири історичні етапи розвитку нормативно-правової і нормативно-технічної бази України у сфері забезпечення якості ЛЗ:

I. Перехідний етап та визначення напрямів розвитку національного фармацевтичного сектору (1991–1995).

II. Становлення національного фармацевтичного сектору та взяття курсу на євроінтеграцію (1996–2000).

III. Етап інтенсивної гармонізації нормативної бази національного фармацевтичного сектору з європейським законодавством (2001–2009).

IV. Поглиблення гармонізації нормативної бази фармацевтичного сектору України з європейським і міжнародним законодавством та її імплементація у діяльність вітчизняних фармацевтичних підприємств і закладів (з 2010 і дотепер).

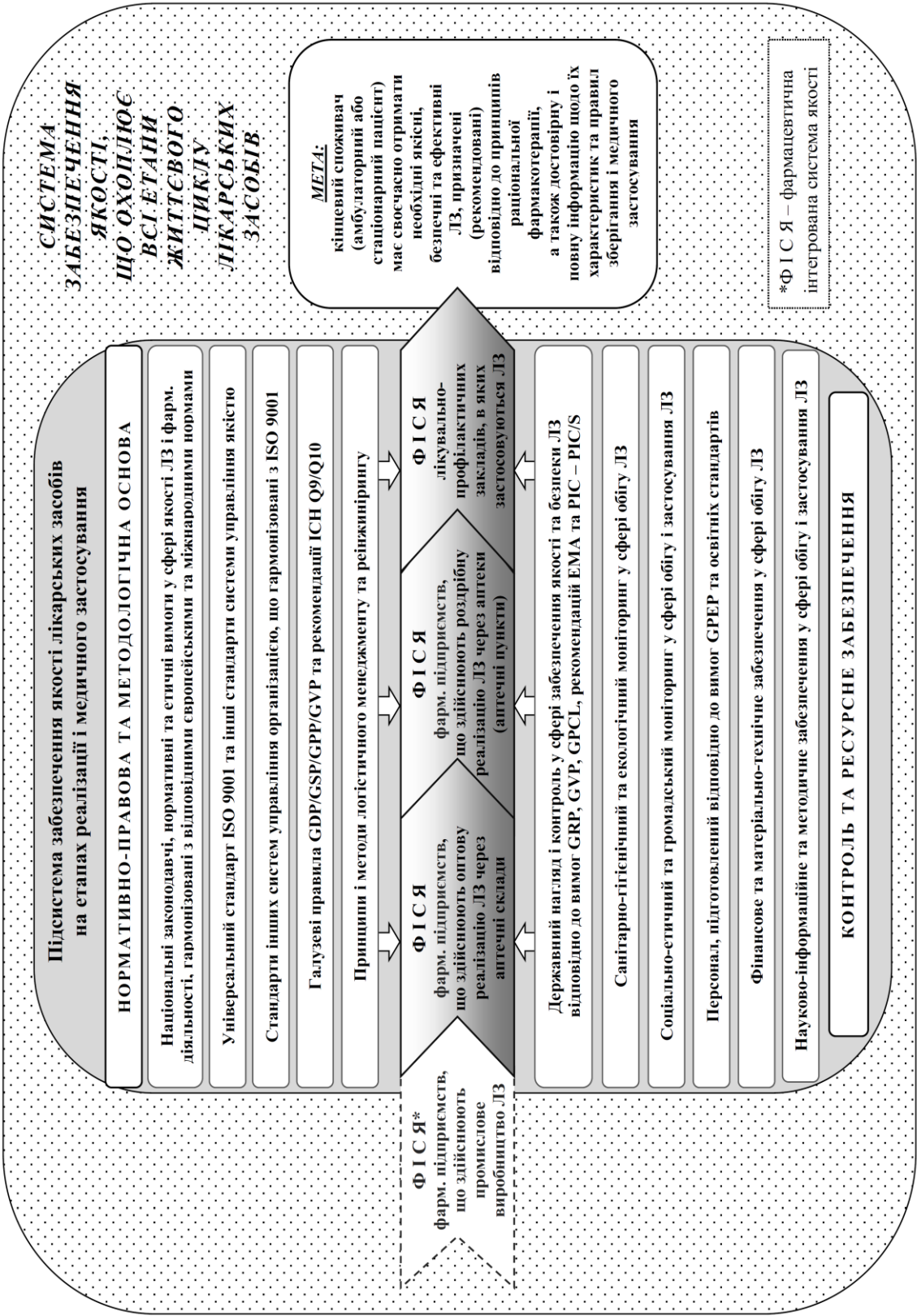


Рис. 2. Структурно-логічна схема інтегративної моделі забезпечення якості лікарських засобів на етапах реалізації і медичного застосування



Рис. 3. Загальна модель регуляторної діяльності у сфері забезпечення якості ЛЗ на етапах їх життєвого циклу відповідно до вимог належної регуляторної практики (GRP)

Визначено загальну кількість вітчизняних НПА і НД, що стосуються питань забезпечення якості ЛЗ, а також проаналізовано їх зміст, сфери застосування та щорічну динаміку прийняття, що дозволило визначити чинники, які спричинили активізацію процесу нормотворчості у різні роки, а також історичні тенденції розвитку національної нормативної бази у цій сфері (рис. 4).

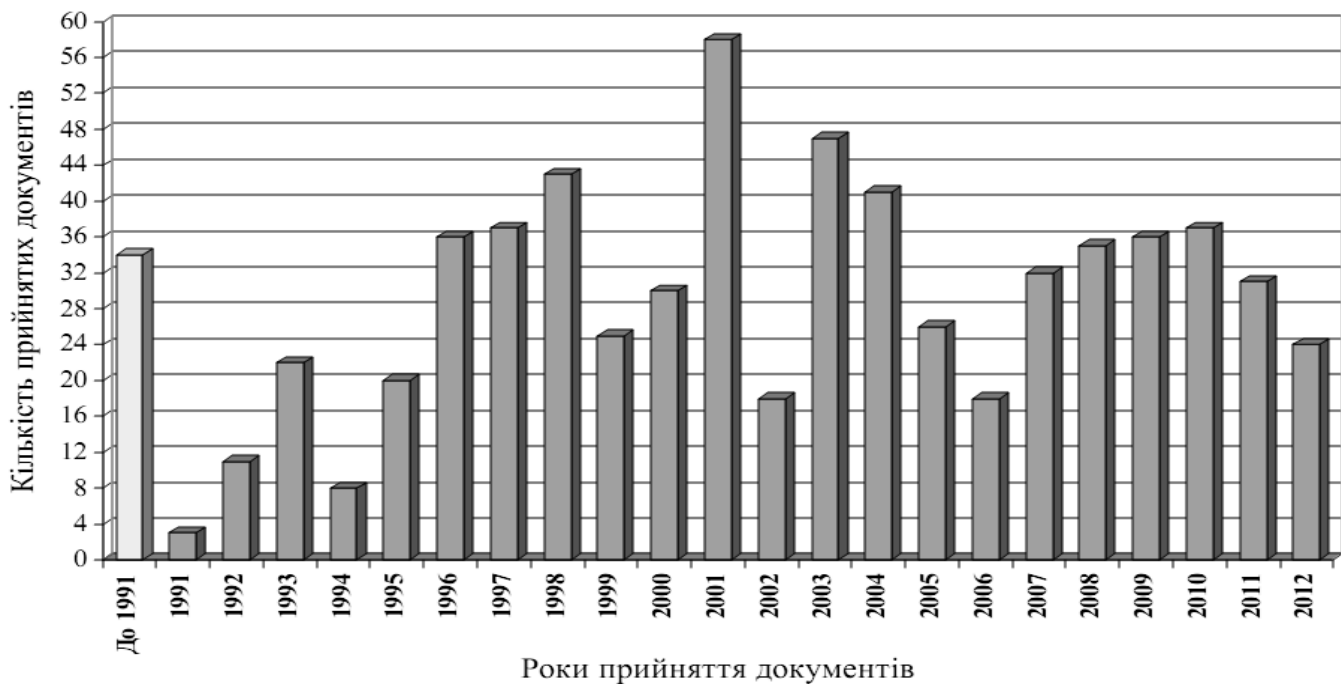


Рис. 4. Динаміка прийняття законодавчих актів та нормативних документів України у сфері забезпечення якості ЛЗ протягом досліджуваного періоду (1991–2012 рр.)

Проаналізовано нормотворчу активність різних суб'єктів нормотворення у сфері забезпечення якості ЛЗ протягом 1991–2012 рр., з яких 53 % НПА та НД введено у дію МОЗ України. Досліджено зміст та хронологію внесення змін до Закону України «Про лікарські засоби», а також низки інших важливих НПА у сфері забезпечення якості ЛЗ. Встановлено, що процес оновлення та доповнення

національної нормативно-правової бази у цій сфері характеризується високими темпами, що зумовлено поглибленням її гармонізації з європейським і міжнародним законодавством відповідно до стратегії євроінтеграції України.

Вивчено діючу національну систему суб'єктів законотворчої і нормотворчої діяльності та визначено види НПА і НД у сфері забезпечення якості ЛЗ, серед яких особливе місце займає комплекс настанов з GxP, які регулюють питання забезпечення якості ЛЗ на різних етапах життєвого циклу. Показано сучасний стан впровадження цих НД у вітчизняному фармацевтичному секторі. Визначено перспективні напрямки розвитку нормативно-правової і нормативно-технічної бази України у сфері забезпечення якості ЛЗ.

На прикладі Херсонської, Чернігівської та Волинської областей досліджено сучасний стан регіональної системи запобігання поширенню неякісних та фальсифікованих ЛЗ на етапах реалізації і медичного застосування. Проаналізовано напрямки проведення територіальними органами Держлікслужби інспекційних перевірок АЗ і ЛПЗ у 2010–2014 рр. На підставі вимог МС ISO 9001 та ISO 9004 запропоновано оцінювати виконання функції щодо проведення інспекційних перевірок місць провадження діяльності з реалізації ЛЗ за такими відносними показниками (коефіцієнтами), як: інтенсивність (I), результативність (R) та ефективність (E), що може розглядатися як один з елементів самооцінки. Розроблено формули розрахунку цих показників (табл. 1).

Таблиця 1

**Показники оцінки інспекційної діяльності територіальних органів
державного контролю якості лікарських засобів**

<i>Назва показника</i>	<i>Формула розрахунку</i>	<i>Опис символів формули</i>
Середньорічна інтенсивність проведення інспекційних перевірок місць провадження діяльності з реалізації ЛЗ (I_{Π} , %)	$I_{\Pi} = \frac{N_{\Pi}}{N_M} \times 100$	N_{Π} – загальна кількість проведених протягом року інспекційних перевірок місць провадження діяльності з реалізації ЛЗ (АЗ та ЛПЗ); N_M – загальна кількість місць провадження діяльності з реалізації ЛЗ (АЗ та ЛПЗ)
Результативність виконання річного плану інспекційних перевірок місць провадження діяльності з реалізації ЛЗ (R_{Π} , %)	$R_{\Pi} = \frac{N_{\Pi}}{N_{\Pi\Pi}} \times 100$	$N_{\Pi\Pi}$ – загальна кількість запланованих на рік інспекційних перевірок місць провадження діяльності з реалізації ЛЗ
Ефективність проведення інспекційних перевірок місць провадження діяльності з реалізації ЛЗ (E_{Π} , %)	$E_{\Pi} = \frac{N_{\Pi\Pi} + N_{\Pi\Pi}}{N_{\Pi}} \times 100$	$N_{\Pi\Pi}$ – загальна кількість виданих протягом року приписів і розпоряджень щодо усунення порушень Ліцензійних умов та вимог законодавства у сфері якості ЛЗ; $N_{\Pi\Pi}$ – загальна кількість виявлених протягом року неякісних, незареєстрованих, фальсифікованих або підозрілих щодо фальсифікації серій ЛЗ

На прикладі Держлікслужби у Чернігівській області здійснено оцінку інспекційної діяльності в 2010–2014 рр. за вищенаведеними показниками, що показало: 100 % виконання річних планів проведення перевірок; високий рівень інтенсивності перевірок у 2010–2013 рр. (середнє значення становить 67 %) та її різкий спад у 2014 р. (до 25 %); суттєве зростання (в середньому на 22 %) ефективності перевірок у 2011–2013 рр. (пікове значення становить 89 %) та її відчутне зниження у 2014 р. (до 46 %) (рис. 5).

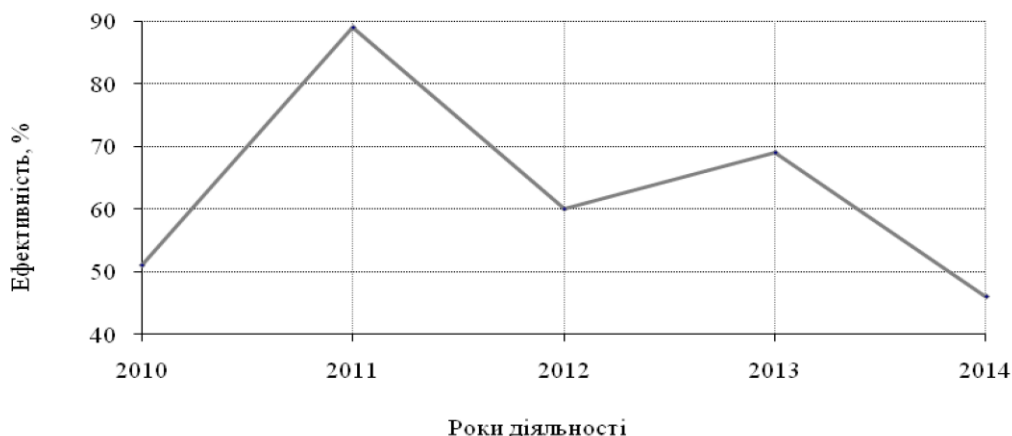


Рис. 5. Динаміка змін ефективності проведення інспекційних перевірок Держлікслужбою у Чернігівській області у досліджуваний період (2010–2014 рр.)

Здійснений аналіз показав, що пік ефективності проведення інспекційних перевірок Держлікслужбою у Чернігівській області припадає на 2011 р., що прямо пов'язано із входженням України до РІС – РІС/С (01.01.2011 р.) та початком реалізації Регіональної програми із запобігання поширенню неякісних, фальсифікованих і незареєстрованих ЛЗ на 2011–2015 рр. Причинами різкого зменшення інтенсивності та ефективності проведення перевірок у 2014 р. стало ускладнення соціально-економічної ситуації в Україні та тимчасове запровадження Кабінетом Міністрів України мораторію на перевірки всіх СФД.

Проаналізовано виконання міжвідомчих програм із запобігання ввезенню та поширенню неякісних, фальсифікованих і незареєстрованих ЛЗ, що діяли на території досліджуваних областей у 2011–2015 рр. Визначено перспективні напрямки вдосконалення регіональних СЗЯ та запобігання фальсифікації ЛЗ.

На прикладі Чернігівської області відпрацьовано принципи розробки та впровадження в роботу АЗ документації СЯ (ФІСЯ), а саме стандартних робочих методик і протоколів для документування процесів поставки, розподілу, відправки, транспортування та повернення ЛЗ відповідно до вимог GxP.

У розділі 5 «Дослідження професійних, освітніх та етичних аспектів забезпечення якості лікарських засобів на етапах реалізації і медичного застосування», зважаючи на ключову роль уповноваженої особи з якості ЛЗ у впровадженні та підтриманні дієвості ФІСЯ, визначено 12 основних НПА та НД, що безпосередньо стосуються питань професійної діяльності УО в АЗ і ЛПЗ. На основі узагальнення і систематизації положень, прописаних у зазначених документах, сформовано загальний перелік професійних функцій УО (загалом включає 42 функції) та здійснено його структурування на п'ять класифікаційних груп, а саме:

лідерські, планувальні, організаційні, контрольні та інформаційні. Встановлено, що найбільша частина професійних функцій УО має організаційний характер (33,5 % від загальної кількості функцій) та виконується на рівні ФП, що здійснюють оптову реалізацію ЛЗ через аптечні склади (79 % від загальної кількості функцій) (рис. 6). Останнє пов'язано з імплементацією вимог GDP у ліцензійні умови провадження відповідного виду діяльності (з 2011 р.). По мірі впровадження вимог GPP на ФП, що здійснюють роздрібну реалізацію ЛЗ через аптеки (аптечні пункти), зазначене співвідношення буде змінюватися.

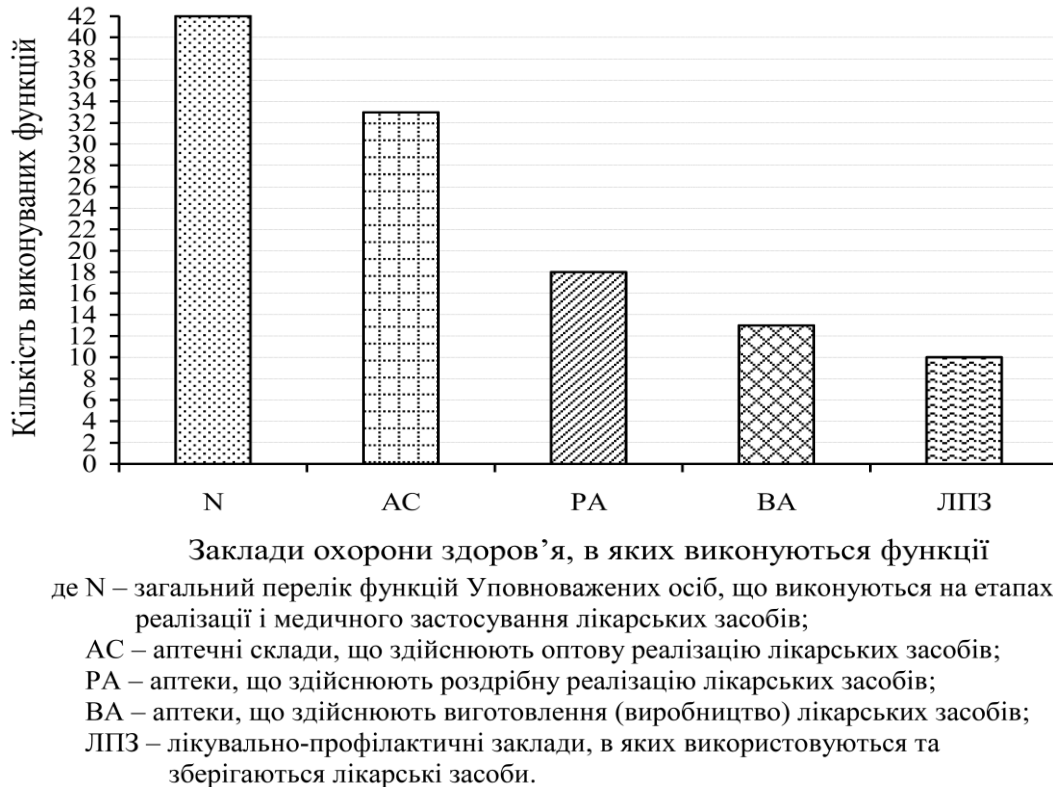


Рис. 6. Порівняння кількостей професійних функцій Уповноважених осіб, що виконуються в аптечних закладах різного типу та лікувально-профілактичних закладах

Обґрунтовано доцільність включення до переліку професійних функцій УО здійснення фармаконагляду, консультативної та інформаційно-просвітньої роботи, а також групи лідерських функцій, що охоплюють цільові, соціально-етичні та психологічні аспекти її професійної діяльності. Групи професійних функцій УО представлено у вигляді дерева функцій, що може слугувати основою для розробки кваліфікаційної характеристики, посадової інструкції, функціональних обов'язків та програм підготовки УО (рис. 7).

Показано необхідність введення в АЗ та ЛПЗ окремої посади «уповноважена особа з якості ЛЗ» або еквівалентної посади (провізор з якості, фахівець з якості ЛЗ), яку має обіймати особа з вищою фармацевтичною освітою, належним досвідом роботи та щорічним проходженням БПР з питань забезпечення якості ЛЗ.

Проаналізовано зміст і сучасний стан підготовки, а також узагальнено основні етапи формування професійних компетентностей провізорів з питань забезпечення і контролю якості ЛЗ на етапах здобуття вищої освіти, післядипломної освіти та БПР (рис. 8). Показано переваги комбінованих форм навчання та роль ФГО у формуванні вказаних компетенцій.

ПРОФЕСІЙНІ ФУНКЦІЇ

Уповноважених осіб з якості ЛЗ аптечних і лікувально-профілактичних закладів



Рис. 7. Структура дерева професійних функцій Уповноважених осіб з якості ЛЗ аптечних і лікувально-профілактичних закладів



* Провізори можуть отримувати другу вищу освіту, зокрема в рамках спеціальності «Менеджмент» за освітньою програмою «Якість, стандартизація та сертифікація» освітнього рівня «Магістр».

** Положення про систему БПР фахівців у сфері охорони здоров'я, затверджене постановою КМУ від 28.03.2018 № 302, не передбачає такої форми підготовки як ПАЦ. На даний час МОЗ розробляється новий порядок проведення атестації провізорів, що передбачатиме облік балів БПР шляхом ведення працівником особистого освітнього портфоліо.

Рис. 8. Основні етапи формування професійних компетентностей провізорів з питань забезпечення якості ЛЗ

Розроблено навчальний план і програму циклу тематичного удосконалення «Основні засади функціонування систем якості аптечних закладів», зміст якої дає можливість підготувати провізорів до самостійної роботи щодо впровадження та підтримання дієвих СЯ (ФІСЯ) в АЗ і ЛПЗ.

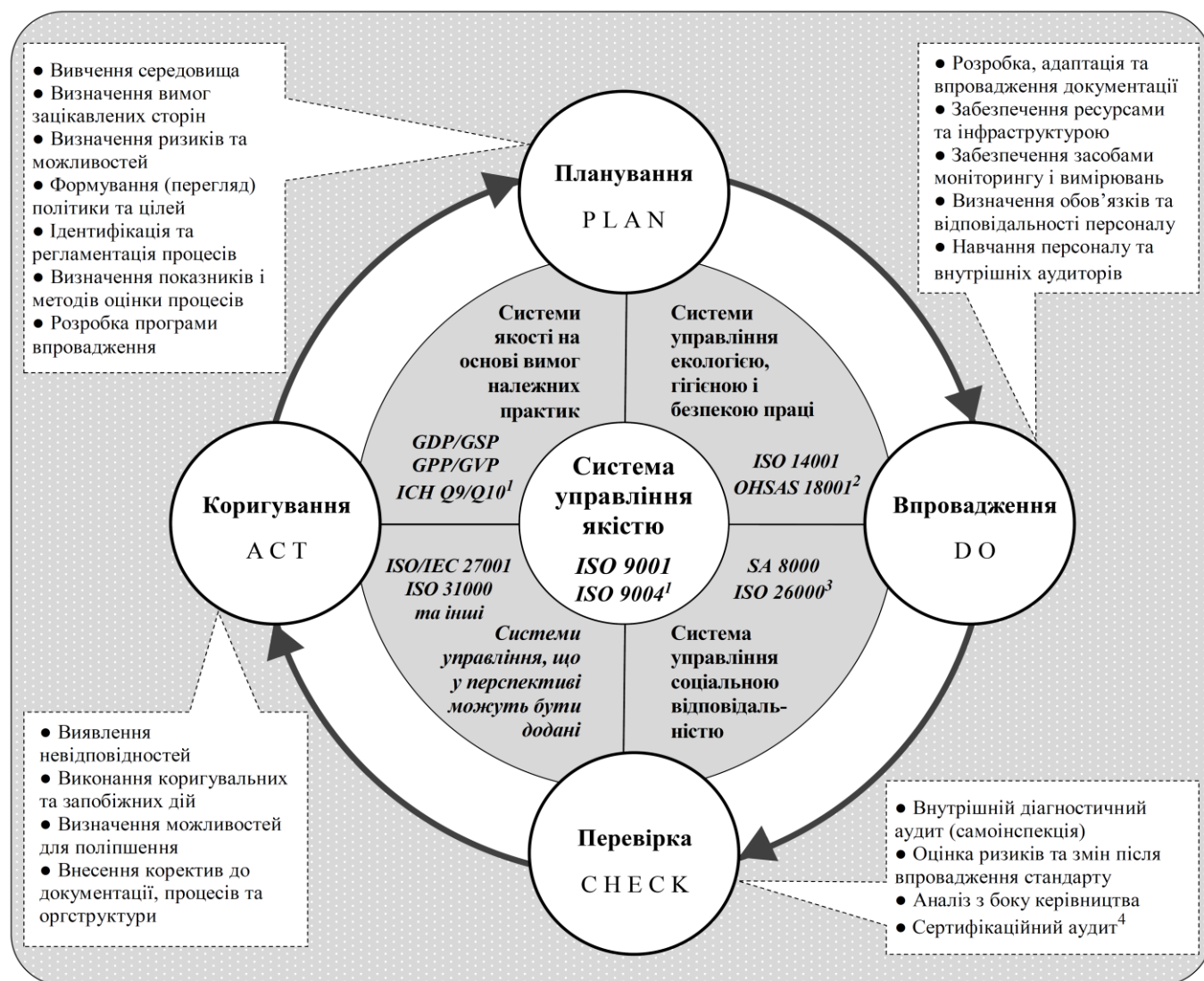
Обґрунтовано нормативно-правові засади інформаційно-просвітньої діяльності провізорів як важливої складової належної аптечної практики (GPP). Проаналізовано існуючі форми та методи просвітньої роботи, з яких як найбільш ефективні визначені активні форми, що передбачають методи безпосереднього спілкування фахівців з населенням. Обґрунтовано доцільність підвищення кваліфікації провізорів з питань організації та проведення просвітньої роботи. Розроблено просвітню програму для населення «Здоров'я та ліки» та обґрунтовано організаційно-методичні засади її викладання.

Проаналізовано й узагальнено етичні вимоги до професійної діяльності на кожному з етапів життєвого циклу ЛЗ, що містяться у національних НПА, НД і етичних кодексах та регулюють питання забезпечення якості ЛЗ. Проведено аналіз функціональних обов'язків УО АЗ, який дозволив виявити можливі порушення етичних норм під час здійснення професійної діяльності УО та спрогнозувати їх негативні наслідки. Визначено негативні особистісні риси провізора, що можуть призвести до порушення норм професійної етики під час виконання ним обов'язків УО, зокрема, такі як: непрофесійність, некомпетентність, недбалість, безвідповідальність, нечесність, формалізм тощо. Розроблено загальну модель процесу формування морально-етичних якостей особистості фармацевтичного працівника. Запропоновано заходи щодо сприяння дотриманню професійно-етичних норм у сфері забезпечення якості ЛЗ на рівні АЗ та галузі охорони здоров'я в цілому.

У розділі 6 «Наукове обґрунтування фармацевтичних інтегрованих систем якості аптечних закладів та лікувально-профілактичних закладів» обґрунтовано науково-практичні підходи до формування ФІСЯ на основі вимог належних практик (GDP/GSP/GPP/GVP), рекомендацій ICH Q9/Q10 та МС СУ якістю, екологією, гігієною і безпекою праці та соціальною відповідальністю (ISO 9001, ISO 14001, OHSAS 18001, SA 8000) в АЗ, що здійснюють оптову і роздрібну реалізацію ЛЗ, та ЛПЗ. На основі концепції ітеративного циклу Демінга-Шухарта (PDCA) розроблено структурно-логічну модель процесу впровадження ФІСЯ в АЗ і ЛПЗ (рис. 9).

На підставі змістового та порівняльного аналізу здійснено інтегрування елементів і вимог найбільш близьких за змістом та подібних за структурою пар МС СУ, настанов ICH і GxP в рамках СУ, які підлягають впровадженню в АЗ і ЛПЗ в контексті формування ФІСЯ. Шляхом встановлення подібності структурних елементів та вимог МС СУ, ICH і GxP визначено потенційні сфери їх синергії.

На основі вищенаведених вимог розроблено типову процесну модель ФІСЯ АЗ і ЛПЗ. Метою побудованої моделі є задоволення інтересів споживачів ЛЗ (пацієнтів) й інших зацікавлених сторін (медичних і фармацевтичних працівників, регуляторних органів, суспільства тощо). Реалізація цієї мети досягається шляхом виконання трьох категорій процесів, а саме: процесів управління, основних процесів та процесів підтримки (рис. 10). Описано та структуровано зміст кожного процесу моделі ФІСЯ АЗ і ЛПЗ.



¹ Рекомендації настанов ICH Q9, ICH Q10 та стандарту ISO 9004 посилюють і доповнюють вимоги базових стандартів.

² Стандарт OHSAS 18001 невдовзі буде замінено на ISO 45001. ³ ISO 26000 є альтернативою стандарту SA 8000.

⁴ Сертифікація може проводитися як за окремими системами управління, так і всієї інтегрованої системи управління.

Рис. 9. Структурно-логічна модель впровадження фармацевтичної інтегрованої системи якості в аптечному (лікувально-профілактичному) закладі

Обґрунтовано підходи до регламентації і документування процесів ФІСЯ в умовах функціонування чотирирівневої системи задокументованої інформації, що включає: основоположні, регламентуючі, інструктивно-методичні та робочі (первинні) документи.

Ключову роль у процесі впровадження і підтримки дієвої ФІСЯ відіграє управління персоналом, здійснюване у формі лідерства. На підставі вимог МС СУЯ ISO 9001:2015, що визначає лідерство як один з головних принципів управління якістю, розроблено загальну модель процесу лідерства та матрицю відповідальності і повноважень працівників АЗ та ЛПЗ в межах ФІСЯ, яка передбачає чотирирівневу систему відповідальності і повноважень, що включає: керівника процесу; відповідальних за функціонування процесу; учасників процесу; осіб, які інформуються про процес. Визначено очікувані виходи кожного з процесів ФІСЯ.

Виходячи з концепції постійного поліпшення, побудовано структурно-ієрархічну модель оцінки дієвості та поліпшення ФІСЯ АЗ і ЛПЗ (рис. 11).

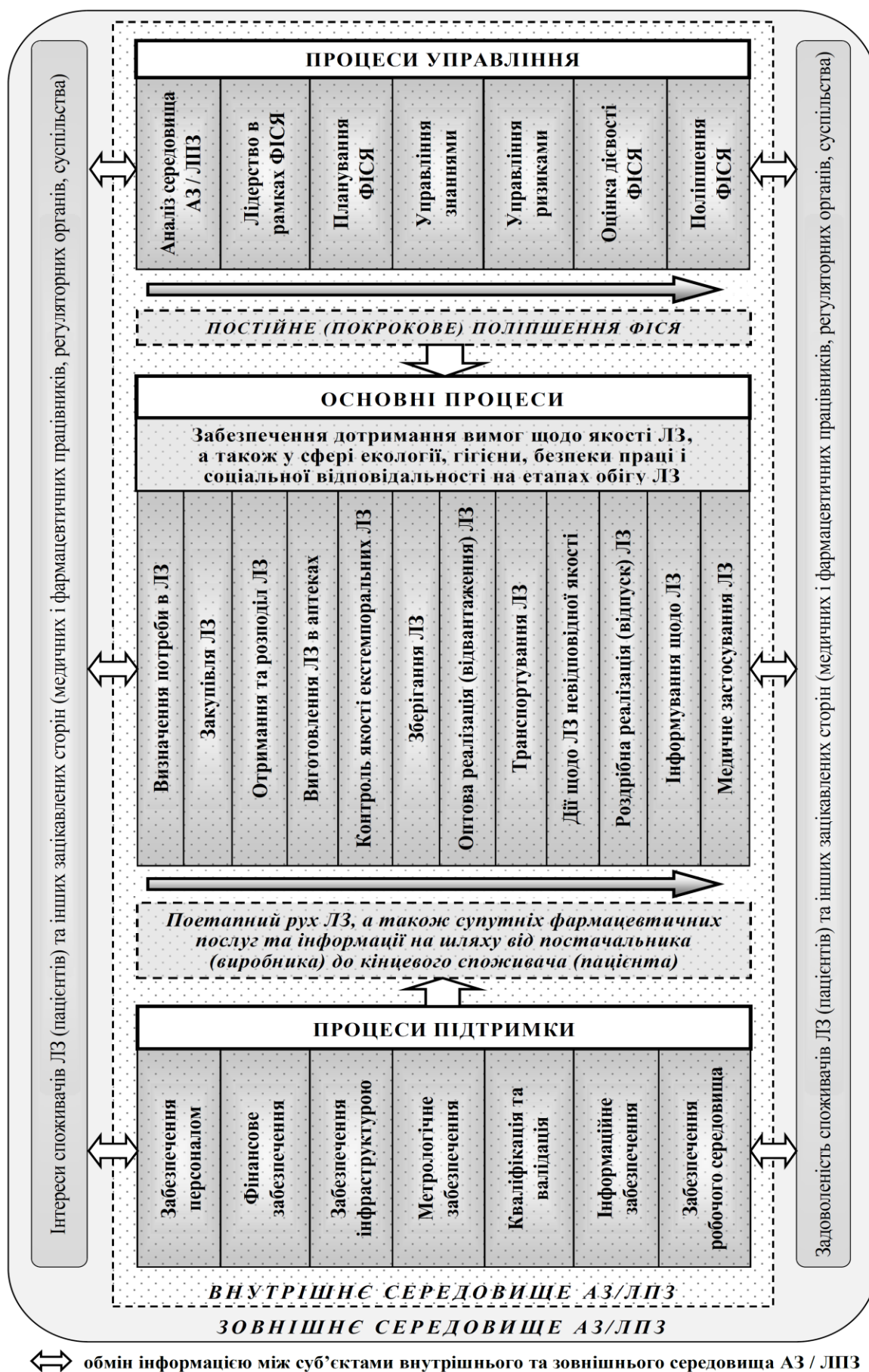


Рис. 10. Типова процесна модель фармацевтичної інтегрованої системи якості аптечного (лікувально-профілактичного) закладу

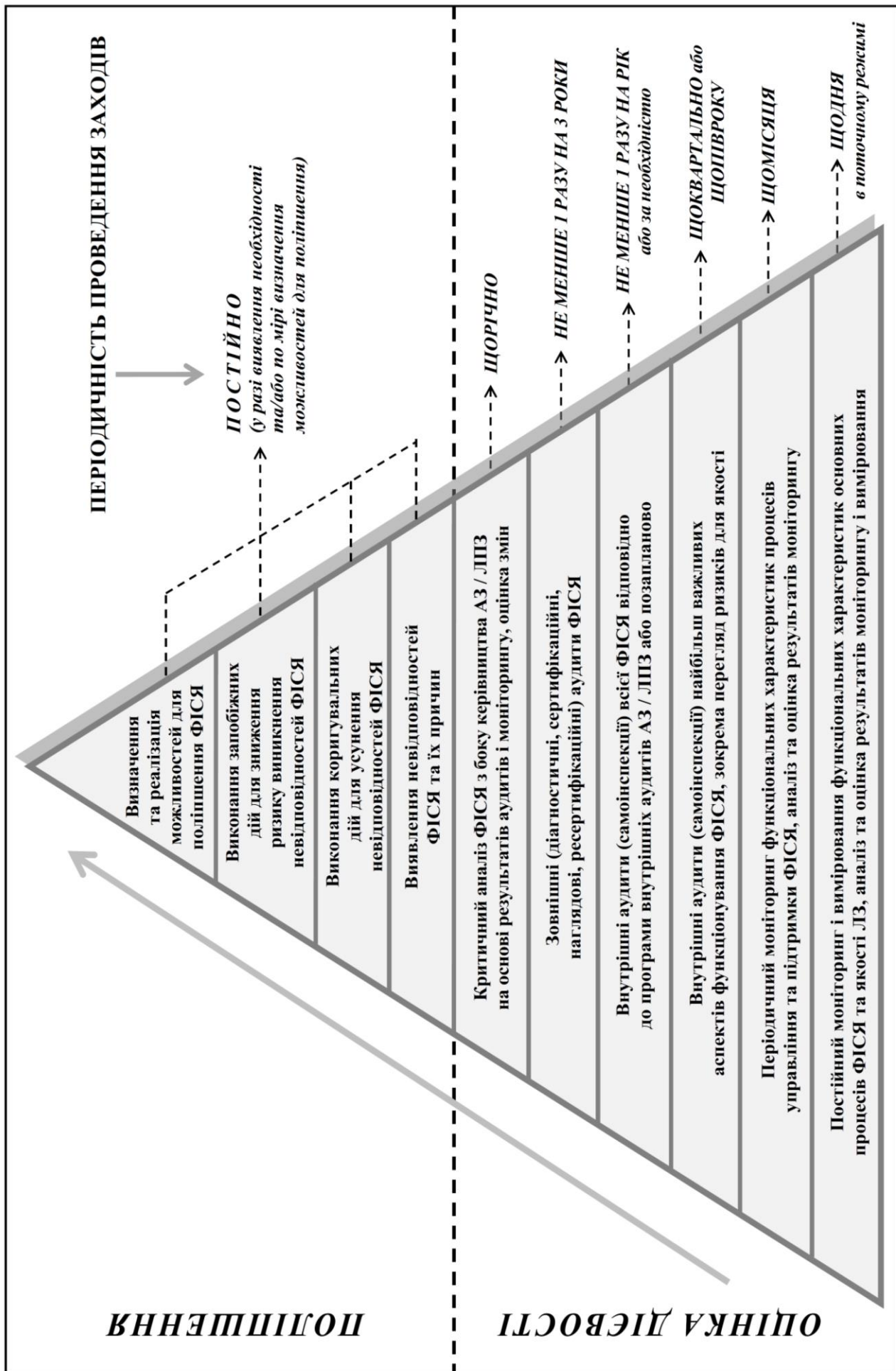


Рис. 11. Структурно-ієрархічна модель оцінки та поліпшення фармацевтичної інтегрованої системи якості аптечного (лікувально-профілактичного) закладу

За допомогою методології IDEF0 побудовано функціональну модель процесу вхідного контролю якості ЛЗ – одного з найважливіших процесів ФІСЯ АЗ і ЛПЗ (рис. 12). Розроблена модель дозволила детально описати структуру і логіку проведення вхідного контролю якості ЛЗ та є основою для подальшої поопераційної регламентації, а також оцінки та визначення шляхів поліпшення цього процесу.

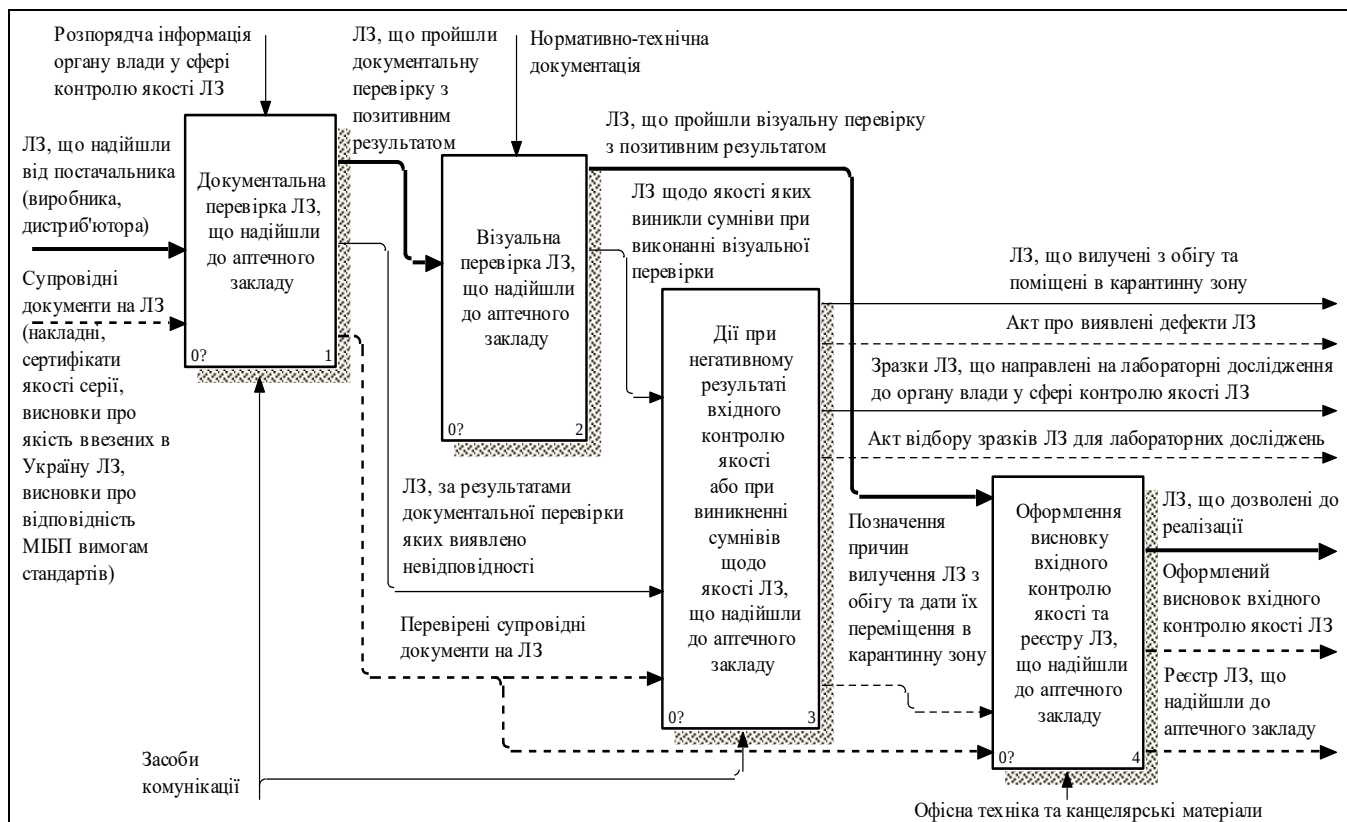


Рис. 12. Фрагмент IDEF0-діаграми «Вхідний контроль якості лікарських засобів, що надходять до аптечного (лікувально-профілактичного) закладу»

В рамках дослідження рівня готовності до впровадження ФІСЯ проведено аналіз стану впровадження GxP та окремих MC СУ або їх елементів у вітчизняних АЗ і ЛПЗ. Так, проаналізовано наявність в АЗ, що здійснюють оптову реалізацію ЛЗ, сертифікатів відповідності вимогам GDP. Починаючи з 2011 р., сертифікація на відповідність вимогам GDP набула обов'язкового характеру. У зв'язку з цим вітчизняні дистриб'ютори ЛЗ почали проходження процедури сертифікації відповідно до порядку, встановленого МОЗ України. Проведений аналіз офіційної звітної інформації Держлікслужби показав, що станом на 01.02.2019 р. чинні сертифікати відповідності вимогам GDP наявні у 10 ФП, що здійснюють оптову реалізацію ЛЗ через 20 аптечних складів (АС), з яких 9 ФП мають по 1 сертифікованому АС, а 11 АС є структурними підрозділами одного ФП. Аналіз географії розташування сертифікованих АС показує, що перше місце за наявністю сертифікатів GDP займають м. Київ і Київська область, на території яких розташовано 9 АС, що становить 40,9 % від загальної кількості АС; друге місце порівну поділяють – м. Дніпро і Дніпропетровська область та м. Харків і Харківська область, на територіях яких розташовано по 3 АС, що становить по 13,6 % від

загальної кількості АС (рис. 13). Загалом станом на 2019 р. географія розташування АС, сертифікованих на відповідність вимогам GDP, охоплює 11 з 27 регіонів України.

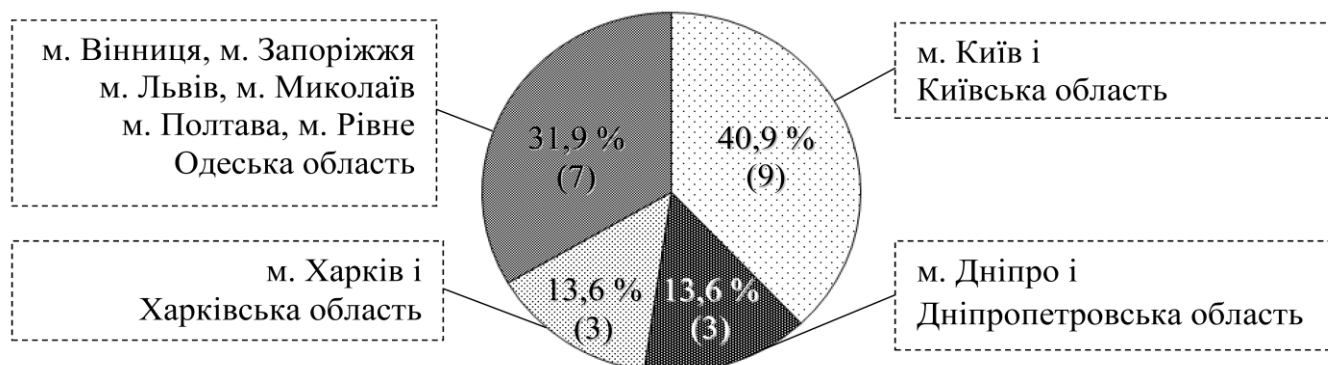


Рис. 13. Співвідношення розташування аптечних складів, що сертифіковані на відповідність вимогам GDP, в різних регіонах України

Дотепер в Україні не проводиться ні обов'язкова, ні добровільна сертифікація ФП, що здійснюють роздрібну реалізацію ЛЗ через аптеки (аптечні пункти), на відповідність вимогам належної аптечної практики (GPP). Водночас, на основі аналізу публічної інформації з'ясовано, що окремі роздрібні ФП пройшли добровільну процедуру сертифікації на відповідність вимогам МС ISO 9001 або перебувають на стадії їх впровадження. Зазначене створює підготовчу основу для подальшого впровадження GPP в рамках побудови ФІСЯ у вітчизняних АЗ.

Аналіз інформації, розміщеної на офіційних сайтах ЛПЗ та департаментів (управлінь) охорони здоров'я місцевих органів влади і самоврядування, засвідчує, що в останні роки триває активний процес впровадження СУЯ та сертифікації на відповідність вимогам ISO 9001 у ЛПЗ України. Цей процес охопив, в першу чергу, ЛПЗ третинного і вторинного рівнів надання медичної допомоги. На сьогодні робота щодо впровадження ISO 9001 проводиться також у низці центрів первинної медико-санітарної допомоги. Проте, вивчення інформації стосовно СУЯ, які впроваджені у вітчизняних ЛПЗ всіх типів, у тому числі тих, що мають в своїй структурі посади провізорів (клінічних провізорів, фармацевтів) та фармацевтичні підрозділи (аптека, склад зберігання ЛЗ тощо), показує, що вони включають переважно медичні (оздоровчо-профілактичні, діагностично-лікувальні, реабілітаційні) процеси і майже не торкаються фармацевтичних аспектів діяльності ЛПЗ. Зазначене підтверджує актуальність розробки ФІСЯ як складової загальної СУЯ ЛПЗ.

Шляхом анкетного опитування провізорів (всього опитано 132 фахівця), які працюють в різних АЗ та представляють різні населені пункти України, досліджено рівень готовності вітчизняних аптек до впровадження ФІСЯ на основі вимог GxP та МС СУ якістю, екологією, гігієною і безпекою праці та соціальною відповідальністю. Близько 85 % досліджених аптек – це ФП приватної форми власності, решта – виробничі та лікарняні аптеки державної або комунальної власності. 20 % опитаних провізорів (респондентів) відносились до керівного складу (завідувач аптеки або керівник підрозділу). Опитувальна анкета містила 41 питання. Зокрема, було вивчено стан використання в аптеках рекомендацій ВООЗ та МФФ з

GPP, вимог ISO 9001, процесу управління ризиками для якості ЛЗ та системи коригувальних і запобіжних дій. Статистична обробка результатів анкетування показала, що статистичні показники вибірки (середня і гранична похибка, дисперсія, середнє квадратичне відхилення) з ймовірністю 0,954 знаходяться в допустимих межах своїх граничних значень, що підтверджує репрезентативність вибірки.

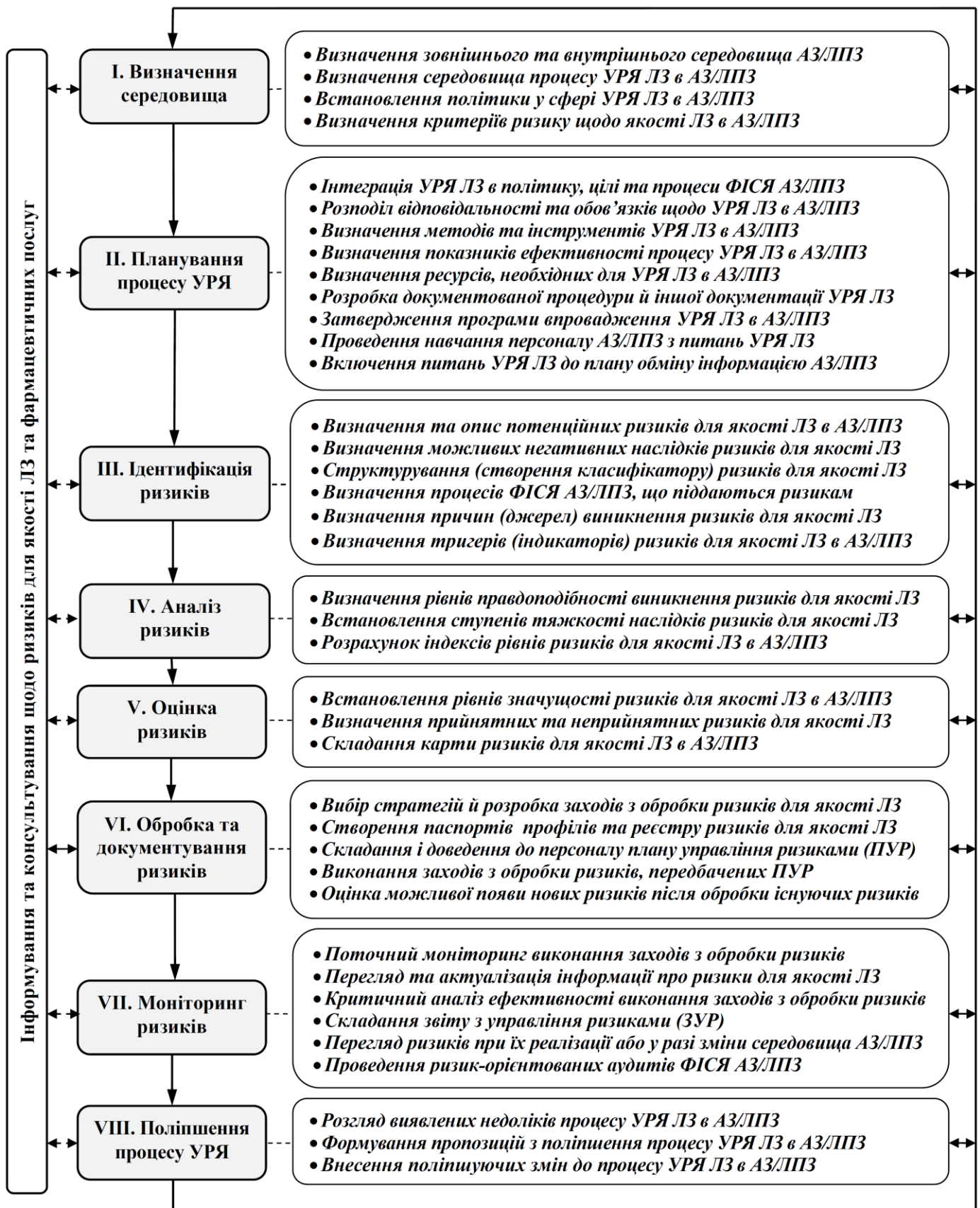
На підставі аналізу та узагальнення результатів анкетування встановлено позитивні тенденції, що підлягають подальшому розвитку, а також проблемні питання, що потребують вирішення, в контексті готовності вітчизняних аптек до впровадження ФІСЯ. Визначено практичні кроки щодо підвищення рівня готовності аптек України до впровадження ФІСЯ.

У розділі 7 «Обґрунтування методологічних та прикладних засад управління ризиками для якості лікарських засобів в аптечних і лікувально-профілактичних закладах» показано, що невід’ємним елементом сучасних GxP та одним з важливих компонентів дієвих ФІСЯ є управління ризиками для якості ЛЗ, орієнтоване на захист пацієнтів (споживачів), а також задоволення інтересів інших зацікавлених сторін (медичних і фармацевтичних працівників, регуляторних органів, суспільства). Ефективний підхід до УРЯ ЛЗ сприяє прийняттю кращих і більш обґрунтованих управлінських рішень керівництвом ФП та забезпечує пацієнтові високу якість ЛЗ шляхом встановлення запобіжних заходів для контролю можливих ризиків для якості, що можуть виникати протягом життєвого циклу ЛЗ. Важливість проблеми керування ризиками підтверджує і той факт, що ризик-орієнтоване мислення поряд з процесним підходом є концептуальною основою МС ISO 9001:2015, який визначає ризики як підґрунтя для планування та впровадження процесів СУЯ в організаціях.

Виходячи з ризик-орієнтованого підходу та на підставі вимог GxP, рекомендацій ICH Q9/Q10 та МС у сфері управління якістю й управління ризиками для якості (ISO 9001, ISO 31000) визначено основні сфери застосування процесу УРЯ ЛЗ в АЗ і ЛПЗ, до яких відносяться: документація ФІСЯ; освіта та навчання персоналу; стан, технічні характеристики і кваліфікація приміщень та обладнання; метрологічне забезпечення вимірювального обладнання; валідація ключових процесів та систем; гігієна та умови навколишнього середовища; дефекти якості; управління змінами в ФІСЯ; моніторинг, аналіз, оцінка та постійне поліпшення ФІСЯ; аудити (самоінспекції) ФІСЯ; кваліфікація постачальників та одержувачів ЛЗ; умови зберігання і транспортування ЛЗ; моніторинг ефективності та безпеки ЛЗ на етапі медичного застосування (в стаціонарних та амбулаторних умовах). Сформовано глосарій основних термінів та понять у сфері УРЯ ЛЗ.

Розроблено типову структурно-логічну модель впровадження та підтримки процесу УРЯ ЛЗ в АЗ і ЛПЗ (рис. 14). Описано зміст наступних етапів процесу УРЯ ЛЗ в АЗ і ЛПЗ: визначення середовища, планування процесу, ідентифікація ризиків, аналіз ризиків, оцінка ризиків, обробка (контроль) і документування ризиків, моніторинг (огляд) ризиків, поліпшення процесу управління ризиками.

Обґрунтовано науково-методичні підходи до ідентифікації ризиків для якості ЛЗ в АЗ і ЛПЗ. Побудовано загальну модель впливу чинників ризиків для якості ЛЗ в АЗ і ЛПЗ, згідно з якою зовнішніми чинниками ризику є: політико-правові, ринково-економічні, кадрово-освітні, природно-техногенні, а внутрішніми чинниками



* АЗ – аптечний заклад; ЛПЗ – лікувально-профілактичний заклад; УРЯ – управління ризиками для якості; ЛЗ – лікарські засоби; ФІСЯ – фармацевтична інтегрована система управління.

Рис. 14. Типова структурно-логічна модель впровадження та підтримки процесу управління ризиками для якості ЛЗ в аптечних і лікувально-профілактичних закладах

ризиків є: управлінські, кадрово-ресурсні, інформаційні, операційні. Враховуючи ці підходи, здійснено групування ризиків для якості ЛЗ в АЗ і ЛПЗ за джерелом походження, що передбачає розподіл ризиків на дві групи, вісім категорій та 36 видів. Види ризиків включають конкретні ризики для якості ЛЗ, що притаманні для відповідних типів АЗ (аптечний склад, роздрібна або виробнича аптека) або ЛПЗ. Таке структурування ризиків створює передумови для ефективного застосування відповідних методів та інструментів УРЯ, коли кожному виду ризику відповідає свій набір інструментів управління. В рамках цього визначено основні критерії вибору методів та інструментів УРЯ ЛЗ в АЗ і ЛПЗ. Представлено конкретні методи, які можуть бути застосовані для загальної оцінки ризиків для якості ЛЗ в АЗ і ЛПЗ, зокрема: SWOT-аналіз, метод «мозкової атаки», структуроване та напівструктуроване опитування, метод Дельфі (експертних оцінок), переліки контрольних запитань, аналіз видів і наслідків відмов (FMEA) та аналіз видів, наслідків і критичності відмов (FMECA), аналіз небезпечних чинників і критичних точок контролю (НАССР), аналіз причинно-наслідкових зв'язків (у формі діаграми Ісікави або деревоподібної діаграми).

Наступним після ідентифікації ризиків етапом УРЯ має бути аналіз ризиків для якості ЛЗ, що включає: визначення рівнів правдоподібності виникнення ризиків; встановлення ступенів тяжкості наслідків ризиків; розрахунок індексів рівнів ризиків. Визначення рівнів значущості ризиків найчастіше здійснюють за допомогою методу матриці наслідків/правдоподібності ризиків, що є засобом поєднання якісної та напівкількісної оцінки правдоподібності і наслідків ризиків. Формат матриці залежить від особливостей середовища, в якому її використовують. В рамках цього здійснено адаптацію цього методу для використання в умовах АЗ та ЛПЗ.

Числовою мірою (індексом) рівня ризику (R) є результат множення рівня правдоподібності його виникнення (P) на ступінь тяжкості його наслідків (S). Автором запропоновано оцінювати числове значення множника P за 7-бальною, а S – 4-бальною шкалах, що представлені у таблицях 2, 3.

Таблиця 2

Рівні правдоподібності виникнення ризиків для якості лікарських засобів в аптечних і лікувально-профілактичних закладах

<i>Можлива частота події</i>	<i>Якісний показник правдоподібності події</i>	<i>Рівень правдоподібності події в балах (P)</i>
1 раз на день	дуже часта	7
1 раз на тиждень	часта	6
1 раз на місяць	можлива	5
1 раз на квартал	несистематична	4
1 раз на рік	випадкова	3
1 раз на 2 роки	маловірогідна	2
1 раз на 3 роки та рідше	дуже маловірогідна	1

Ступені тяжкості можливих наслідків ризиків для якості лікарських засобів в аптечних і лікувально-профілактичних закладах

<i>Опис наслідків події</i>	<i>Ступінь тяжкості наслідків події в балах та якісних показниках (S)*</i>	<i>Відповідність наслідків події класу невідповідності ЛЗ</i>
Невідповідність ЛЗ та/або супутніх фармацевтичних послуг, процесів АЗ (ЛПЗ) встановленим вимогам, що може призвести до виникнення загрози для життя споживача (пацієнта) або тяжких наслідків для його фізичного здоров'я	4 (катастрофічний)	I
Невідповідність ЛЗ та/або супутніх фармацевтичних послуг, процесів АЗ (ЛПЗ) встановленим вимогам, що може спричинити розвиток у споживача (пацієнта) хвороби або його неналежне лікування	3 (критичний)	II
Невідповідність ЛЗ та/або супутніх фармацевтичних послуг, процесів АЗ (ЛПЗ) встановленим вимогам, що не може спричинити значної шкоди для фізичного здоров'я споживача (пацієнта), але може викликати у нього суттєвий фізичний та/або психологічний дискомфорт	2 (граничний)	III
Невідповідність ЛЗ та/або супутніх фармацевтичних послуг, процесів АЗ (ЛПЗ) встановленим вимогам, що не спричиняють прямого негативного впливу на фізичне здоров'я споживача (пацієнта), але може викликати у нього незначний фізичний та/або певний психологічний дискомфорт	1 (незначний)	-

* Діапазон балів S від 4 до 2 відповідає I, II, III класам невідповідностей ЛЗ, що встановлені наказом МОЗ від 22.11.2011 р. № 809. Відповідно до вимог наказу МОЗ від 29.09.2014 р. № 677 у разі встановлення невідповідностей ЛЗ (реалізації ризиків) в АЗ або ЛПЗ вживаються заходи, визначені планом термінових дій та зазначені у рішеннях Держлікслужби.

Результати розрахунку значень R відображаються у вигляді матриці ризиків (рис. 15).

<i>P \ S</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>
<i>4</i>	4	8	12	16	20	24	28
<i>3</i>	3	6	9	12	15	18	21
<i>2</i>	2	4	6	8	10	12	14
<i>1</i>	1	2	3	4	5	6	7

Рис. 15. Матриця індексів рівнів ризиків для якості ЛЗ в аптечних і лікувально-профілактичних закладах

Після розрахунку значень R слід переходити до оцінки ризиків для якості в АЗ (ЛПЗ), що включає: встановлення рівнів значущості ризиків; визначення прийнятних та неприйнятних ризиків; складання карти ризиків. Для цього можна використовувати такий підхід, як ранжування отриманих значень R за допомогою методу ABCD-аналізу (варіант ABC-аналізу, який ґрунтується на принципі Парето), що передбачає розподіл всіх визначених рівнів ризиків на чотири групи за ступенем їх важливості. В рамках цього підходу запропоновано градацію рівнів значущості ризиків для якості в АЗ (ЛПЗ), що передбачає наступний діапазон відсоткових співвідношень сумарних значень R ризиків між групами: група А становить 55–60% від загальної суми значень R всіх ризиків, група В – 25–30 %, група С – 10–15 %, група D – 5> %. В свою чергу, кожна група рівнів ризику поділяється на три підгрупи (табл. 4).

Таблиця 4

Градація рівнів значущості ризиків для якості лікарських засобів в аптечних і лікувально-профілактичних закладах

Позначення груп та підгруп рівнів ризику		Частка сумарних значень R групи рівнів ризику у загальній сумі значень R всіх ризиків (встановлений діапазон і фактична частка), %	Діапазон значень R в межах підгруп рівнів ризику	Якісний показник рівня ризику	Рівень прийнятності ризику
A	A1	55–60 (56)	21–28	дуже високий (червона зона)	абсолютно неприйнятний
	A2		18–20		
	A3		14–16		
B	B1	25–30 (28)	12	високий (жовта зона)	неприйнятний
	B2		9–10		
	B3		7–8		
C	C1	10–15 (12)	6	помірний (синя зона)	умовно прийнятний
	C2		5		
	C2		4		
D	D1	5> (4)	3	низький (зелена зона)	абсолютно прийнятний
	D2		2		
	D2		1		

Рівень ризиків групи D є дуже низьким і тому вони можуть бути визначені як абсолютно прийнятні ризики. Рівень ризиків групи C є помірним і тому їх можна віднести до умовно прийнятних (допустимих) ризиків. Відповідно рівень C можна вважати рівнем толерантності до ризику, тобто тим рівнем ризику, який АЗ (ЛПЗ) готовий допустити. Рівень ризиків групи B є високим і тому вони відносяться до неприйнятних ризиків. Рівень ризиків групи A є дуже високим, тому вони мають бути віднесені до абсолютно неприйнятних (пріоритетних) ризиків, що вимагають першочергової уваги. Візуальне відображення рівнів значущості ризиків для якості ЛЗ подається у вигляді карти ризиків (рис. 16). Дана карта допомагає здійснювати автоматичне ранжування ризиків за підгрупами рівнів ризику, щоб визначити черговість їх подальшої обробки. Для цього у відповідні сектори карти ризиків вписуються коди оцінених ризиків відповідного рівня згідно з затвердженим в АЗ (ЛПЗ) класифікатором ризиків для якості ЛЗ.

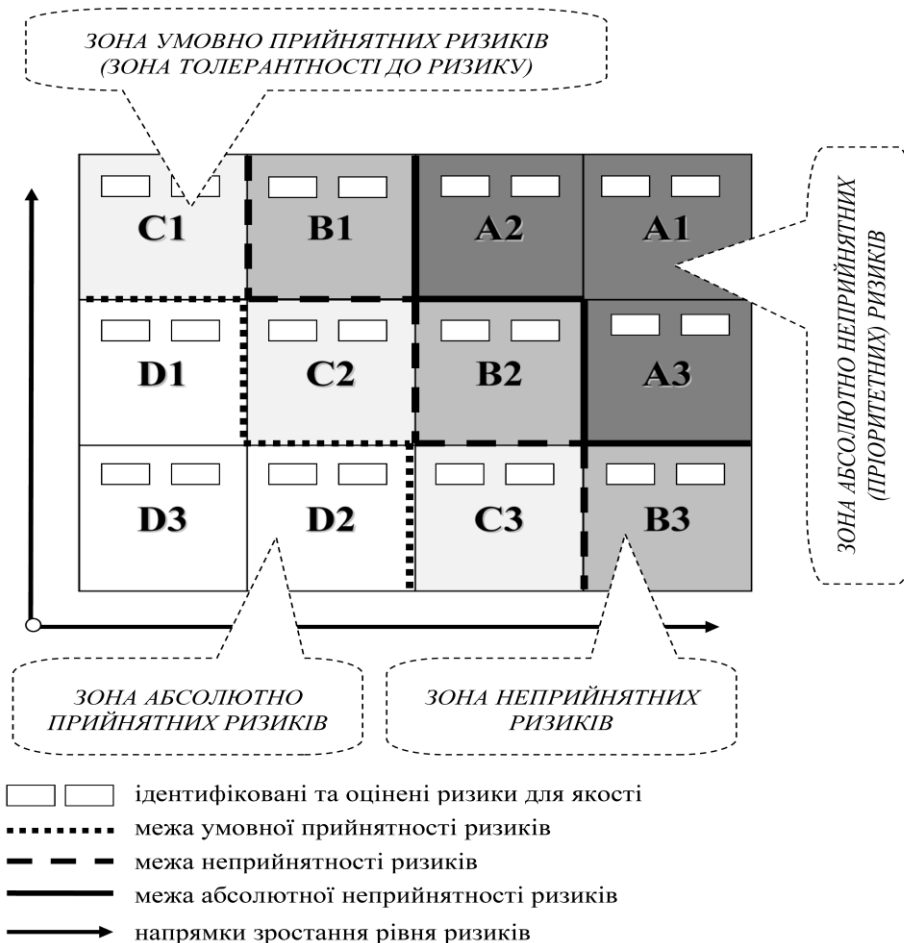


Рис. 16. Карта ризиків для якості лікарських засобів в аптечних і лікувально-профілактичних закладах

Здійснивши оцінку кожного з потенційних ризиків для якості ЛЗ в АЗ (ЛПЗ) необхідно приступати до етапу їх обробки (контролю) та документування. Метою обробки ризику є його усунення або зниження до прийнятного рівня. Аналіз існуючих підходів показує, що умовах АЗ і ЛПЗ можна застосовувати чотири основні стратегії обробки ризиків для якості ЛЗ, а саме: уникнення (виключення), прийняття (збереження), усунення (зниження) та розподіл (передача). На підставі обраних стратегій в АЗ (ЛПЗ) розробляються та плануються до виконання конкретні заходи з обробки ідентифікованих ризиків для якості ЛЗ. При цьому, згідно з рекомендаціями ІСН Q9 кількість зусиль, що прикладаються для обробки ризику, має бути пропорційною рівню ризику.

Вивчення досвіду ризик-менеджменту показує, що результати ідентифікації, аналізу, оцінки, планування та критичного аналізу заходів з обробки ризиків документуються, як правило, шляхом створення паспортів профілів ризиків, реєстру (журналу) ризиків, плану управління ризиками та звіту з управління ризиками. Здобувачем було розроблено форми й описано вимоги до ведення зазначеної облікової та планово-звітної документації в умовах АЗ і ЛПЗ.

На останньому етапі роботи було визначено перелік та періодичність виконання заходів з моніторингу ризиків для якості ЛЗ. Обґрунтовано організаційні засади та визначено потенційні напрямки поліпшення процесу УРЯ ЛЗ в АЗ і ЛПЗ.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі обґрунтовано нові та поглиблено існуючі теоретико-методологічні і науково-практичні підходи, що у сукупності вирішують важливу та актуальну наукову проблему – розробку методологічних, організаційно-методичних і прикладних засад побудови та ефективного функціонування інтегративної моделі забезпечення якості ЛЗ на етапах оптової, роздрібної реалізації і медичного застосування відповідно до вимог сучасних міжнародних стандартів.

1. На підставі аналізу процесу становлення та сучасного стану національної СЗЯ ЛЗ показано її активний розвиток у напрямку підвищення і гармонізації вимог до якості ЛЗ з європейським законодавством та регламентування фармацевтичної діяльності на всіх етапах життєвого циклу ЛЗ.

2. Узагальнено основні теоретичні підходи щодо визначення якості ЛЗ як інтегральної категорії. Сформовано комплекс основних медичних, фармацевтичних та споживчих властивостей і кількісних характеристик ЛЗ, які у сукупності формують їх інтегральну якість. Визначено загальні вимоги до якості ЛЗ та комплекс організаційно-практичних заходів щодо забезпечення їх виконання в АЗ і ЛПЗ.

3. Вперше на основі аналізу та узагальнення сучасних концепцій управління якістю і забезпечення якості обґрунтовано гарантований, всеохоплюючий, споживач-орієнтований, інтегративний та логістичний підходи до побудови ІМЗЯ ЛЗ. Обґрунтовано та розроблено структурно-логічну схему ІМЗЯ ЛЗ на етапах реалізації і медичного застосування, центральним елементом якої є ФІСЯ АЗ і ЛПЗ.

4. На підставі ретроспективного аналізу визначено та описано історичні етапи розвитку нормативної бази України у сфері забезпечення якості ЛЗ. Проаналізовано зміст та щорічну динаміку прийняття НПА і НД, а також нормотворчу активність різних суб'єктів у сфері забезпечення якості ЛЗ протягом 1991–2012 рр., з яких 53 % документів введено у дію МОЗ України. Вивчено структуру та функції діючої системи регуляторної діяльності у сфері забезпечення якості ЛЗ в умовах впровадження GRP в Україні. Встановлено тенденції та перспективні напрямки розвитку нормативно-правової і нормативно-технічної бази України у цій сфері.

5. На прикладі Херсонської, Чернігівської та Волинської областей досліджено сучасний стан регіональної системи запобігання поширенню неякісних і фальсифікованих ЛЗ. Проаналізовано напрямки та динаміку проведення інспекційних перевірок АЗ і ЛПЗ у 2010–2014 рр. На підставі вимог ISO 9001/9004 запропоновано оцінювати результати інспекторської діяльності територіальних органів Держлікслужби за такими критеріями, як: інтенсивність, результативність та ефективність, що може розглядатися як один з елементів самооцінки. Розроблено формули розрахунку цих показників. На підставі аналізу виконання міжвідомчих програм із запобігання поширенню неякісних і фальсифікованих ЛЗ визначено перспективні напрямки вдосконалення регіональних СЗЯ та запобігання фальсифікації ЛЗ.

На прикладі Чернігівської області відпрацьовано принципи розробки та впровадження в роботу АЗ документації СЯ (ФІСЯ), а саме стандартних робочих методик і протоколів для документування операцій внутрішнього обігу ЛЗ відповідно до вимог GxP.

6. Проведено аналіз, узагальнення та структурування професійних функцій УО АЗ і ЛПЗ на п'ять класифікаційних груп, а саме: лідерські, планувальні, організаційні, контрольні та інформаційні. Встановлено, що найбільша частина професійних функцій УО має організаційний характер (33,5 % від загальної кількості функцій) та виконується на рівні АЗ, що здійснюють оптову реалізацію ЛЗ (79 % від загальної кількості функцій). Обґрунтовано доцільність включення до переліку професійних функцій УО здійснення фармаконагляду, консультативної та інформаційно-просвітньої роботи, а також групи лідерських функцій, що охоплюють цільові, соціально-етичні та психологічні аспекти її професійної діяльності.

7. Проаналізовано зміст і сучасний стан підготовки, а також узагальнено основні етапи формування професійних компетентностей провізорів з питань забезпечення і контролю якості ЛЗ на етапах здобуття вищої освіти, післядипломної освіти та БПР. Показано переваги комбінованих форм навчання та роль ФГО у формуванні вказаних компетенцій. Розроблено навчальний план і програму циклу тематичного удосконалення провізорів «Основні засади функціонування систем якості аптечних закладів». Обґрунтовано організаційно-методичні засади інформаційно-просвітньої діяльності провізорів як важливої складової належної аптечної практики (GPP). Розроблено просвітню програму для населення «Здоров'я та ліки».

8. Проаналізовано й узагальнено етичні вимоги до професійної діяльності на кожному з етапів життєвого циклу ЛЗ. Проведено аналіз функціональних обов'язків УО АЗ, який дозволив виявити можливі порушення етичних норм під час здійснення професійної діяльності УО та спрогнозувати їх негативні наслідки. Визначено негативні особистісні риси провізора, що можуть призвести до порушення норм професійної етики під час виконання обов'язків УО. Розроблено загальну модель процесу формування морально-етичних якостей особистості фармацевтичного працівника. Запропоновано заходи щодо сприяння дотриманню професійно-етичних норм у сфері забезпечення якості ЛЗ на рівні АЗ та галузі охорони здоров'я в цілому.

9. Вперше обґрунтовано науково-практичні підходи до формування ФІСЯ на основі вимог GxP, рекомендацій ICH Q9/Q10 та MC ISO 9001, ISO 14001, OHSAS 18001, SA 8000 в АЗ і ЛПЗ. На основі концепції ітеративного циклу Демінга-Шухарта (PDCA) розроблено структурно-логічну модель процесу впровадження ФІСЯ в АЗ і ЛПЗ. На підставі змістового та порівняльного аналізу здійснено інтегрування елементів і вимог найбільш близьких за змістом та подібних за структурою пар стандартів в рамках СУ, які підлягають впровадженню в АЗ і ЛПЗ в контексті формування ФІСЯ, а також визначено потенційні сфери їх синергії.

10. Вперше розроблено типову процесну модель ФІСЯ АЗ і ЛПЗ, а також підходи до регламентації і документування процесів даної моделі. Побудовано структурно-ієрархічну модель оцінки дієвості та поліпшення ФІСЯ АЗ і ЛПЗ. На підставі вимог MC ISO 9001:2015 розроблено загальну модель процесу лідерства та матрицю відповідальності і повноважень працівників АЗ та ЛПЗ в межах ФІСЯ. За допомогою методології IDEF0 побудовано функціональну модель процесу вхідного контролю якості ЛЗ – одного з найважливіших процесів ФІСЯ АЗ і ЛПЗ.

11. На основі аналізу публічної інформації вивчено стан впровадження GDP на аптечних складах та СУЯ на основі MC ISO 9001 в аптеках і ЛПЗ України.

Обґрунтовано доцільність розробки ФІСЯ як складової загальної СУЯ ЛПЗ. Шляхом анкетного опитування провізорів досліджено рівень готовності вітчизняних аптек до впровадження ФІСЯ. Визначено практичні кроки щодо покращення стану готовності аптек України до впровадження ФІСЯ.

12. Вперше, виходячи з ризик-орієнтованого підходу та на підставі вимог GxP, рекомендацій ICH Q9/Q10 та МС ISO 9001, ISO 31000 визначено основні сфери застосування процесу УРЯ ЛЗ в АЗ і ЛПЗ. Розроблено типову структурно-логічну модель впровадження та підтримки процесу УРЯ ЛЗ в АЗ і ЛПЗ. Обґрунтовано науково-методичні підходи до ідентифікації ризиків для якості ЛЗ в АЗ і ЛПЗ. Побудовано загальну модель впливу чинників ризиків для якості ЛЗ в АЗ і ЛПЗ. Здійснено групування ризиків для якості ЛЗ в АЗ і ЛПЗ за джерелом походження. Запропоновано та адаптовано до умов діяльності АЗ і ЛПЗ інструментарій для аналізу та оцінки ризиків для якості ЛЗ, зокрема метод побудови матриці наслідків/правдоподібності ризиків, метод ABCD-аналізу ризиків, метод побудови карти ризиків.

13. На основі вивчення сучасних підходів до ризик-менеджменту визначено основні стратегії обробки (контролю) ризиків для якості ЛЗ в умовах АЗ і ЛПЗ. Розроблено форми й описано вимоги до ведення облікової та планово-звітної документації щодо УРЯ ЛЗ в АЗ і ЛПЗ. Визначено перелік та періодичність виконання заходів з моніторингу (огляду) ризиків для якості ЛЗ в умовах АЗ і ЛПЗ. Обґрунтовано організаційні засади та визначено потенційні напрямки поліпшення процесу УРЯ ЛЗ в АЗ і ЛПЗ.

Фрагменти дисертаційних досліджень увійшли до змісту колективної монографії, навчально-методичного посібника, методичних рекомендацій, навчальних планів і програм циклів післядипломної підготовки провізорів та впроваджено в освітній процес і науково-дослідну роботу кафедр фармацевтичного профілю ЗВО, інформаційно-просвітню та експертно-консультативну діяльність ФГО, а також практичну діяльність АЗ і ЛПЗ у ряді регіонів України.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях України

1. Трохимчук В'ячеслав В., Пономаренко М. С., Убогов С. Г. Функціональне моделювання процесу реалізації безрецептурних лікарських засобів амбулаторним хворим через аптечну роздрібну мережу. *Фармацевтичний журнал*. 2008. № 6. С. 19-26. (Особистий внесок – участь в розробці IDEF0-моделі та узагальненні результатів дослідження).

2. Трохимчук В'ячеслав В., Пономаренко М. С., Убогов С. Г., Вовк К. В. Моделювання процесу розподілу лікарських засобів в аптечній роздрібній мережі. *Вісник фармації*. 2010. № 1 (61). С. 43-46. (Особистий внесок – участь в розробці IDEF3-моделі та узагальненні результатів дослідження).

3. Ветютнева Н. О., Убогов С. Г., Буднікова Т. М., Пилипчук Л. Б., Тодорова В. І., Радченко А. П., Федорова Л. О. Формування якості лікарських засобів: філософські та прикладні аспекти. Повідомлення І. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. К., 2012. Вип. 21, кн. 3. С. 542-553. (Особистий внесок –

проведення аналізу й обґрунтування, розробка графічної моделі, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

4. Ветютнева Н. О., Убогов С. Г., Буднікова Т. М., Пилипчук Л. Б., Тодорова В. І., Радченко А. П., Федорова Л. О. Формування якості лікарських засобів: філософські та прикладні аспекти. Повідомлення П. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. К., 2012. Вип. 21, кн. 4. С. 392-401. (Особистий внесок – проведення аналізу й обґрунтування, розробка графічної моделі, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

5. Ветютнева Н. О., Федорова Л. О., Убогов С. Г., Пилипчук Л. Б., Закидальська Т. В., Слесаренко Т. М. Впровадження письмових методик та протоколів в роботу аптечних закладів, як складова системи забезпечення якості лікарських засобів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. К., 2013. Вип. 22, кн. 4. С. 362-369. (Особистий внесок – участь в проведенні та узагальненні результатів дослідження, оформлення статті).

6. Ветютнева Н. О., Убогов С. Г., Буднікова Т. М., Пилипчук Л. Б., Федорова Л. О., Тодорова В. І., Радченко А. П. Нормативно-правове регулювання у сфері забезпечення якості лікарських засобів в Україні: ретроспективний аналіз. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 4. С. 9-18. (Особистий внесок – проведення та узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

7. Убогов С. Г. Щодо проблеми нормативно-правового регулювання питань якості лікарських засобів в умовах євроінтеграції України. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. К., 2013. Вип. 22, кн. 2. С. 557-565.

8. Убогов С. Г., Ветютнева Н. О., Пилипчук Л. Б. Обґрунтування структурної моделі забезпечення якості лікарських засобів на основі споживач-орієнтованого підходу. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 3. С. 75-81. (Особистий внесок – проведення аналізу й обґрунтування, побудова структурно-логічної моделі, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

9. Ветютнева Н. О., Убогов С. Г., Пилипчук Л. Б., Федорова Л. О., Тодорова В. І., Буднікова Т. М., Радченко А. П., Марусенко Н. А. Сучасний стан та тенденції розвитку нормативно-правового регулювання у сфері забезпечення якості лікарських засобів. *Фармацевтичний журнал*. 2014. № 3. С. 66-73. (Особистий внесок – проведення та узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

10. Ветютнева Н. О., Убогов С. Г., Буднікова Т. М., Пилипчук Л. Б., Тодорова В. І., Федорова Л. О., Радченко А. П., Марусенко Н. А. Нормативно-правові та методичні засади організації фармацевтичної просвіти населення в умовах впровадження належної аптечної практики. *Фармацевтичний журнал*. 2014. № 2. С. 20-26. (Особистий внесок – проведення аналізу й обґрунтування, розробка просвітньої програми, оформлення статті).

11. Ветютнева Н. О., Убогов С. Г., Загорій Г. В. Дослідження етичних аспектів діяльності провізорів – уповноважених осіб аптечних закладів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. К., 2014. Вип. 23, кн. 1. С. 522-533. (Особистий внесок – проведення аналізу й обґрунтування, побудова структурно-логічної моделі, формування пропозицій, оформлення статті).

12. Убогов С. Г. Дослідження сучасного стану системи стандартизації лікарських засобів в Україні. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. К., 2015. Вип. 24, кн. 4. С. 431-437.

13. Ветютнева Н. О., Убогов С. Г., Федорова Л. О. Регіональна система запобігання ввезенню та поширенню неякісних і фальсифікованих лікарських засобів: сучасний стан та напрямки вдосконалення. *Український вісник психоневрології*. 2015. Т. 23, вип. 3 (84). С. 25-29. (Особистий внесок – проведення аналізу й обґрунтування, розробка розрахункових формул, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

14. Ветютнева Н. О., Убогов С. Г., Загорій Г. В., Пилипенко Г. Г., Федорова Л. О. Функціональна модель проведення вхідного контролю якості лікарських засобів в аптечних закладах. Частина I. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. К., 2015. Вип. 24, кн. 5. С. 276-288. (Особистий внесок – проведення аналізу й обґрунтування, побудова IDEF0-моделі, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

15. Убогов С. Г., Ветютнева Н. О., Пилипенко Г. Г., Федорова Л. О. Функціональна модель проведення вхідного контролю якості лікарських засобів в аптечних закладах. Частина II. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. К., 2016. Вип. 26. С. 271-281. (Особистий внесок – проведення аналізу й обґрунтування, побудова IDEF0-моделі, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

16. Убогов С. Г., Ветютнева Н. О., Федорова Л. О. Інтегративний підхід до побудови моделі забезпечення якості лікарських засобів під час реалізації та медичного застосування. *Фармаком*. 2016. № 3. С. 46-50. (Особистий внесок – проведення аналізу й обґрунтування, побудова структурно-логічних моделей, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

17. Ветютнева Н. О., Федорова Л. О., Тодорова В. І., Римар М. В., Радченко А. П., Убогов С. Г., Квітницька О. Ю., Пилипенко Г. Г. Наукова співпраця профільних кафедр та фахових громадських організацій на етапі післядипломної підготовки провізорів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. К., 2017. Вип. 27. С. 22-30. (Особистий внесок – участь в проведенні та узагальненні результатів дослідження і формуванні висновків).

18. Юрковська Л. Г., Краснов В. В., Убогов С. Г. Формування правових компетентностей лікарів та провізорів: нормативно-правові та емпірико-соціологічні основи. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. К., 2018. Вип. 30. С. 448-461. (Особистий внесок – участь в аналізі та обробці матеріалів дослідження і формуванні висновків).

19. Юрковська Л. Г., Краснов В. В., Убогов С. Г. Співвідношення права і моралі як соціальних регуляторів фармацевтичного сектору в Україні. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. К., 2018. Вип. 32. С. 330-340. (Особистий внесок – участь в аналізі та обробці матеріалів дослідження і формуванні висновків).

20. Ветютнева Н. О., Убогов С. Г., Федорова Л. О. Методологічне обґрунтування професійних функцій Уповноважених осіб аптечних і лікувально-профілактичних закладів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та*

практики. 2018. Т. 11, № 1 (26). С. 83-90. (Особистий внесок – проведення аналізу, обґрунтування і структурування професійних функцій Уповноважених осіб, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

21. Трохимчук В. В., Убогов С. Г. Науково-практичні підходи до формування інтегрованих систем управління на оптових та роздрібних фармацевтичних підприємствах. *Ліки України Плюс*. 2018. № 2 (35). С. 29-33. (Особистий внесок – проведення аналізу й обґрунтування, побудова структурно-логічних моделей, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

22. Убогов С. Г., Пилипчук Л. Б., Тодорова В. І., Радченко А. П., Федорова Л. О., Буднікова Т. М., Квітницька О. Ю. Ретроспективний аналіз та сучасний стан підвищення кваліфікації провізорів з питань якості лікарських засобів в НМАПО імені П. Л. Шупика. *Фармацевтичний журнал*. 2018. № 5-6. С. 24-36. (Особистий внесок – участь у проведенні дослідження, узагальнення результатів дослідження).

Статті у зарубіжних наукових виданнях

23. Ветютнева Н. А., Убогов С. Г., Пилипчук Л. Б., Марусенко Н. А. Методические подходы к построению системы обеспечения качества лекарственных средств в Украине. *Рецепт. Международный научно-практический журнал для фармацевтов и врачей*. 2014. № 1 (93). С. 52-59. (Особистий внесок – проведення аналізу й обґрунтування, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

24. Убогов С. Г. Нормативно-этические аспекты обеспечения качества и безопасности лекарственных средств в Украине. *Strategia supraviețuirii din bioetică, filosofiei și medicinei*: Culegere de articole științifice cu participare internațională. Vol. 22 / Red. responsabil dr. hab. în filosofiei, prof. univ. Teodor N. Țirdea. Chișinău: CER «Medicina», 2016. P. 118-127.

25. Трохимчук В. В., Убогов С. Г., Загорий В. А. Методологические подходы к управлению рисками для качества в аптечных учреждениях. *Рецепт. Международный научно-практический журнал для фармацевтов и врачей*. 2018. Т. 21, № 6. С. 872-882. (Особистий внесок – проведення аналізу й обґрунтування, побудова структурно-логічних моделей, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

26. Убогов С. Г., Трохимчук В. В., Загорий В. А. Методические и прикладные аспекты управления рисками для качества в аптечных учреждениях. *Рецепт. Международный научно-практический журнал для фармацевтов и врачей*. 2019. Т. 22, № 1. С. 136-146. (Особистий внесок – проведення аналізу й обґрунтування, розробка форм документації, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

27. Ubohov Serhii H., Trokhymchuk Viktor V., Todorova Violetta I., Zahoriy Volodymyr A. Process model of the pharmaceutical integrated management systems. *Wiadomości Lekarskie*. 2019. Т. 72, Nr 2. P. 201-208. (Особистий внесок – розробка процесної та структурно-логічної моделей, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті). (Scopus).

Статті в інших наукових виданнях України

28. Ветютнева Н. О., Убогов С. Г., Пилипчук Л. Б., Тодорова В. І., Федорова Л. О., Радченко А. П. Місце та роль модулю «якість лікарських засобів» у навчальних дисциплінах підготовки провізорів. *Кредитно-модульна система організації*

навчального процесу у вищих медичних (фармацевтичному) навчальних закладах України на новому етапі: Матеріали X ювілейної Всеукраїнської навчально-наукової конференції з міжнародною участю (18-19 квітня 2013 р.), Тернопіль (ТДМУ): Укрмедкнига, 2013. С. 227-230. (Особистий внесок – проведення аналізу й обґрунтування, узагальнення результатів дослідження, оформлення статті).

29. Убогов С. Г., Гусева Г. В. Законодавчі аспекти забезпечення дотримання етичних норм у сфері охорони здоров'я. *Інтегративна антропология. Міжнародний медико-філософський журнал*. 2016. № 1 (27). С. 17-21. (Особистий внесок – проведення аналізу й обґрунтування, формування пропозицій, оформлення статті).

Монографії, навчальні посібники та методичні рекомендації

30. Забезпечення, контроль якості і стандартизація лікарських засобів: Навчально-методичний посібник / За ред. Н. О. Ветютневої. Вінниця, ПП «ТД» Едельвейс і К», 2016. 505 с. (Особистий внесок – участь у написанні 1, 2, 3, 4 розділів).

31. Сучасна концепція забезпечення якості лікарських засобів: Колективна монографія / за наук. ред. Н. О. Ветютневої. Вінниця: ТОВ «Нілан-ЛТД», 2018. 400 с. (Особистий внесок – участь у написанні 1, 2, 4 розділів).

32. Управління ризиками для якості в аптечних закладах: метод. рек. / В. В. Трохимчук, Н. Я. Гудзь, С. Г. Убогов, В. А. Загорій. К.: ТОВ «Ратибор», 2018. 64 с.

Авторські свідоцтва

33. Трохимчук В'ячеслав В., Пономаренко М. С., Убогов С. Г. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на науковий твір. Функціональне моделювання процесу реалізації безрецептурних лікарських засобів амбулаторним хворим через аптечну роздрібну мережу (Україна). № 29068; дата реєстрації 04.06.2009.

34. Убогов С. Г., Ветютнева Н. О., Федорова Л. О. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на науковий твір. Інтегративний підхід до побудови моделі забезпечення якості лікарських засобів під час реалізації та медичного застосування (Україна). № 69782; дата реєстрації 16.01.2017.

Тези доповідей

35. Ветютнева Н. О., Федорова Л. О., Убогов С. Г., Пудляк С. С. Оптимізація діяльності уповноважених осіб лікарняних аптек із забезпечення якості лікарських засобів у відділеннях лікарень. *XIV Конгрес Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ)*, Донецьк, 04-06 жовтня 2012 р., Донецьк: ДНМУ, 2012. С. 23.

36. Убогов С. Г., Ветютнева Н. О., Федорова Л. О. Філософські та прикладні аспекти якості лікарських засобів. *Людина та ліки – Україна: матеріали VI Національного конгресу*, Київ, 21-22 березня 2013 р. К., 2013. С. 64.

37. Ветютнева Н. О., Убогов С. Г., Пилипчук Л. Б., Федорова Л. О., Буднікова Т. М. Аналіз розвитку нормативно-правової бази України у сфері забезпечення якості лікарських засобів. *Управління якістю в фармації: матеріали VII Науково-практичної конференції з міжнародною участю*, Харків, 17 травня 2013 р. Харків: НФаУ, 2013. С. 25-26.

38. Ветютнева Н. О., Убогов С. Г., Пилипчук Л. Б., Буднікова Т. М., Федорова Л. О. Щодо проблеми здійснення фармаконагляду на рівні аптечних закладів. *Актуальні питання безпечного застосування ліків: матеріали науково-практичної*

конференції, Тернопіль, 17-18 жовтня 2013 р. Тернопіль: ТДМУ імені І. Я. Горбачевського, 2013. С. 3-4.

39. Ветютнева Н. О., Пилипчук Л. Б., Убогов С. Г., Тодорова В. І., Буднікова Т. М., Федорова Л. О., Радченко А. П., Пилипенко Г. Г. Впровадження моделі комбінованого навчання на етапі післядипломної підготовки провізорів. *Сучасна післядипломна освіта: досягнення, проблеми, перспективи*: матеріали навчально-наукової конференції, присвяченої 90-річчю заснування ХМАПО, Харків, 7-8 листопада 2013 р., Харків: ХМАПО, 2013. С. 54-55.

40. Убогов С. Г. Розробка та обґрунтування інтегрованої навчально-просвітницької програми «Основи фармації» для населення. *Слобожанські читання. Медичне і фармацевтичне право України: інновації, якість, безпека і перспективи розвитку*: матеріали X Науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів, Харків, 15-16 листопада 2013 р. / *Український вісник психоневрології. Науково-практичний медичний журнал*. 2013. Т. 21, Вип. 2 (75). С. 171-172.

41. Ветютнева Н. О., Убогов С. Г., Пилипчук Л. Б., Буднікова Т. М., Тодорова В. І., Федорова Л. О., Радченко А. П. Питання якості лікарських засобів у навчальних дисциплінах додипломної підготовки провізорів. *XII З'їзд Всеукраїнського лікарського товариства (ВУЛТ)*, Київ, 5-7 вересня 2013 р., К., 2013. С. 47-48.

42. Убогов С. Г. Логістичні підходи до побудови системи забезпечення якості лікарських засобів. *Медична наука та практика на сучасному історичному етапі*: матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, Київ, 9-10 травня 2014 р. К.: ГО «Київський медичний науковий центр», 2014. С. 106-109.

43. Убогов С. Г., Ветютнева Н. О., Пилипчук Л. Б. Споживач-орієнтований підхід до забезпечення якості лікарських засобів. *Медична наука та практика: виклики і сьогодення*: матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, Львів, 25-26 липня 2014 р. Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2014. С. 93-96.

44. Убогов С. Г. Дослідження сучасного стану нормативно-правового регулювання у сфері забезпечення якості лікарських засобів. *Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі*: матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, Одеса, 23-24 травня 2014 р. Одеса: ГО «Південна фундація медицини», 2014. С. 21-26.

45. Убогов С. Г. Етичні аспекти професійної діяльності провізорів – уповноважених осіб аптечних закладів. *Сучасний вимір медичної науки та практики*: матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, Дніпропетровськ, 13-14 червня 2014 р. Дніпропетровськ: Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2014. С. 106-109.

46. Убогов С. Г. Законодавчі аспекти сприяння впровадженню та дотриманню етичних кодексів працівників охорони здоров'я України. *Виклики інформаційного суспільства: від біоетики до нооетики*: матеріали VII Міжнародного симпозіуму з біоетики, присвяченого пам'яті проф. В. Л. Кулініченка, Київ, 22-23 жовтня 2015 р. К., 2015. С. 83-84.

47. Убогов С. Г., Ветютнева Н. О., Федорова Л. О. Боротьба з поширенням неякісних та фальсифікованих лікарських засобів у Чернігівській обл. в 2010–2015 рр. *Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення*: матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, Дніпропетровськ, 9-10 жовтня 2015 р.

Дніпропетровськ: Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2015. С. 96-101.

48. Убогов С. Г. Морально-етична компетентність як складова належних фармацевтичних практик. *Духовно-моральна компетентність як основа науково-освітніх та політичних процесів в Україні: тези доповідей Всеукраїнського круглого столу*, Київ, 12 липня 2016 р. К.: Міжфракційне депутатське об'єднання «За духовність, моральність та здоров'я України» Верховної Ради України, 2016. С. 17-19.

49. Убогов С. Г. Аналіз нормативно-етичного регулювання у сфері забезпечення якості лікарських засобів в Україні. *Управління якістю в фармації: збірник наукових робіт X Науково-практичної конференції*, Харків, 20 травня 2016 р. / ред. кол.: В. О. Лебединець, Ю. В. Підпружников, Ю. І. Губін та ін. Харків: НФаУ, 2016. С. 165-169.

50. Убогов С. Г., Ветютнева Н. О., Тодорова В. І. Роль аптечних закладів у формуванні здорового способу життя в умовах впровадження GPP. *Роль сучасної медицини у житті людини та її місце у формуванні здорового способу життя: збірник тез наукових робіт учасників Міжнародної науково-практичної конференції*, Львів, 25-26 березня 2016 р. Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2016. С. 92-96.

51. Ветютнева Н. О., Убогов С. Г., Пилипенко Г. Г., Федорова Л. О. IDEF0-модель проведення вхідного контролю якості лікарських засобів в аптечних закладах. *Людина та ліки – Україна: тези доповідей Міжнародного конгресу*, Київ, 31 березня – 1 квітня 2016 р. К.: ТОВ «Нью Віво», 2016. С. 31.

52. Ветютнева Н. О., Убогов С. Г., Федорова Л. О. Обґрунтування інтегративної моделі забезпечення якості лікарських засобів на етапах реалізації та медичного застосування. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи: матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів України*, Харків, 13-16 вересня 2016 р.: у 2 т. / МОЗ України: НФаУ, 2016. Т. 2. С. 195.

53. Ветютнева Н. О., Тодорова В. І., Федорова Л. О. Римар М. В., Радченко А.П., Убогов С. Г., Квітницька О. Ю., Пилипенко Г. Г. Роль фахових громадських організацій на етапі післядипломної освіти провізорів. *Сучасні підходи до вищої медичної освіти в Україні: матеріали XIV Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю*, Тернопіль, 18-19 травня 2017 р.: у 2 т. Тернопіль, 2017. Т. 2. С. 210.

54. Vetutneva N. O., Ubohov S. H., Fedorova L. O., Todorova V. I., Rymar M. V., Radchenko A. P., Pylypenko G. G., Kvitnytska O. Y. Training of Responsible persons of pharmaceutical establishments in the context of Good practices. *Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя (Life Long Learning)»: наука, освіта, практика / Training Specialists Of Pharmacy In Concept «Life Long Learning»: Science, Education, Practice: матеріали I науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю*, Харків, 16-17 трав. 2017 р., / ред. кол.: В. М. Толочко та ін. Харків: НФаУ, 2017. С. 6-7.

55. Юрковська Л. Г., Краснов В. В., Убогов С. Г. Принцип гуманізму як одна з основоположних правових засад державного контролю якості лікарських засобів. *Дослідження із суспільних наук у 2018 році: матеріали XV міжнародної науково-практичної конференції*, Краматорськ, 16 лютого 2018 р. Вінниця: ТОВ «Нілан-ЛТД», 2018. С. 163-165.

56. Юрковська Л. Г., Краснов В. В., Убогов С. Г. Нормативно-правові та емпірико-соціологічні основи формування правових компетентностей медичних і фармацевтичних працівників. *Матеріали 79-ї наукової конференції студентів та молодих вчених Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького*, Львів, 25-27 квітня 2018 р. Львів: ЛНМУ імені Данила Галицького, 2018. С. 401-402.

57. Vetutneva N. O., Ubohov S. H., Rymar M. V., Fedorova L. O., Todorova V. I. Methodical approaches to the introduction of the quality risk management process for medicines in pharmaceutical institutions. *Pharmaceutical science and practice: problems, achievements, prospects: materials of the II scientific and practical Internet conference with interbranch participation*, Kharkiv, April 27, 2018. Kharkiv: NUPh, 2018. P. 244-246.

58. Ветютнева Н. О., Убогов С. Г., Тодорова В. І. Актуальні аспекти підвищення кваліфікації провізорів з питань функціонування систем якості аптечних закладів. *Управління якістю в фармації: матеріали XII науково-практичної конференції*, Харків, 18 трав. 2018 р. Харків: НФаУ, 2018. С. 34-37.

59. Трохимчук В. В., Убогов С. Г. Підходи до впровадження інтегрованих систем управління на підприємствах з оптової та роздрібною реалізації лікарських засобів. *Сучасна медицина: актуальні проблеми, шляхи вирішення та перспективи розвитку: матеріали міжнародної науково-практичної конференції*, Одеса, 10-11 серпня 2018 р. Одеса: ГО «Південна фундація медицини», 2018. С. 12-18.

60. Убогов С. Г., Трохимчук В. В., Федорова Л. О. Методологічні засади управління ризиками для якості в аптечних закладах. *Медична наука та практика: виклики і сьогодення: збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції*, Львів, 24-25 серпня 2018 р. Львів: ГО «Львівська медична спільнота», 2018. С. 57-62.

61. Трохимчук В. В., Убогов С. Г., Федорова Л. О. Обґрунтування вибору методів загальної оцінки ризиків для якості в аптечних закладах. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали VII науково-практичної конференції з міжнародною участю*, 27-28 вересня 2018 р. Тернопіль: ТДМУ, 2018. С. 239-240.

62. Убогов С. Г., Тодорова В. І., Римар М. В. Організаційно-методичні засади управління ризиками для якості в аптечних закладах. *Медична наука та практика: актуальні питання взаємодії: збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції*, Київ, 31 серпня – 1 вересня 2018 р. К.: ГО «Київський медичний науковий центр», 2018. С. 85-90.

63. Убогов С. Г., Ветютнева Н. О. Розробка моделі процесу лідерства в рамках системи якості аптечного закладу. *Здобутки та перспективи управління фармацевтичною системою: збірник праць науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 90-річчю з дня народження професора Р. М. Піняжка і 75-річчя з дня народження професора О. Л. Грома*, Львів, 28-29 вересня 2018 р.: наукове видання; за редакцією Богдана Громова та Артема Горілика. Львів: Ліга-Прес, 2018. С. 147-150.

АНОТАЦІЯ

Убогов С. Г. Методологічні та прикладні засади інтегративної моделі забезпечення якості лікарських засобів на етапах реалізації і медичного застосування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2019.

Дисертація присвячена науковому обґрунтуванню та розробці методологічних, організаційно-методичних і прикладних засад побудови та ефективного функціонування інтегративної моделі забезпечення якості ЛЗ на етапах оптової, роздрібною реалізації і медичного застосування, що ґрунтується на вимогах GxP, етичних кодексів, рекомендаціях ІСН та міжнародних стандартів систем управління якістю, екологією, гігієною і безпекою праці та соціальною відповідальністю.

Обґрунтовано науково-практичні підходи щодо формування, впровадження, документування, оцінки дієвості та поліпшення фармацевтичних інтегрованих систем якості в АЗ і ЛПЗ. Розроблено методологічні та організаційно-прикладні підходи щодо впровадження, підтримки та поліпшення процесу управління ризиками для якості ЛЗ в АЗ і ЛПЗ.

Ключові слова: лікарські засоби, забезпечення якості, оптова та роздрібна реалізація, медичне застосування, інтегративна модель, аптечний заклад, лікувально-профілактичний заклад, фармацевтична інтегрована система якості, управління ризиками для якості.

АННОТАЦИЯ

Убогов С. Г. Методологические и прикладные основы интегративной модели обеспечения качества лекарственных средств на этапах реализации и медицинского применения. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, МЗ Украины, Киев, 2019.

Диссертация посвящена научному обоснованию и разработке методологических, организационно-методических и прикладных основ построения и эффективного функционирования интегративной модели обеспечения качества (ИМОК) лекарственных средств (ЛС) на этапах оптовой, розничной реализации и медицинского применения, основанной на требованиях GxP, этических кодексов, рекомендациях ІСН и международных стандартов систем управления (МС СУ) качеством, экологией, гигиеной и безопасностью труда и социальной ответственностью.

Обоснованы гарантированный, всеобъемлющий, потребитель-ориентированный, интегративный и логистический подходы к построению ИМОК ЛС. Разработана структурно-логическая схема ИМОК ЛС на этапах реализации и медицинского применения, центральным элементом которой являются фармацевтические интегрированные системы качества (ФИСК) аптечных (АУ) и лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ).

Проведен ретроспективный анализ развития национальной нормативной базы в сфере обеспечения качества ЛС. Изучена структура и функции действующей системы регуляторной деятельности в сфере обеспечения качества ЛС в условиях внедрения GRP в Украине. На примере отдельных областей Украины исследовано современное состояние региональной системы предотвращения распространения некачественных и фальсифицированных ЛС. Проанализированы направления и динамика проведения инспекторских проверок АУ и ЛПУ. На основании требований ISO 9001/9004 предложено оценивать результаты инспекторской деятельности территориальных органов государственного контроля качества ЛС по таким критериям, как: интенсивность, результативность и эффективность, что может рассматриваться как один из элементов самооценки. Разработаны формулы расчета этих показателей. Определены перспективные направления совершенствования региональных систем обеспечения качества и предотвращения фальсификации ЛС.

Проведен анализ, обобщение и структурирование профессиональных функций уполномоченных лиц по качеству ЛС (УЛ) АУ и ЛПУ на пять классификационных групп, а именно: лидерские, планировочные, организационные, контрольные и информационные. Установлено, что большая часть профессиональных функций УЛ имеет организационный характер (33,5 % от общего количества функций) и выполняется на уровне АУ, осуществляющих оптовую реализацию ЛС (79 % от общего количества функций). Обоснована целесообразность включения в перечень профессиональных функций УЛ осуществления фармаконадзора, консультативной и информационно-просветительской работы, а также группы лидерских функций.

Проанализированы и обобщены основные этапы формирования профессиональных компетенций провизоров по вопросам обеспечения и контроля качества ЛС. Показаны преимущества комбинированных форм обучения и роль профессиональных общественных организаций в формировании указанных компетенций. Обоснованы организационно-методические основы информационно-просветительской деятельности провизоров как важной составляющей надлежащей аптечной практики (GPP).

Проанализированы и обобщены этические требования к профессиональной деятельности на каждом из этапов жизненного цикла ЛС. Проведен анализ функциональных обязанностей УЛ АУ, который позволил выявить возможные нарушения этических норм при осуществлении деятельности УЛ и спрогнозировать их негативные последствия. Предложены подходы и меры по содействию соблюдению профессионально-этических норм в сфере обеспечения качества ЛС.

Обоснованы научно-практические подходы к формированию ФИСК на основе требований GxP, ICH Q9/Q10 и MC СУ ISO 9001, ISO 14001, OHSAS 18001, SA 8000 в АУ и ЛПУ. На основе концепции итеративного цикла Деминга-Шухарта (PDCA) разработана структурно-логическая модель процесса внедрения ФИСК в АУ и ЛПУ. Определены потенциальные сферы синергии элементов MC СУ, подлежащих внедрению в АУ и ЛПУ в контексте формирования ФИСК. Разработана типовая процессная модель ФИСК АУ и ЛПУ, а также подходы к регламентации и документированию процессов данной модели. Построена и описана структурно-иерархическая модель оценки и улучшения ФИСК АУ и ЛПУ. Разработана общая модель процесса лидерства и матрица ответственности и полномочий работников АУ и

ЛПУ в рамках ФИСК. С помощью методологии IDEF0 построена функциональная модель процесса входного контроля качества ЛС – одного из важнейших процессов ФИСК АУ и ЛПУ. Изучено состояние внедрения GDP на аптечных складах и СМК на основе МС ISO 9001 в аптечных сетях и ЛПУ Украины. Обоснована целесообразность разработки ФИСК как составляющей общей СМК ЛПУ. Путем анкетного опроса провизоров исследован уровень готовности отечественных аптек к внедрению ФИСК.

Разработана типовая структурно-логическая модель внедрения процесса управления рисками для качества (УРК) в АУ и ЛПУ. Обоснованы научно-методические подходы к идентификации рисков для качества ЛС в АУ и ЛПУ. Предложен и адаптирован к условиям деятельности АУ и ЛПУ инструментарий для анализа и оценки рисков для качества ЛС. Определены основные стратегии обработки (контроля) рисков для качества ЛС в условиях АУ и ЛПУ. Разработаны формы и описаны требования к ведению учетной и планово-отчетной документации по УРК в АУ и ЛПУ. Определен перечень и периодичность выполнения мероприятий по мониторингу рисков для качества ЛС в условиях АУ и ЛПУ. Обоснованы организационные основы и определены потенциальные направления улучшения процесса УРК в АУ и ЛПУ.

Ключевые слова: лекарственные средства, качество, оптовая и розничная реализация, медицинское применение, интегративная модель, аптечное учреждение, лечебно-профилактическое учреждение, фармацевтическая интегрированная система качества, управление рисками для качества.

ANNOTATION

Ubohov Serhii. Methodological and applied foundations of the integrative model of quality assurance of medicines at the stages of realization and medical application. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

The thesis for a doctor of pharmaceutical science degree in specialty 15.00.01 – technology of medicines, organization of pharmaceutical business and forensic pharmacy. – Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2019.

The thesis is devoted to scientific substantiation and development of methodological, organizational-methodical and applied foundations of formation and effective functioning of the integrative model of quality assurance of medicines at the stages of wholesale, retail realization and medical application, based on requirements of GxP and ethical codes, recommendations of ICH and international standards management systems of quality, ecology, hygiene and safety and social responsibility.

The scientific-practical approaches for formation, implementation, documentation, evaluation and improvement of the pharmaceutical integrated quality systems in pharmaceutical institutions and hospitals have been substantiated. The methodological and organizational-applied approaches for implementation, support and improvement of the quality risk management process for medicines in pharmaceutical institutions and hospitals have been developed.

Key words: medicines, quality assurance, wholesale and retail realization, medical application, integrative model, pharmaceutical institution, hospital, pharmaceutical integrated quality system, quality risk management.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

EDQM	Європейський директорат з якості лікарських засобів та охорони здоров'я
EMA	Європейське агентство з лікарських засобів
GDP	належна практика дистрибуції / Good Distribution Practice
GPP	належна аптечна практика / Good Pharmacy Practice
GRP	належна регуляторна практика / Good Regulatory Practice
GSP	належна практика зберігання / Good Storage Practice
GVP	належна практика фармаконагляду / Good Pharmacovigilance Practice
GMP	належна виробнича практика / Good Manufacturing Practice
GxP	комплекс стандартів забезпечення якості ЛЗ – належних практик
ICH	Міжнародна рада з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини
ISO	Міжнародна організація зі стандартизації
PIC – PIC/S	Конвенція фармацевтичних інспекцій – Система співробітництва фармацевтичних інспекцій
PDCA	цикл «Плануй-Виконуй-Перевіряй-Дій»
AЗ	аптечний заклад
АС	аптечний склад
БПР	безперервний професійний розвиток
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
Держліксслужба	Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками
ЗВО	заклад вищої освіти
ІМЗЯ	інтегрована модель забезпечення якості
КМУ	Кабінет Міністрів України
ЛЗ	лікарські засоби
ЛПЗ	лікувально-профілактичний заклад
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я України
МС	міжнародний стандарт
МФФ	Міжнародна фармацевтична федерація
НД	нормативні документи
НПА	нормативно-правові акти
СЗЯ	система забезпечення якості
СОП/СРМ	стандартні операційні процедури/стандартні робочі методики
СУ	система управління
СУЯ	система управління якістю
СЯ	система якості
СФД	суб'єкт фармацевтичної діяльності
СФН	система фармаконагляду
УО	уповноважена особа з якості ЛЗ
УРЯ	управління ризиками для якості
ФГО	фахова громадська організація
ФП	фармацевтичне підприємство
ФІСЯ	фармацевтична інтегрована система якості

Підписано до друку «01» липня 2019 р. Формат 60х84/16.
Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк цифровий.
Ум. друк. арк. 1,9. Наклад 100 прим. Зам. № б/н.

Друкарня – ТОВ «Ратибор»
Код ЄДРПОУ 23160278
02232, м. Київ, просп. Маяковського, 51а, к. 22
тел.: +38 (044) 483-46-03
Свідоцтво № 35330331 від 19.10.1999 р.