

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ
ТА ПАТЕНТНО-ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ

“УЗГОДЖЕНО”

“УЗГОДЖЕНО”

Начальник
лікувально-організаційного
управління НАМН України
член-корр. НАМН України
В. Іваниця
04. 2014 р.

Директор Департаменту реформ
та розвитку медичної допомоги
МОЗ України
М. Хобзей
04 2014 р.



СИСТЕМА МЕНЕДЖМЕНТУ ЯКОСТІ
В ЗАКЛАДАХ СЛУЖБИ КРОВІ УКРАЇНИ

(основні положення)

Методичні рекомендації

(40.14/65.14)

Київ – 2014

Установи-розробники:

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України»

Сумський обласний центр служби крові

Укладачі:

Заслужений діяч науки і техніки України,

д-р мед. наук, проф. Тимченко А. С. (044) 440-27-44

Лікар-трансфузіолог Любчак В. В. (044) 440-27-44

Рецензент

Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України

зі спеціальності «Гематологія та трансфузіологія»

Заслужений діяч науки і техніки України,

д-р мед. наук, проф. Новак В. Л.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень та термінів	4
Вступ	5
Основні принципи системи менеджменту якості та стандартам ISO 9001	7
Вимоги до системи менеджменту якості за стандартом ISO 9001	9
Впровадження системи менеджменту якості в центрах служби крові	10
Заходи щодо підвищення якості та вірусної безпеки в закладах служби крові	14
Загальні вимоги системи GMP	19
Додаткові заходи підвищення якості біопрепаратів	26
Висновки	27
Перелік рекомендованої літератури	28

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

СЗЯ	– система забезпечення якості
СРМ	– стандартні робочі методи
СОП	– стандартні операційні правила
ВР	– виробничий регламент
GMP	– міжнародна система якості
GLP	– якісна лабораторна практика
ISO 9001	– міжнародні стандарти термінології та роботи закладу
Система якості	– ряд заходів, направлених на підвищення якості продукції і максимального задоволення вимог споживача
Стандарт	– узаконений параметр роботи закладу
Процес	– перетворення входів у виходи (справжня технологія – готовий продукт)
СОЦСК	– Сумський обласний центр служби крові
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ЛПЗ	– лікувально-профілактичний заклад
СПК	– станція переливання крові
Бенчмаркінг	– процес порівнювальних з еталоном маркетингових досліджень з метою ефективного функціонування та покращення виробничих показників підприємства
Валідація	– це частина GMP, яка документально підтверджує те, що система, сировина, процес, обладнання, методики, що застосовуються дійсно дають очікувані результати
Аудит (внутрішній, зовнішній)	– незалежна перевірка будь-якої діяльності з метою визначення достовірності, якості її результатів.

ВСТУП

Сучасна трансфузіологія досягла такого рівня розвитку, що використання лише лабораторних заходів забезпечення контролю якості вже не забезпечує належної якості компонентів і препаратів плазми крові (КППК) та їх конкурентоспроможності [29]. Саме це стало причиною реорганізації служби крові ряду держав в світі з відмовою від деяких затратних ланок виробництва КППК при одночасному підвищенні їх якості.

Стандартами де-факто в світі стають не тільки лабораторні засоби забезпечення компонентами та білковими препаратами плазми крові, але й нові стандарти менеджменту, серед яких особливо виділяються менеджмент якості.

Введення стандартів системи менеджменту якості забезпечує новий рівень якості компонентів та препаратів плазми донорської крові.

Сучасна виробнича трансфузіологія повинна гарантувати максимальну безпеку компонентів крові та її білкових препаратів за такими параметрами:

- загальний аналіз крові донорів;
- біохімічні дослідження;
- визначення збудників ВІЛ, гепатитів В, С та сифілісу.

Але багато інших інфекцій не можуть бути відстежені. Існуючі системи патогенної інактивації або мають дуже дорогі витратні матеріали, що значно підвищує собівартість продукції, або можуть використовуватися тільки у великих пулах.

Карантинізація плазми виявляється неефективною без повторного дослідження через 6 місяців, а карантинізація еритроцитів та тромбоцитів на існуючому на станціях переливання крові (СПК) стандартному обладнанні неможлива. Нівелювання цього ризику є однією з найважливіших задач трансфузіології.

Інший ризик постачання неякісних компонентів і препаратів плазми крові пов'язаний зі зберіганням та реалізацією компонентів крові і препаратів плазми крові. Навіть дуже якісно отримані компоненти та препарати плазми крові можуть втрачати свою ефективність при невідповідних умовах транспортування, зберігання та реалізації.

Після отримання лікувальним закладом компонентів крові та препаратів плазми крові можливе їхнє тимчасове зберігання, яке не відповідає умовам, зазначеним в регламентах, або неналежне використання. Наприклад, свіжозаморожена плазма (СЗП) часто розморожується в температурних умовах, що не повністю відповідають нормативам, а це може призводити до нерівномірного розморожування та надлишкового перегріву плазми. Найчастіше це веде до псування СЗП, що завжди проявляється у значному зниженні ефективності лікування внаслідок руйнування термолабільних молекул, наприклад, фактору VIII. З'являється також ризик виникнення шкідливих речовин, активація імунних та згортаючих елементів системи крові. Не менш значущим є належний підігрів еритроцитів, якість яких при трансфузії в значній мірі залежить від технології доведення їх до необхідної температури (37°C) безпосередньо перед трансфузією. Тому для цього процесу дуже важливо використовувати спеціальні підігрівачі [1].

Методичні рекомендації призначені для лікарів виробничої та клінічної трансфузіології, лікарів-інтернів, хірургів травматологів, комбустіологів.

Методичні рекомендації, присвячені проблемі якості за стандартом ISO 9001, раніше в Україні не видавались.

ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ СИСТЕМИ МЕНЕДЖМЕНТУ ЯКОСТІ ЗА СТАНДАРТОМ ISO 9001

Існує два підходи до забезпечення якості компонентів та препаратів плазми крові: предметний та процесний. Принцип першого – контроль якості на найважливіших ланках ланцюга виробництва з фінальним контролем. Принцип другого – забезпечення стандартності процедури виготовлення, що в свою чергу дозволяє досягти стабільності якості на виході. Саме за цим принципом діють найбільш сучасні стандарти забезпечення якості. В службі крові використовуються два з них - це обов'язковий стандарт ISO 9001 та обов'язковий GMP.

Вказані аспекти забезпечення якості компонентів і препаратів плазми крові не контролюються діючими нормативами.

Результатом введення систем менеджменту якості є досягнення світових стандартів і забезпечення держави патогенобезпечними компонентами крові та препаратами плазми крові. Саме процесний підхід є основою більшості сучасних стандартів менеджменту якості, забезпечує не тільки отримання якісних компонентів крові, але й безпеку та ефективність на момент використання та основну вимогу цих стандартів – задоволення споживача.

Міжнародна організація ISO є Всесвітньою федерацією національних організацій зі стандартизації (комітетів – членів ISO).

Міжнародний стандарт ISO 9001 розроблено технічним комітетом ISO/176 у 1994 р. Стандарт ISO 9001:2000 (далі ISO 9001), що прийшов на зміну першому стандарту ISO 9001 у 2000 р., значно зменшує вимоги до документації і надає більше гнучкості у виборі шляхів документування. На момент видання методичних рекомендацій найсвіжіший стандарт ISO 9001:2008.

Для втілення системи менеджменту якості потрібне стратегічне рішення керівництва закладу служби крові, що може виражатися в прийнятті політики з якості. Стандарт ISO 9001 приймається підприємством, коли йому потрібна демонстрація своєї здатності поставляти продукцію, що відповідає вимогам споживачів та відповідним обов'язковим вимогам, і, ця мета – забезпечує підвищення задоволеності споживачів. Особливість ISO 9001 в тому, що при неможливості виконання вимоги стандарту у зв'язку зі специфікою організації або її

продукції, то допускається її виключення. Перелік можливих виключень надається в стандарті.

Сімейство стандартів ISO 9001 розроблене для того, щоб допомогти організаціям всіх видів і розмірів втілювати та забезпечувати функціонування ефективних систем менеджменту якості. Основний стандарт прописаний в ISO 9001. Він визначає вимоги до систем менеджменту якості для організацій, котрі бажають продемонструвати свою здатність виготовляти продукцію, що відповідає вимогам споживачів та інших зацікавлених сторін.

ISO 9000 встановлює термінологію, що використовується в стандартах ISO 9001, ISO 9004 та ISO 9011.

ISO 9004 спрямований на підвищення результативності та ефективності системи менеджменту якості, що виконана за стандартом ISO 9001.

ISO 9011 включає в себе методичні вказівки з аудиту та розділ «Охорона навколишнього середовища».

Ідея стандартів ISO 9001 полягає в тому, що якість з'являється в ході діяльності по створенню продукції, а не як результат суворості контролю.

Система контролю якості за стандартом ISO 9001 не є обов'язковою для впровадження в закладах служби крові. Але основні принципи цієї системи відображені у стандартах GMP, GDP, GSP, GLP, GCP та інших, що є регламентуючими для діяльності медичних закладів, зайнятих виробництвом компонентів крові та препаратів плазми крові. Складність впровадження цих стандартів значно спрощується після переходу підприємства на стандарт менеджменту якості ISO 9001.

Необхідно також відмітити, що в деяких розвинених країнах державні закупівлі препаратів та компонентів крові дозволяються тільки у закладах, що сертифіковані за стандартами ISO 9001, незалежно від сертифікації за GMP. Процесний підхід до забезпечення якості та орієнтація на споживача після втілення системи якості за стандартом ISO 9001 значно полегшують перехід на стандарти GMP в тих країнах, де це робиться вперше. У зв'язку з цим, сертифікація українських закладів служби крові за стандартом ISO 9001 може бути першим кроком до введення GMP. Крім того, впровадження системи поведе за собою підвищення якості продукції та зниження її собівартості.

Мета введення системи менеджменту якості у закладах служби крові полягає у задоволенні вимог споживача, забезпеченні конкурентоспроможності продукції, встановлення прямого взаємозв'язку між якістю продукції та прибутком підприємства, визначенням взаємозв'язку між якістю та рентабельністю.

ВИМОГИ ДО СИСТЕМИ МЕНЕДЖМЕНТУ ЯКОСТІ ЗА СТАНДАРТОМ ISO 9001:

- орієнтація на споживача;
- лідерство керівника;
- залучення працівників;
- процесний підхід;
- системний підхід до менеджменту;
- постійне покращення діяльності закладів служби крові;
- прийняття рішень, заснованих на фактах, з урахуванням ринку збуту;
- взаємовигідні відносини з постачальниками.

Керівництво закладу служби крові повинно виділити зі свого складу особу, відповідальну за систему менеджменту якості незалежно від інших її обов'язків, та проводити постійний аналіз діяльності системи забезпечення якості.

Після аналізу повинні бути отримані результати для покращення всієї системи, покращення якості продукції згідно з очікуваннями споживача, виявлення потреби в коштах.

Вимоги до систем менеджменту якості за стандартом ISO 9001 можуть бути використані на будь-яких підприємствах, у будь-якій сфері економіки, незалежно від типу продукції, що випускається на підприємстві. Стандарт не встановлює ніяких вимог до продукції. Вимоги до якості і типу продукції в закладах служби крові регламентуються іншими документами. Тому треба зазначити, що будь-яке згадування на етикетці, що товар випущено за стандартом ISO 9001 є неправомірним. За стандартом ISO 9001 може діяти тільки система менеджменту якості на підприємстві, де вироблено біопрепарати.

Оцінка якості проводиться бенчмаркінгом за принципом порівняння результатів з еталоном.

ВПРОВАДЖЕННЯ СИСТЕМИ МЕНЕДЖМЕНТУ ЯКОСТІ В ЦЕНТРАХ СЛУЖБИ КРОВІ

Впровадження системи менеджменту якості за стандартами ISO 9001 в обласному центрі служби крові провадиться поетапно:

- підготовка керівництва закладу;
- інформування керівників структурних підрозділів закладу;
- розробка графіку виконання робіт;
- аналіз положення закладу;
- ретельний аналіз нормативних документів;
- вивчення ринку збуту;
- встановлення потреб ЛПЗ, реципієнтів та інших зацікавлених споживачів;
- розробка політики якості в обласних та інших закладах служби крові;
- встановлення процесів закладу служби крові та відповідальності;
- визначення ресурсів, необхідних для досягнення поставлених цілей;
- розробка документів з системи менеджменту якості;
- поступове введення документів в роботу закладу;
- розробка аналітичних методів для оцінки результативності кожного процесу;
- визначення заходів для попередження невідповідностей;
- розробка процесу (будь-яка діяльність, в якій використовуються ресурси для перетворення входів у виходи може вважатися процесом) для постійного покращення системи менеджменту якості закладу служби крові;
- функціонування системи;
- внутрішні аудити;
- коригуюча діяльність;
- аналіз роботи закладу зі сторони керівництва;
- попередній аудит;
- коригуюча діяльність;
- зовнішній аудит системи;
- сертифікація закладу служби крові;
- постійне покращення системи та навчання персоналу в подальшій роботі.

Основа для функціонування системи ISO 9001 – чітке розділення діяльності закладу служби крові на окремі процеси, їх документалізація і жорсткий постійний контроль.

Приклад основних процесів діяльності обласного центру служби крові наведений на рис. 1



Рис. 1. Основні процеси діяльності закладів служби крові.

Принцип схеми може служити базисом для проведення валідації (валідація – дії, які доводять, що будь-яка методика, процес, обладнання, санітарний стан приміщення, діяльність або система дійсно приводять до очікуваних результатів). Для кожного закладу служби крові ця схема індивідуальна.

Систематизація та менеджмент процесів з метою їх взаємодії вважається «процесним підходом». Його втілення є однією з основ систем забезпечення якості за стандартом ISO 9001.

Оскільки основний принцип системи менеджменту якості за стандартом ISO 9001 це орієнтація на споживача, то необхідно чітко знати об'єм потреб у кінцевій продукції.

Для визначення потреби ЛПЗ в компонентах крові препаратів плазми крові застосований розрахунок донорспроможності регіону на прикладі Сумської області. Використані рекомендації ВООЗ, фактичне споживання компонентів за 10 років і розмір замовлення ЛПЗ; розраховано середню величину з цих трьох показників, розроблено і затверджено рекомендовані нормативи (табл. 1).

Таблиця 1

**Розрахунок нормативів об'єму потреб у кінцевій продукції
на прикладі Сумської області
(населення області на 2013 р. – 1142,3 тис. мешканців)**

	Районні ЛПЗ	Обласні ЛПЗ	Міські ЛПЗ	Всього
КОМПОНЕНТИ				
Еритроцитарна маса:				
- кількість, л	1511,2	1552,5	936	3999,7
- сума, грн.	237712	244209	147233	629154
Плазма:				
- кількість, л	2022,3	1589,5	1064	4675,8
сума, грн.	661294	519766	347928	1528988
ПРЕПАРАТИ				
10% р-н альбуміну:				
- кількість, л	302	280	243	825
- сума, грн.	377500	350000	303750	1031250
Кріопреципітат:				
- кількість, доз	2625	2990	954	6569
- сума, грн.	156188	177905	56763	390856
Фібріноген:				
- кількість, г	166	55	164	385
- сума, грн.	6360	2107	6281	14748
Імуноглобулін а/стаф.:				
- кількість, доз	4544	1766	2300	8610
- сума, грн.	105421	40970	53360	199751
Імуноглобулін п/грип.:				
- кількість, доз	2305	2073	2750	7128
- сума, грн.	21899	19694	26125	67718
Імуноглобулін л/норм.:				
- кількість, доз	6228	1650	2500	10378
- сума, грн.	62280	16500	25000	103780
Імуноглобулін а/резус:				
- кількість, доз	688	115	150	953
- сума, грн.	21674	3623	4725	30022
Полібіолін:				
- кількість, доз	2844	1420	3000	7264
- сума, грн.	34981	17466	36900	89347
Всього, грн.	1685309	1392240	1008065	4085614

На жаль, в Україні до цього часу не існувало єдиної методики розрахунку донорспроможного населення. Щоби чітко уявляти достатню для області чисельність донорів, розроблено методику розрахунку донорспроможного населення. Запропоновано розрахунок за формулою:

$$D = N_3 - (N_{II} + N_D + N_{DO});$$

$$D_{\Phi} = D - (N_{MIG} + N_{BAJ}),$$

де: D – донорспроможне населення;
 N₃ – загальна кількість населення (країни, області, району, міста);
 N_{II} – населення похилого віку;
 N_D – населення дитячого віку;
 N_{DO} – населення, яке стоїть на диспансерному обліку;
 D_Φ – фактична кількість донорів, яку можна планувати;
 N_{MIG} – кількість мігруючого населення (за даними статистики приблизно 15–20%);
 N_{BAJ} – кількість небажаючих стати донорами (за нашими розрахунками 70–75%)

Користуючись цією методикою, можна розрахувати потенційну можливість заготівлі крові в населеному пункті, районі, області, державі.

Методика, апробована в Сумському обласному центрі служби крові, виправдала себе та зареєстрована [2].

ЗАХОДИ ЩОДО ПІДВИЩЕННЯ ЯКОСТІ ТА ВІРУСНОЇ БЕЗПЕКИ В ЗАКЛАДАХ СЛУЖБИ КРОВІ

Одним з основних завдань є не тільки висока якість, а й інфекційна безпечність донорської крові. Досвід Сумського ОЦСК дозволяє зробити висновок, що для підвищення рівня вірусної безпеки в СОЦСК впроваджена та апробована методика забезпечення інфекційної безпеки донорської крові, компонентів і препаратів [3], яка полягає в тому, що заготівля донорської крові та її компонентів ведеться, в основному, від кадрових донорів, які складають до 90% від загальної чисельності. Ефективність цієї методики може була доведена шляхом бенчмаркінгу і протягом останніх років інфекційна безпечність крові коливалась у від 0,5 до 0,2%, а по Україні від 5,5 до 2% (табл. 2).

Таблиця 2

Інфекційна безпечність крові за зразками первинного обстеження донорів (%)

№ п/п		Рік									
		2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	
1.	Сумський обласний центр служби крові	0,5	0,6	0,4	0,2	0	0	0	0	0	0
2.	Україна	5,5	5,05	4,47	3,29	3,2	3,6	2,5	2,2	2,0	

Вся система менеджменту якості повинна документуватись за такими регламентуючими документами

- політика з якості закладу служби крові;
- керівництво з якості, що надає загальну інформацію відносно системи менеджменту якості;
- плани якості, що описують застосування системи до продуктів та проєктів;
- технічні вимоги;
- методичні документи з рекомендаціями та пропозиціями;

- документовані процедури, робочі інструкції та креслення, що містять інформацію відносно послідовності дій і процесів;

- записи, що об'єктивно підтверджують виконані дії або досягнутий результат.

Система якості ISO 9001 не має конкретних вимог до носіїв інформації.

Визначення ступеня виконання вимог до системи менеджменту якості виконуються завдяки аудиторам, результати яких використовують для оцінки ефективності системи та визначення можливості для її покращення. Аудити можуть бути як внутрішні, так і зовнішні. За результатами аудитів та наявності поточної інформації проводиться постійне покращення системи.

Валідація повинна здійснюватись для того, щоб отримана продукція відповідала вимогам якості і безпечності. Результати валідації фіксуються. Керівництво змінами зводиться до фіксації та ідентифікації всіх змін та підтриманні записів в робочому стані. При значних змінах потрібна ревалідація.

В службі крові необхідно ідентифікувати продукцію за допомогою відповідних заходів на всіх стадіях отримання плазми. Потрібно використовувати керівництво з якості щодо спеціальної ідентифікації продукції та її реєстрації. За світовим досвідом одним з найефективніших методів є штрих-кодування. Однак, зважаючи на доступність сучасних технологій та значне зниження їх вартості, доцільно використовувати QR-код (матричний код – двомірний штрих-код), розроблений і представлений японською компанією «Denso-Wave» у 1994 р., який дозволяє отримувати інформацію без доступу до бази даних.

За бажанням можливе використання менеджменту конфігурації, завдяки якому підтримується ідентифікація та відстеження, що регламентується стандартом ISO 10007.

Стандарт ISO 9001 містить особливі вимоги до власності споживача, саме цей розділ регламентує діяльність банків аутокрові (ISO 9001, пункт 7.5.4).

Організація повинна визначити перелік моніторингу та вимірювань, котрі будуть використовуватися, а також пристрої для цього, що необхідні для забезпечення постійного контролю відповідності продукції вимогам.

Результати вимірювань демонструють відповідність продукції, забезпечення відповідності системи менеджменту якості та підвищення її результативності. Продукція, що не відповідає вимогам, повинна бути чітко ідентифікована з метою запобігання її непередбаченого використання.

Необхідно також відмітити, що діяльність лабораторії в складі будь-якого закладу служби крові також можливо сертифікувати за стандартом ISO 15189 (Медичні лабораторії. Особливі вимоги до якості та компетентності медичних лабораторій).

Ефективність впровадження системи менеджменту якості в закладі служби крові необхідно спрогнозувати за схемою «ланцюгової реакції Демінга» (рис. 2):

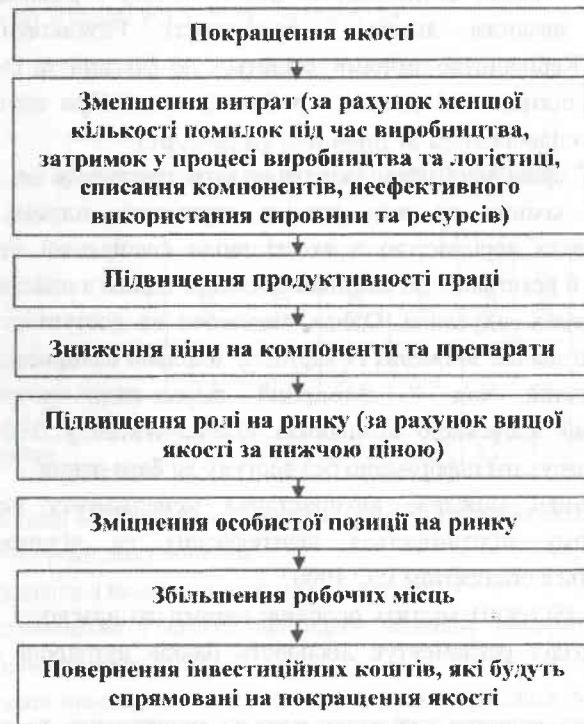


Рис. 2. Ланцюгова реакція Лемінга.

Ефективність прогнозу згідно з «ланцюговою реакцією Демінга» підтверджується завдяки діяльності Сумського ОЦСК, де було втілено тотальний контроль менеджменту якості за зразком ISO 9001.

Безумовно, поряд з підвищенням якості повинна проводитись політика зменшення або стримання росту витрат на виробництві, що знижує собівартість продукції, і, відповідно, сприяє зменшенню кінцевої ціни, чим додатково досягається основний принцип системи менеджменту якості – задоволення споживача. У зв'язку з цим розроблено і впроваджено методику ціноутворення в службі крові [4]. Вона дозволяє контролювати та регулювати собівартість продукції закладу служби крові. Тобто, при впровадженні нових технологій слід розрахувати не тільки якісний, а й економічний вплив. Наприклад, за 10 років в Сумському ОЦСК змогли суттєво знизити витрати енергоносіїв на одну грн. витрат при отриманні продукції (рис. 3).

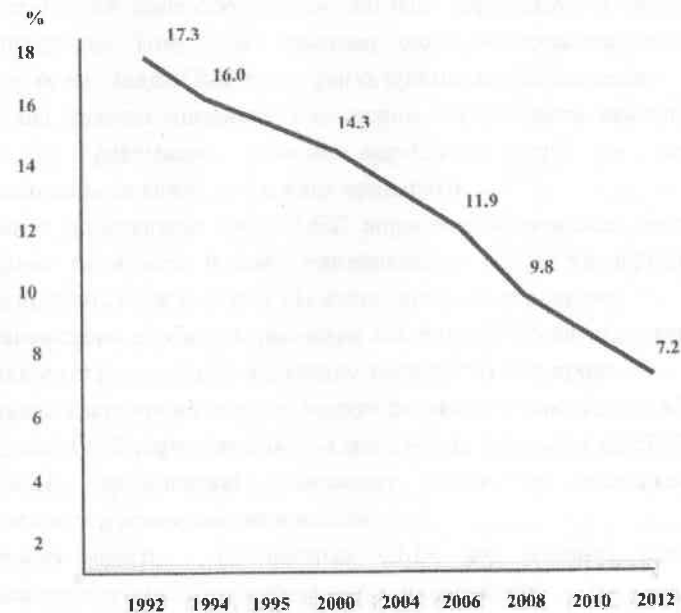


Рис. 3. Динаміка показників енерговитрат при отриманні продукції на одну гривню витрат (%).

Система якості передбачає не тільки якісні показники а і раціональне використання ресурсів. Розроблена «Методика з рентабельного використання донорських кадрів і компонентів донорської крові» (свідоцтво про реєстрацію № 42763 від 16.03.2012 р.) впроваджена в Сумській області, яка вказує на взаємозв'язок між рентабельністю і якістю продукції.

У 2001 р. вийшло керівництво 42-01-2001, де викладені основні принципи GMP при виробництві лікарських засобів. Про введення цих стандартів GMP в службі крові йдеться також у наказі МОЗ України № 211 від 09.03.2010 «Про затвердження Порядку контролю за дотриманням показників безпеки та якості донорської крові та її компонентів.

ЗАГАЛЬНІ ВИМОГИ СИСТЕМИ GMP

Основним завданням GMP є отримання якісного продукту, що задовольняє потреби споживачів. Необхідно відмітити, що GMP діє в комплексі з іншими системами і на всіх етапах циклу отримання і застосування продукції забезпечує якісні послуги. Серед них GCP, GSP, GLP, GDP, GPP. Ці системи дозволяють не тільки забезпечити виробництво за GMP якісною сировиною, проводити якісні випробування (у тому числі, клінічні), але і забезпечувати збереженість і якість препаратів під час перевезення, складування та реалізації.

Перехід на GMP в закладах служби крові логічно починати з написання «політики з якості» (у довільній формі), яка констатує наміри підприємства до втілення нових систем менеджменту якості та призначення «уповноваженої особи» - людини, що в подальшому буде відповідати за створення та існування GMP на підприємстві.

Система GMP повністю змінює погляди персоналу на забезпечення якості продукції. Тому дуже важливо, щоб уповноважена особа мала необхідну освіту щодо GMP та розуміла принципи цієї системи.

Основна функція уповноваженої особи – управління якістю, видача дозволу на реалізацію кожної виробленої серії та юридична відповідальність за якість плазмових препаратів.

Згідно з директивою 2001/83/ЄС виробництво повинно постійно та безперервно мати хоча б одну уповноважену особу, кваліфікація якої повинна відповідати п.п. 2 та 3 491 статті вказаної директиви.

Уповноважена особа є керівником системи GMP на підприємстві та підпорядковується особисто керівнику закладу служби крові.

Діяльність існуючого відділу контролю якості у закладі служби крові при введенні GMP спрямовується на досягнення загальних цілей GMP при одночасному продовженні здійснення тестів та досліджень, що вимагаються галузевим законодавством.

Контроль якості – це частина GMP, що повинна відповідати європейським нормам та здійснювати всі дослідження.

Особливу увагу при введенні GMP в службі крові треба приділяти документації.

В області регулювання лікарських засобів в ЄС найбільш важливими є правила. З 1989 р. вони публікуються у формі томів (volumes). Уповноваженій особі закладу служби крові необхідно звернути увагу на том (volume) 3А – керівництво з біотехнології. Загальні та специфічні вимоги можна знайти у томі (volume) 4, та керівництві 42-01-2001 (додаток В), вони мають такі підрозділи:

- 1) управління якістю;
- 2) стандартні процедури;
- 3) приміщення та обладнання;
- 4) документація;
- 5) технологічний процес;
- 6) контроль якості;
- 7) виробництво та аналіз за договором;
- 8) рекламації та відклик;
- 9) самоінспекція.

Серед специфічних вимог, що мають особливе значення для служби крові, слід відмітити додатки: №1 (виробництво стерильних лікарських засобів); № 2 (виробництво біомедичної продукції для людини) та особливо додаток №14 (виробництво продукції з крові людини та плазми).

Серед інших регламентуючих документів потрібно враховувати пояснюючі вказівки PIC/S, керівні вказівки ICH, що гармонізують документацію, керівництва ВООЗ (WH/VSQ/97 – керівництво ВООЗ GMP), технічні звіти PDA.

Усю внутрішню документацію закладу служби крові необхідно поділити на регламентуючу та протоколюючу. Тобто, принципи введення GMP можна описати так: «Все, що здійснюється, повинно здійснюватися тільки згідно з регламентами. Все, що здійснюється, повинно протоколюватися». Це є основним принципом GMP і представлено на рис. 4.

Введення GMP на підприємстві починається з введення структури документації уповноваженою особою закладу служби крові.

Починати слід з наказу про розробку та втілення системи з забезпечення якості (СЗЯ) та відповідної документації. Потім призначити в кожному відділі відповідальну особу, розробити загальну структуру стандартних операційних процедур (СОП) на підприємстві або виробничі регламенти (ВР).

Після введення всієї документації СЗЯ необхідно навчити персонал випробувати систему, тобто валідувати, після чого зробити внутрішній аудит. Якщо при цьому не виявиться недоліків, можна надавати документи на сертифікацію.

Необхідно відмітити, що умовою роботи за системою GMP на підприємстві є постійний аналіз і модернізація системи. Тому отримання сертифікату є тільки початком роботи.

Контроль якості є однією з важливіших частин системи забезпечення якості за стандартом GMP. При введенні GMP в закладі служби крові відділ контролю якості повинен відстежувати не тільки готовий продукт, але і всі ланки та умови виробництва, повинен бути суворий вхідний контроль.

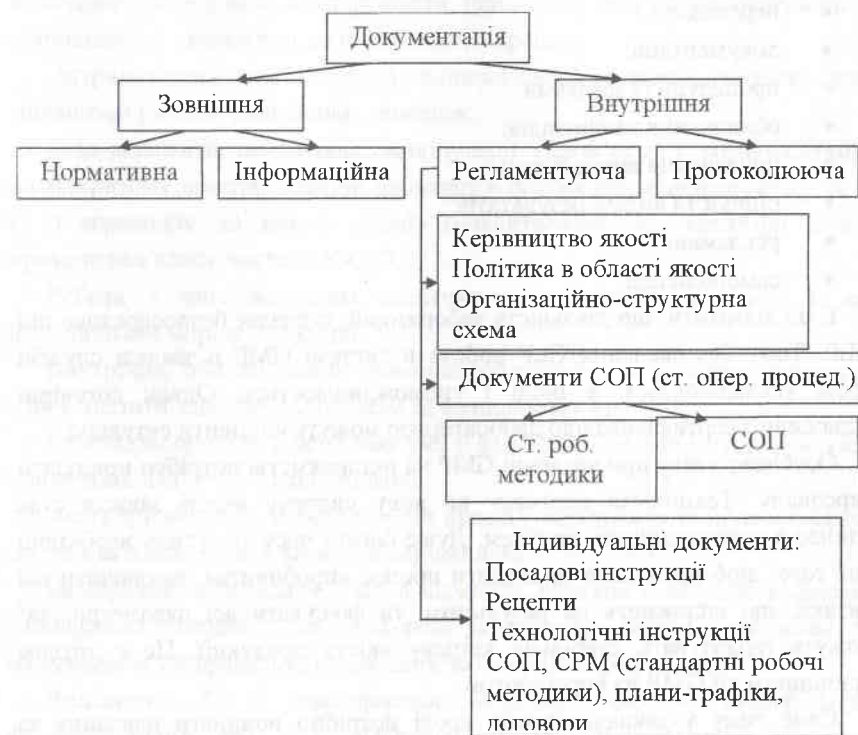


Рис. 4. Основні типи документації згідно з принципами GMP.

Відділ контролю якості проводить відбір проб та випробування, на основі яких надає дозвіл на випуск. Цей принцип відповідає як українському законодавству, так і керівництву 42-01-2001 п.5.1. Тому відділ контролю якості закладу служби крові при переході на GMP продовжує функціонувати у штатному режимі. Необхідно тільки ввести в обіг новий підхід до документації.

Одним з основних документів закладу служби крові в області забезпечення якості є «Керівництво з якості» підприємства, що включає не тільки документи, які регламентують діяльність відділу контролю якості та політику в області якості, а й вимоги до:

- приміщення;
- організаційної структури;
- персоналу;
- документації;
- процедури із зразками;
- обладнання та приладів;
- проведення випробувань;
- оцінки та видачі результатів;
- рекламачії;
- самоінспекції.

Слід відмітити, що діяльність лабораторій, підпадає безпосередньо під GLP. Тому без введення GLP робота в системі GMP в закладі служби крові ускладнюється, а іноді і унеможливується. Однак договірні відносини з сертифікованою лабораторією можуть вирішити ситуацію.

Особливу увагу при введенні GMP на підприємстві потрібно приділяти персоналу. Технологія переходу на нову систему якості завжди стає однією з найскладніших проблем. Дуже багато часу та зусиль необхідно для того, щоб правильно проводити процес виробництва, виключити всі ризики, що впливають на результати, та фіксувати всі параметри, які можуть гарантувати стабільну кінцеву якість продукції. Це є другим принципом дії GMP на виробництві.

Саме тому у закладі служби крові потрібно починати навчання за принципами GMP відразу після прийняття рішення про введення системи.

Враховуючи те, що в закладах служби крові працюють у більшості співробітники з великим досвідом роботи за попередніми принципами забезпечення якості, то перехід на нову технологію мислення може зайняти невеликий час. Для забезпечення роботи GMP потрібна наявність уповноваженої особи, керівника виробництва та керівника відділу контролю якості. Причому вони не повинні підпорядковуватися один одному.

Персонал повинен пройти навчання з кожної процедури. Результати навчання фіксуються, тільки після цього видається допуск до роботи. Навчання також проводиться щоразу після будь-яких змін в документації.

Персонал повинен залучатися до створення документації та мати мотивацію до цієї роботи.

Згідно з керівництвом 42-01-2001 приміщення та обладнання необхідно проектувати, конструювати, пристосовувати та експлуатувати у відповідності з вимогами до виробничого процесу.

Дотримуватись послідовності технологічного процесу, потрібно для мінімізації ризиків випадкових помилок.

Слід відмітити, що будь-які маніпуляції з кров'ю та її компонентами на відкритому повітрі, повинні робитися в чистих приміщеннях класу А – В, з переходом до них з «сірої» (неконтрольованої) території через приміщення класу чистоти К-С-D.

Робота з використанням асептичних запаювачів можлива і на нестерильній «сірій» території.

Внутрішнє облаштування приміщення повинно відповідати вимогам класу чистоти, санітарним нормам та функціональності.

Необхідно приділяти особливу увагу водо- та повітряпідготовці чистих приміщень для потреб виробництва.

Чисті приміщення, технологічний процес, обладнання та інше повинно пройти валідацію, що є вимогою керівництва 42-01-2001.

Кваліфікація обладнання – це, в більшості випадків є часткою валідації. Кваліфікація доводить, що будь-який конкретний фактор, пов'язаний з обладнанням, діє правильно і приводить до очікуваних результатів.

Виділяють IQ – кваліфікація монтажу, OQ – кваліфікація функціонування, PQ – кваліфікація процесу. Кваліфікацію проекту роблять проєктанти.

При валідації процесу слід довести, що він функціонує стабільно, проводиться в межах встановлених параметрів, та, найголовніше видає стабільні, відтворювані результати, постійно приводить до отримання препаратів плазми крові чи компонентів крові із заданими параметрами протягом певного часу.

Постійно проводиться контроль змін, і, у разі необхідності, виконується ревалідація.

Найчастіше проводять валідацію технологічного процесу (PV) та валідацію аналітичних методик і тест-систем (AV). Найбільш детально процес валідації описаний в PIC/S; ISPE (міжнародне товариство) і PDA (асоціація виробників препаратів).

Серед цих документів слід відмітити особливо важливі для валідації технологічних процесів.

- ✓ Керівництво 42-01-2001, додаток М.
- ✓ Керівництво 42-3.5:2004, лікарські засоби. Валідація.
- ✓ PI 006-1 PIC/S. Рекомендації. План валідації.
- ✓ PI 007-1 PIC/S. Рекомендації з валідації асептичних процесів.
- ✓ General principles of Process Validation, FDA, 1987.
- ✓ ЄС, томи «Керівництво для GMP для лікувальних закладів.
- ✓ додаток № 15 (керівництво 42-01-2001; GMP).

Необхідно врахувати, що для стерильного виробництва ревалідація проводиться двічі на рік для виробництва і один раз на рік для приміщення.

Валідація аналітичних методик гарантує те, що ця методика буде давати відтворювані та достовірні результати в узгодженні з поставленими цілями.

Валідація приміщення має на меті підтвердити клас чистоти, розробити методики з експлуатації, очистки та дезінфекції, виключити вплив персоналу та технологічного процесу; розробити програму рутинного моніторингу на основі типу та періодичності відібраних проб.

При валідації обладнання потрібно не тільки провести всі можливі кваліфікації, довести стабільність та ефективність результатів, але й врахувати питання дизайну, завдяки якому воно використовується та обробляється, не перетворюючи чисті приміщення у брудні.

Таким чином, сутність валідації зводиться до опису всього процесу, пошуку в ньому слабких місць, способів, як гарантувати якість та докази того, що загальна якість зберігається протягом тривалого періоду часу.

Це є третім основним принципом GMP.

Для функціонування GMP в закладах служби крові необхідно враховувати зовнішній вплив. Так, якщо завод переробляє плазму крові за принципами GMP, то постачальник повинен бути сертифікований за GMP. Тільки в такому випадку можна гарантувати якість кінцевого продукту.

Саме тому, що всі заводи - переробники плазми мають сертифікати GMP, для закладів служби крові України, котрі заготовляють плазму на переробку, ведення GMP є нагальним завданням.

При зміні постачальника сировини проводиться ревалідація.

Якщо частина виробництва препаратів та компонентів крові виконується за договором (наприклад, аналізи або заготівля плазми), то сертифікація виробника можлива тільки з сертифікацією всіх виконавців.

Важливим для закладів служби крові є також аудит постачальників сировини. Хоча саме у виробництві препаратів та компонентів крові постачальником сировини є людина, на відміну від класичних форм виробництва, потрібно пам'ятати про фізіологічний розчин, антикоагулянти та інше, що можуть вплинути на якість отриманого компоненту крові. Особливу увагу необхідно приділити підбору донорів та методикам гарантії інфекційної безпеки компонентів крові, в тому числі карантинізації з повторними дослідженнями або ПЛІР.

Повноцінне функціонування системи GMP можливе тільки при регулярних самоінспекціях, що знаходять слабкі місця в системі та наступною роботою з нівелювання їхнього впливу. Необхідний також постійний контроль за якістю готової продукції та задоволеністю реципієнтів та лікарів. Це необхідно робити, використовуючи систему рекламаций та відклику продукції.

ДОДАТКОВІ ЗАХОДИ ПІДВИЩЕННЯ ЯКОСТІ БІОПРЕПАРАТІВ

Згідно з основними принципами стандартів ISO 9001 та GMP, GDP, GSP, GLP, GCP належне клінічне використання є рівноцінно важливим компонентом для забезпечення кінцевої мети цих стандартів (задоволення споживачів) і безпосередньо описується у стандарті GCP.

Тому рекомендовано в систему якості, крім заходів щодо підвищення кваліфікації робітників служби крові, включити заходи з підвищення кваліфікації фахівців, які використовують продукцію закладів служби крові. Це є першим кроком до введення системи належного клінічного використання. Результати введення такої системи можна оцінити методом бенчмаркінгу, де за еталон взяті середні показники по Україні.

Регулярно один раз на два роки в лікувальних закладах області проводяться семінари з клінічної трансфузіології, де розглядаються питання виникнення та лікування реакцій і ускладнень при трансфузіях білкових, сольових розчинів та компонентів крові (табл. 3).

Таблиця 3

Ретроспективний аналіз реакцій та ускладнень у пацієнтів, яким проводили гемотрансфузії

Роки Історії хвороб	Роки								
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Розглянуто історій хвороб	921	751	879	1057	1469	1371	1883	1587	1438
Реакції та ускладнення, %	1/0	3/0	2/1	0/0	4/0	1/0	4/0	1/1	1/0

ВИСНОВКИ

Таким чином, впровадження системи менеджменту якості у закладах служби крові знижує:

- ризик передачі гемотрансмісивних інфекцій (СНІД 1/2, гепатитів В, С, та ін.) та особливо тих, на які не проводиться тестування (цитомегаловіруси, віруси Епштейн-Барр, герпесвіруси та ін.);
- значно зменшує об'єми списання браку;
- сприяє раціональному використанню ресурсів і підвищенню ефективності в перерахунку на одну дозу компонентів крові;
- забезпечує умови зберігання та якість лабільних факторів системи гемостазу;
- знижує собівартість продукції одночасно з підвищенням її якості.

Система менеджменту якості в закладах служби крові не тільки підвищує якість препаратів плазми та компонентів крові, а й скорочує терміни реабілітації хворих і підвищує рейтинг медичних закладів.

ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Патент на корисну модель 2483 Україна МПК А61В19/02 «Пристрій для підігрівання медичних препаратів перед ін'єкцією» /Любчак В.П., Любчак В.В. // опубл. 17.05.2004, Бюл. № 5

2. Авторське свідоцтво про право на твір 42762 «Методика розрахунку донорспроможного населення регіону або держави» / Любчак В.В. // зареєстровано 16.03.2012.

3. Авторське свідоцтво про право на твір 42755 «Методика забезпечення інфекційної безпеки донорської крові, компонентів і препаратів» / Любчак В.В.//зареєстровано 16.03.2012.

4. Наказ МОЗ України № 211 від 09.03.2010 р. «Про затвердження Порядку контролю за дотриманням показників безпеки та якості донорської крові та її компонентів».

5. Потапнев М.П., Лях С.А., Коржель Т.С., Ковалева О.В. Обеспечение инфекционной безопасности донорской крови. Проблема сохранения донорских кадров в Республике Беларусь. «Трансфузиология», 2012, № 1, с. 15–16.

6. Тимченко А.С., Загородня Ю.О., Скринник М.М., Куркина О.В., Сергутіна С.Ю. Безпека плазми крові. «Лабораторна діагностика», 2012 р. № 2, с. 34–36.

7. Тимченко А.С., Сергутіна С.Ю., Томилин В.В. Применение физико-химического метода инаktivации вирусом гепатитов В и С в плазме крови доноров. Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины. 2008 р., 27–28 мая, с.50–51.