

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS
Patologijos, teismo medicinos ir farmakologijos katedra

MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

**ILGAS VAISTO KELIAS IKI PACIENTO – NUO MOLEKULĖS
IŠRADIMO IKI VAISTINĖS**

Farmacijos studijų programa V kursas

Studentė: Vida Radzevičienė _____ 2 gr.
(parašas)

Studentė: Rasa Platonovienė _____ 2 gr.
(parašas)

Darbo vadovas: prof. Virginija Grabauskienė _____
(parašas)

Katedros vedėjas: _____
(parašas)

Darbo įteikimo data: 2017-_____-_____- Registracijos Nr. _____

2017

Studento elektroninio pašto adresas: vidaradze@gmail.com; rasa.platonoviene@gmail.com

TURINYS

SANTRUMPOS.....	4
SANTRAUKA.....	5
SUMMARY.....	6
ĮVADAS	7
DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI	8
I. LITERATŪROS APŽVALGA	10
1. MOKSLO ĮRODYMAIS GRĮSTA MEDICINA.....	10
2. KLINIKINIŲ TYRIMŲ ĮRODYMŲ LYGMENYS	16
3. KLINIKINIO TYRIMO TIPAI	19
4. VAISTŲ TYRIMO ETAPAI.....	20
5. KLINIKINIŲ TYRIMŲ FAZĖS	22
6. KLINIKINIŲ TYRIMŲ EIGA IR POREGISTRACINIS LAIKOTARPIS	25
7. ETINIAI IR GENERINIAI VAISTINIAI PREPARATAI.....	27
8. KLINIKINIŲ TYRIMŲ PRIEŽIŪROS IR KONTROLĖS INSTITUCIJOS BEI TEISINĖ BAZĖ	29
II. TYRIMO OBJEKTAS IR METODAI.....	33
III. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS	34
1. 2004–2015 METAIS LIETUVOJE PATEIKTŲ PARAIŠKŲ KLINIKINIAMS TYRIMAMS ATLIKTI ANALIZĖ.....	34
1.1 Klinikinių tyrimų, atliktų 2004–2015 m. pagal pateiktas paraiškas, pasiskirstymas ...	34
1.2 Klinikinių tyrimų pasiskirstymas pagal pateiktas paraiškas komerciniams ir akademiniais KT atlikti 2008–2015 metais	35
1.3 Klinikinių tyrimų pasiskirstymas pagal išduotus leidimus KT atlikti 2004–2015 metais	36
1.4 Klinikinių tyrimų pasiskirstymas pagal neišduotus leidimus KT atlikti 2004–2015 m.	37
1.5 Klinikinių tyrimų pasiskirstymas pagal užsakovų atsiimtas paraiškas 2004–2015 m.	38
1.6 KT pasiskirstymas pagal pateiktų paraiškų dalyvių apimtį 2004–2007m.	39
1.7 Klinikinių tyrimų pasiskirstymas pagal užsakovų, pateikusių paraiškas, skaičių 2004–2015 m.	40
1.8 Pateiktų paraiškų pasiskirstymas KT vykdymo centruose 2004–2015 m.	41
1.9 Klinikinių tyrimų paraiškų pasiskirstymas pagal KT fazes 2004–2015 metais	41
2. 2006–2015 M. LIETUVOJE ATLIKTŲ KLINIKINIŲ TYRIMŲ PATEIKTŲ DUOMENŲ ANALIZĖ	43
2.1 Atliktų klinikinių tyrimų pasiskirstymas pagal KT fazes 2006-2015 metais	43
2.2 Klinikinių tyrimų pasiskirstymas pagal dizaino tipus 2006–2015 m.	45
2.3 Klinikinių tyrimų pasiskirstymas pagal tiriamuosius vaistinius preparatus 2006–2015 m.	48
2.4 KT pasiskirstymas 2006-2015 m. pagal KT tyrimo vykdymo centrus	49
2.5 Klinikinių tyrimų pasiskirstymas pagal medicinos mokslo sritis 2004-2015 metais ..	52
2.6 Klinikinių tyrimų pasiskirstymas pagal klinikinių tyrimų užsakovus	53

IŠVADOS	56
LITERATŪRA	58
PRIEDAI.....	62

SANTRUMPOS

ĮPM - įrodymais pagrįsta medicina;

SAM - Sveikatos apsaugos ministerija

VVKT - Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie SAM;

GKP - gera klinikinė praktika;

KT – klinikiniai tyrimai;

ES – Europos Sąjunga;

PSO – Pasaulinė sveikatos organizacija;

ATC – anatinė terapinė cheminė klasifikacija.

SANTRAUKA

Radzevičienė V., Platonovienė R. Ilgas vaisto kelias iki paciento – nuo molekulės išradimo iki vaistinės.

Šio darbo tema apie naujų vaistų kūrimą yra labai aktuali ne tik mokslininkams, medicinos darbuotojams, bet ir visiems žmonėms, kurie susiduria su liga. Tai yra ilgas ir sudėtingas cheminių medžiagų sintetinimo, klinikinių laboratorinių analizių ir finansinių išteklių reikalaujantis etapas. Klinikiniai vaistinių preparatų tyrimai - naujų, pažangesnių bei veiksmingesnių vaistų paieškos galutinis rezultatas, kuris suteikia galimybių pagerinti žmonių gyvenimo kokybę bei pailginti jo trukmę. Klinikiniai tyrimai yra vykdomi remiantis nacionalinėmis, Europos Sąjungos bei PSO dokumentų nuostatomis.

Pagrindinis darbo tikslas išanalizuoti KT tendencijas Lietuvoje 2004–2015 m.

Tyrimo uždaviniai: 1. Ištirti Lietuvoje atliktų klinikinių tyrimų pasiskirstymą pagal metus. 2. Atlikti klinikinių tyrimų analizę pagal tyrimo fazes, dizaino tipus, tiriamuosius vaistinius preparatus, tyrimo vykdymo centrus, vykdytojų specialybę ir klinikinių tyrimų užsakovus. 3. Įvertinti klinikinių tyrimų kitimo tendencijas Lietuvoje.

Tyrimo metodai: Remiantis VVKT atviromis statistinėmis duomenų analizėmis, atliktas antrinis statistinių duomenų tyrimas ir išanalizuotos 2004-2015 m. Lietuvoje vykdytų klinikinių tyrimų tendencijos: klinikinių tyrimų paraiškos, registruotos VVKT duomenų bazėje: <http://www.vvkt.lt/Metines-suvestines> ir išnagrinėta informacija apie vykdomus klinikinius tyrimus: <http://www.vvkt.lt/Informacija-apie-vykstancius-tyrimus>.

Rezultatai: 2004-2015 metais buvo pateiktos 1 137 paraiškos KT atlikti, iš jų paraiškas teikė 589 KT užsakovai ir 3 705 KT vykdymo centrai. KT atlikti išduota 1 012 leidimų. Nustatyta, kad daugiausia buvo atlikta III fazės KT, stacionariuosiuose bei valstybiniuose KT vykdymo centruose. Daugiausiai KT buvo atliekama onkologijos srityje; juos atliko didelės ir žinomos farmacijos kompanijos.

Išvados: Remiantis 2004–2015 m. VVKT pateiktais metiniais statistiniais duomenimis, išsamiai išanalizuotos KT paraiškos, registruotos VVKT puslapyje, bei išnagrinėtos vykdomų KT kitimo tendencijos.

SUMMARY

Radzevičienė V., Platonovienė R. Long Pharmaceutical Way Achieving the Patient: from Discovery of Active Substance till Arriving into the Pharmacy.

The topic of this thesis on the creation of new medicine is very important not only for scientists, medical staff, but also for all the people who deal with the disease. It is a long and complex stage of synthesized chemicals, clinical laboratory analysis and financial resources. The clinical trials of drugs - new, more advanced and more effective medicine search for the final result, which provides opportunities to improve people's quality of life and extend their lifetime. Clinical trials are carried out on the basis of national, EU and WHO document provisions.

The main objective of the thesis is to analyze CT trends in Lithuania in 2004 – 2015.

The aims of the thesis: 1. To investigate the clinical trials distribution by year which were carried out in Lithuania. 2. To carry out the clinical trials analysis according to the phases of the research, types of the design, investigational medicinal products, clinical research center, executors' specialty and clinical research customers. 3. To assess the clinical research change trends in Lithuania.

The methods of the thesis: According to SMCA open statistical data analysis, the secondary statistical survey was carried out and the clinical trial trends were analyzed in Lithuania in 2004 – 2015: the applications of clinical trials were registered on SMCA database: <http://www.vvkt.lt/Metines-suvestines> and the information about ongoing clinical trials was analyzed: <http://www.vvkt.lt/Informacija-apie-vykstancius-tyrimus>.

The results: There were 1137 applications to execute CT in 2004 – 2015, 589 of them were submitted by CT customers and 3705 by execution center. 1012 licenses were issued to execute CT. It was ascertained that there was mainly carried out on III phase of CT, inpatient department and CT state research center. The CT were mainly carried out on oncology which were fulfilled by a large and well-known pharmaceutical companies.

Conclusion: On the basis of 2004 – 2015 SMCA annual statistics, thoroughly analyzed CT applications, registered on SMCA website and ongoing CT change trends were analyzed.

IVADAS

Medicinos mokslo pažanga pastaraisiais metais labai prisidėjo didinant Europos ir pasaulio gyventojų gerovę bei ilgaamžiškumą, todėl atsirado poreikis ieškoti naujų gydymo metodų ir būdų, siekiant įveikti medicinos tobulėjimo iššūkius.

Susidomėjimas įrodymais pagrįsta medicina (IPM) labai padidėjo per pastaruosius dešimtmečius, todėl siekiama susisteminti ir apibendrinti medicinos mokslinių tyrimų rezultatus. Šiuolaikinė medicina apibrėžiama kaip sąžiningas, tikslus ir gerai apgalvotas įrodymais pagrįstų metodų taikymas priimant sprendimus, teikiant pagalbą konkrečiam pacientui, integruojant profesinę specialisto patirtį ir patikimiausius sisteminių tyrimų duomenis. (1)

Biomediciniai tyrimai yra hipotezių tikrinimas moksliniais tiriamaisiais metodais, kuriais siekiama plėtoti mokslo žinias apie žmogaus sveikatą, ligas, jų diagnostiką, gydymą ar profilaktiką. (2). Jau nuo XVIII amžiaus buvo pradėti vykdyti moksliniai tyrimai, kurie suteikė daug galimybių atrasti naujus vaistus ir gydymo metodus. Standartizuota ir reglamentuota klinikinių tyrimų medicinos istorija prasidėjo XX a. antrojoje pusėje. Nuo to laikotarpio pradėta vadovautis patvirtintais tarptautiniais ir nacionaliniais dokumentais, kurie nustato mokslinius, procedūrinius bei teisinius standartus ir reikalavimus. (3)

Klinikiniai tyrimai yra neatsiejama mokslinių tyrimų dalis, kuri yra labai svarbi medicinos pažangai ir suteikia galimybių ne tik atrasti bei kurti naujus, pažangesnius vaistus, bet ir tobulinti seniai rinkoje esančius vaistinius preparatus, o gydymo metodus pagrįsti įrodymais bei mokslu.

Progresyvus gydymas, kai naudojamos naujos technologijos kuriant vaistinius preparatus, yra labai svarbus procesas, kuris suteikia vilties kiekvienam pacientui, kovojančiam su liga, pasinaudoti pačiais pažangiausiais medikamentais. Kad vaistas pasiektų savo pacientus, jo laukia labai ilgas kelias - nuo naujos molekulės atradimo iki vaistinės; jis reikalauja daug sąnaudų ir trunka gana ilgą laiką. (1)

Visi tyrimai pradedami mokslinių tyrimų laboratorijose, kuriose atrasti nauji cheminiai junginiai išbandomi su laboratoriniais gyvūnais, siekiant rasti inovatyvių sąsajų su naujo vaistinio preparato mechanizmais, kurie padėtų nustatyti vaisto patikimumą ir saugumą. (4)

Pasibaigus ikiklinikiniams tyrimams ir įrodymais patvirtinus, kad naujas vaistinis preparatas yra reikalingas ir naudingas, pradedami klinikiniai vaistinio preparato tyrimai, kuriais siekiama įvertinti vaisto veiksmingumą, saugumą bei efektyvumą. Perėjus visus etapus, vaistas įregistruojamas pagal visus galiojančius įstatymus ir molekulė tampa vaistu, skiriamu pacientams, sergantiems įvairiomis ligomis.

Atliekamus klinikinius tyrimus įstatymiškai reguliuoja tarptautiniai, Europos Sąjungos ir Lietuvos Respublikos teisės aktai, o priežiūrą Lietuvoje vykdo Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba (VVKT), Bioetikos komitetas ir Sveikatos apsaugos ministerija (SAM).

DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Darbo tikslas:

Išanalizuoti vaistų klinikinių tyrimų tendencijas Lietuvoje 2004–2015 metais.

Darbo uždaviniai:

1. Iširti klinikinių tyrimų pasiskirstymą pagal metus.
2. Atlikti klinikinių tyrimų analizę:
 1. Pagal KT tyrimo fazes;
 2. Pagal KT tyrimo dizaino tipus;
 3. Pagal KT tiriamuosius vaistinius preparatus;
 4. Pagal KT tyrimo vykdymo centrus;
 5. Pagal KT medicinos mokslo sritis;
 6. Pagal klinikinių tyrimų užsakovus.
3. Įvertinti klinikinių tyrimų kitimo tendencijas Lietuvoje.

Darbo metodika:

Remiantis VVKT statistinėmis duomenų bazės analizėmis, atlikti statistinį tyrimą, kuriuo sieksime išanalizuoti 2004-2015 metų klinikinių tyrimų tendencijas Lietuvoje.

Tyrimo objektas - klinikinių tyrimų paraiškos 2004-2015 metais, registruotos VVKT duomenų bazėje: informacija apie metines KT suvestines Lietuvoje <http://www.vvkt.lt/Metines-suvestines> ir informacija apie vykdomus klinikinius tyrimus <http://www.vvkt.lt/Informacija-apie-vykstancius-tyrimus>,

Tyrimo metodas - antrinė duomenų analizė, kuri buvo atlikta su VVKT pateiktais statistiniais duomenimis. Siekiant statistiškai apdoroti duomenis, sudarytos lentelės ir grafikai pagal keliamus uždavinius.

Tyrimo duomenų analizės rezultatai pateikiami grafikuose ir lentelėse. Lentelės sudarytos naudojantis Microsoft Exel programa. Grafikai pateikti naudojant OriginLab Origin 7.0 programą.

I. LITERATŪROS APŽVALGA

1. MOKSLO ĮRODYMAIS GRĮSTA MEDICINA

1.1 Vaistų atsiradimo istorijos apžvalga

Įvairūs rašytiniai šaltiniai šiandien suteikia galimybę sužinoti, kaip, naudodamiesi iš gamtos gautomis priemonėmis, žmonės nuo seno gydė ligas ir įvairius susirgimus. Tyrinėjant liaudies mediciną bei įvairių tautų gydymo paveldą, galima įvertinti, kad buvo taikomi paprasti ir primityvūs gydymo būdai, kurie budavo perduodami iš kartos į kartą.

Tik daug vėliau buvo pradėta užrašyti tai, kas yra žinoma apie ligų gydymą. Pirmieji rašytiniai šaltiniai fiksuojami apie 1000 metų prieš mūsų erą (m. pr. m. e.) – tai indų „Ajurveda“, o Kinijoje rašytiniai šaltiniai randami nuo 500 m. pr. m. e.. Tuo metu dažniausiai buvo naudojamos augalų ištraukos, kurios būdavo nevienodo grynumo ir efektyvumo.(5) Nepaisant mokslo žinių trūkumo, vis dėlto atrasta daug vaistinių medžiagų, kurios buvo veiksmingos ir plačiai naudojamos. Gydymas tokiais neperdirbtais, natūraliais preparatais nereikalavo didelių gebėjimų ir buvo plačiai taikomas viduramžiais. (5)

Tobulėjant visuomenei, keitėsi ir požiūris į mediciną. Progresuojančios medicinos raidą atspindi atliekami įvairūs tyrimai bei išrandami nauji vaistai. Norėdamas atrasti naują gydymo nuo skorbuto būdą, 1747 metais Anglijos gydytojas James Lind gydomus jūreivius suskirstė į 6 palyginamąsias grupes, o po penkerių metų pateikė gautus rezultatus, teigdamas, kad jūreiviai, dalyvavę tyrimo grupėje, kuri gavo citrusinių vaisių nuo skorbuto, išgijo per 6 dienas. Nors J. Lind atradimai buvo pradėti taikyti kaip standartinė terapija nuo skorbuto tik po 43 metų, tačiau šie eksperimentai yra vadinami vienu pirmųjų perspektyvių klinikinių bandymų. (6)

XVIII a. Edvard Jenner vakcinosis nuo raupų atradimas bei William Withering rusmenės panaudojimas vandenligei gydyti patvirtino, kad naujų vaistinių preparatų išradimas skatino žmonijos pasitikėjimą medicinos mokslu. Tuo pat metu medicinos pažanga, pagrįsta tyrimais, didino ir praktikuojančių medikų atsakomybę taikyti patikrintus gydymo būdus ir nepakenkti pacientui. Tačiau tuo laikotarpiu medicinoje dar nebuvo atrasta tinkamiausių priemonių, leidžiančių išsiaiškinti, kokie gydymo būdai efektyviausi arba mažiausiai žalingi. Ligos atvejų

aprašymai jau užėmė svarbią vietą medicinos moksle, tačiau tuomet jie dar nebuvo dažni, be to, gydytojai nepateikdavo apibrėžtų išvadų. (7)

Grynos organinės medžiagos nebuvo prieinamos iki XIX a. vidurio. Pažanga chemijos srityje leido mokslininkams sparčiau plėtoti organinių ir neorganinių medžiagų išgryninimo metodus, susintetinti naujas medžiagas. Medicina pamažu tapo nepriklausoma nuo gamtos teikiamų išteklių, kurie buvo naudojami naujiems vaistams kurti, o gydytojai, turėdami grynesnių medžiagų, galėjo parinkti vis tikslesnį gydymą. (4)

Farmacijos pramonės pradžia laikomi 1826 metai, kai Merkas iš opijaus išskyrė morfiną ir buvo pradėti gaminti vaistai nuo skausmo. (8) 1859 m. vokiečių kilmės mokslininkas Kolbe susintetino salicilo rūgštį, pasižyminčią karščiavimą mažinančiomis savybėmis. Nuo tada ji tapo vienu svarbiausiu sintetiniu vaistiniu preparatu, kuris buvo pradėtas taikyti gydymui ir paspartino chemijos bei farmacijos pramonės vystymąsi. (4)

Sukauptos žinios apie medicinos pasiekimus keitė ir požiūrį į naujus gydymo standartus. XIX a. pabaigoje – XX a. pradžioje buvo pradėti taikyti surinktų duomenų apie ligas ir jų gydymą statistiniai analizės metodai, kurie leido paprasčiau išsiaiškinti lyginamųjų grupių rezultatus. Mokslininkams atsirado didesnių galimybių išrasti ir plėtoti naujas gydymo sritis, kurios leistų atrasti objektyvius atsakymus į rūpimus klausimus, susijusius su įvairiomis gydymo metodikomis. Sėkmingu statistinės analizės panaudojimo metodu medicinoje yra laikomas pirmasis aklas atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas, kurį atliko Austin Bradford Hill 1948 m. tuberkuliozei gydyti streptomycinu. Nuo tada medicinoje atsirado galimybė palyginti gydymo intervencijų efektyvumą. (9)

Daugėjant mokslinių tyrimų ir skiriantis jų rezultatams, darėsi vis sudėtingiau gauti tikslius ir patikimus rezultatus. XX a. viduryje buvo pritaikytas naujas būdas skaitmeniškai apibendrinti mokslinių darbų rezultatus, o 1976 m. Gene Glass jį pavadino Meta-analize. (10) Sisteminės apžvalgos ir Meta-analizės metodai leidžia sumažinti kiekvieno atskiro tyrimo šališkumą ir pateikia aukščiausio lygio įrodymus medicinoje.

Netrukus žmonės susidūrė su vaistų saugumo problema, todėl valdžios kontrolė tapo būtina. 1992 m. buvo įkurta Cochrane Collaboration bendrija, vienijanti visus pasaulio mokslininkus, prisidedančius prie skaidrios ir efektyvios sveikatos priežiūros. Tai yra

duomenų bazė, kuri užtikrina aukščiausius kokybės standartus ir objektyviausius medicinos įrodymus kasdieninėje praktikoje. (11)

1.2 Molekulė – mažiausia medžiagos dalelė

Molekulė yra mažiausia dalelė, turinti esmines medžiagos chemines savybes ir susideda iš atomų, susijungusių kovalentiniu ryšiu. Nuo molekulės patentavimo iki vaisto patekimo į rinką yra ilgas ir labai daug lėšų kainuojantis kelias.

Vaistų kūrimo tyrimai prasideda dar molekulės stadijoje. Kad sukeltų kokį nors farmakologinį ląstelės atsaką, vaisto molekulės turi padaryti tam tikrą cheminį poveikį vienai ar kelioms ląstelės sudedamosioms dalims. Vaisto molekulės turi priartėti prie šių sudedamųjų ląstelės dalių, kad galėtų pakeisti pastarųjų funkciją. Siekiant tam tikro vaisto farmakologinio poveikio, reikia, kad jis organizme pasiskirstytų ne tolygiai, bet prisijungtų prie konkrečių ląstelių. Daugumos vaistų farmakologinis poveikis pasireiškia jiems prisijungus prie baltymų molekulių, vadinamų taikiniai. (4)

Vaistų molekulių perėjimo per biologines membranas būdai:

1. Difuzija. Pagal Katzung, difuzija skirstoma į lipidinę difuziją ir vandeningą difuziją.

a) Lipidinė difuzija – vaistų molekulių perėjimas per membranas ir kitas lipidines struktūras. Tai pasyvi difuzija, kai molekulių judėjimo dažnis yra nustatomas per tam tikrą ribą. Vaisto absorbcija yra greitesnė plonojoje žarnoje (didelis absorbcinis paviršius), negu skrandyje (mažas absorbcinis paviršius). Taip pat, vaisto absorbcija yra geresnė organuose su mažesniu absorbcijos barjero storiu (plaučiuose), negu organuose su dideliu absorbcijos barjeru (odoje). (4)

b) Vandeningą difuziją – molekulių perėjimas per vandeningus ekstraceliulinius ir intraceliulinius tarpus. Dauguma kapiliarų membranose turi mažai vandens pripildytas poras, kurios atlieka molekulių vandeningą difuziją iš kraujo į ekstravaskulinę ertmę. Ji yra pasyvus procesas. (4)

2. Aktyvus transportas, kai vaistai pernešami tais pačiais mechanizmais, kaip ir kai kurios endogeninės medžiagos. Šis mechanizmas nesivadovauja Fiko dėsnio ir yra limituotas.

Pavyzdžiui, vaistai veikia kraujo – smegenų barjero amino rūgščių nešiklius inkstų kanalėliuose ir yra laikomi silpnų rūgščių nešikliais. (4)

3. Endocitozė – medžiaga kontaktuoja su specifiniu receptoriumi, ląstelės membrana įsigaubdama apgaubia endocituojamą medžiagą ir medžiaga įsilieja į citoplazmą. Endocitozės metu gali patekti labai didelės molekulės, o taip pat lipiduose netirpios medžiagos. Pvz., šiuo mechanizmu į ląstelę patenka didelės molekulės (baltymai). (4)

Naujų cheminių medžiagų sintezė atliekama veikliųjų medžiagų atrankos didelio našumo High-throughput screening metodu. Tai yra daugybės analizių reikalaujantis tyrimas, kuris padeda nustatyti medžiagų chemines bei farmakologines savybes, kurios gali tapti naujais cheminiais junginiais ir bus panaudoti naujo vaisto kūrimui. (4)

Norint įregistruoti naują molekulę kaip vaistą prireikia daug laiko ir tyrimų. Vaistai gali būti kuriami remiantis panašiais jau egzistuojančiais, tai yra sukurtais, vaistais. Vaistus galima kurti remiantis natūraliais, gamtoje randamais cheminiais junginiais arba bandyti sukurti naudojant kompiuterinį modeliavimą, Viena aišku - vaistų kūrimas yra sunkus ir sudėtingas procesas. (12)

Kiekvienoje ląstelėje yra daugiau kaip 20 tūkstančių baltymų, o kūne apie 40 tūkstančių milijardų ląstelių. Turint didžiulę įvairovę baltymų reikia pasiekti rezultatą, kad cheminis junginys jungtųsi ir veiktų vieną taikinį, o neveiktų likusių 10 tūkstančių. Pirmiausia yra atliekama visų cheminių medžiagų atranka. Tyrimams prireikia nuo kelių miligramų iki kelių šimtų miligramų medžiagos. Yra įvairūs reakcijų atlikimo metodai, kuriais išsiaiškinama vaisto veiksmingumas. Vaisto įregistravimui reikalingas didelis informacijos kiekis, kuris labai daug kainuoja, todėl esant didelėms vaisto sukūrimo sąnaudoms prisiimti riziką pateikti rinkai naują vaistą gali tik didelės bendrovės. (12)

Moksliniais tyrimais pagrindus, kad naujai sukurtas vaistas yra tikrai veiksmingas, turi mažai pašalinių veiksnių ir yra reikalingas šiuolaikinėje medicinoje, sprendžiant progresuojančių ligų gydymą, jis registruojamas ir skiriamas klinikiniuose gydymuose kaip modernus ir patikimas vaistinis preparatas.

1.3 Įrodymais pagrįstos medicinos praktikos procesas

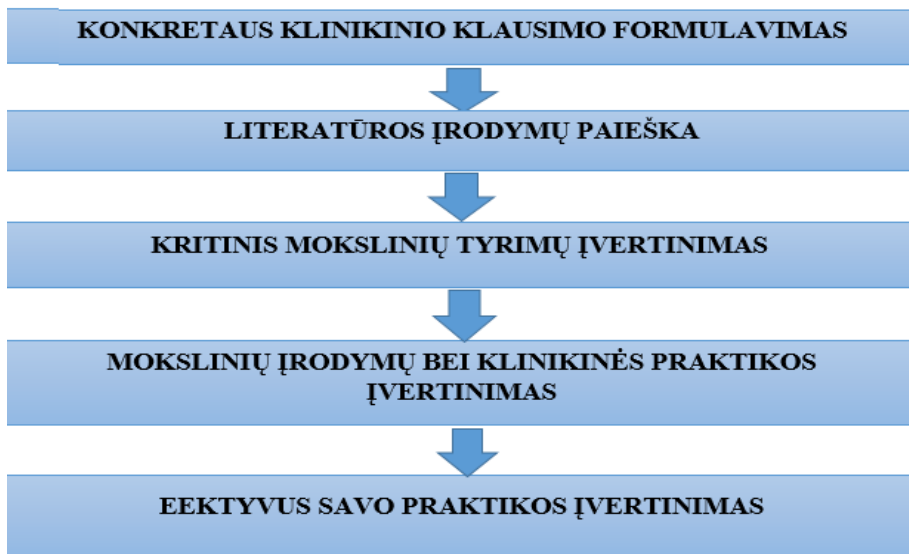
Medicinos ir mokslo progresas galimas tik atliekant įvairius mokslinius tyrimus, kurių metu tikrinamos įvairios hipotezės ir nauji gydymo standartai. Mokslo centruose ir laboratorijose vykdomi įvairūs klinikiniai tyrimai, kurie leidžia nustatyti pažangesnius gydymo metodus, suteikia galimybes kurti naujus, saugesnius vaistinius preparatus. Daugelis vaistų, kurie dabar yra laikomi gydymo standartu, pirmiausia buvo iširti atliekant klinikinius tyrimus, o patvirtinus jų veiksmingumą ir saugumą, įregistruoti kaip vaistiniai preparatai. (1)

Sukaupti medicinos mokslinių tyrimų duomenys nebuvo sugrupuoti ir nebuvo sukurta sistema, kuri apimtų visus svarbius atsitiktinius statistinius kontroliuojamus bandymus.(1) Todėl buvo įkurta Cochrane'o bendrija, kurios veikla apima visas medicinos sritis ir specializacijas, o svarbiausias bendrijos tikslas - surasti ir pateikti patikimus ir moksliskai patvirtintus konkrečių ligų gydymo faktus. (11)

Dabartinė mokslinės informacijos gausa visose medicinos srityse yra labai didelė, todėl labai svarbu analizuoti, tinkamai interpretuoti ir kritiškai įvertinti mokslinius straipsnius, susijusius su gydymu, diagnoze ir prognoze. Mokėjimas naudotis ĮPM principais gali padėti įveikti medicinos iššūkius ir suteikti geriausią įmanomą medicininę pagalbą. (1)

ĮPM remiasi sąžiningumu, tikslumu ir išsamiu šiuolaikinių įrodymų naudojimu gydant žmones bei pritaikant individualius gydymo metodus.(2) ĮPM remiasi geriausiais moksliniais įrodymais kartu su klinikine patirtimi ir paciento poreikiais, todėl klinikinė praktika yra neatsiejama nuo naujų klausimų apie geriausius gydymo metodus, tinkamiausią diagnostinę procedūrą, mokslinės literatūros naudojimą, siekiant sugebėti surasti atsakymus į visus dominančius klausimus. (13)

Tik sistemiškai atlikti moksliniai tyrimai suteikia galimybę atsakyti objektyviai į klinikinius klausimus ir pateikia patikimiausias medicinos mokslo žinių tendencijas, kurios yra neatsiejamos nuo Geros Klinikinės Praktikos (GKP) taisyklių.



1 pav. ĮPM praktikos penki žingsniai

Įrodymais pagrįstos medicinos praktika susideda iš 5 žingsnių:

1. Tikslus ir aiškus klinikinio klausimo suformulavimas. Konkretaus klausimo suformavimas suteikia galimybę gauti ir konkrečius atsakymus į dominančios informacijos paiešką. Nuo to, kaip tiksliai bus suformuluotas klausimas, priklauso koks tyrimas bus atliekamas bei rezultatų kokybė.

2. Literatūros paieška yra atliekama mokslinėse duomenų kaupimo bazėse, kurios gali būti mokamos arba nemokamos. Čia yra visi naujausi moksliniai straipsniai, o duomenų bazės nuolat atnaujinamos nauja informacija.

3. Kritinis surastų mokslinių tyrimų įvertinimas. Tai etapas, kai reikia teisingai mokėti perskaityti publikaciją, būtina peržiūrėti straipsnio struktūrą, atkreipti dėmesį į publikacijos tipą, kokia buvo taikyta tyrimo metodologija atliekant mokslinį tyrimą ir įvertinti įrodymo patikimumą.

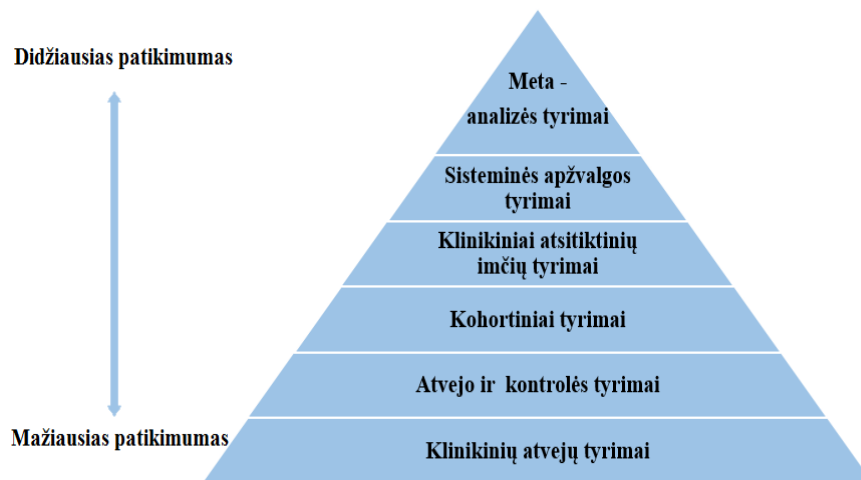
4. Mokslinių įrodymų bei klinikinės praktikos santykio įvertinimas. Siekiama įrodyti arba paneigti gautus rezultatus į suformuluotą ir iškeltą klausimą. Įrodymų analizė lyginama su turimais klinikiniais duomenimis.

5. Savo praktikos efektyvumo įvertinimas – tai klinikinio sprendimo priėmimas siekiant pritaikyti tinkamiausius ir efektyviausius gydymo būdus praktikoje. (14)

2. KLINIKINIŲ TYRIMŲ ĮRODYMŲ LYGMENYS

Įvairiuose klinikiuose tyrimuose yra pakankamai daug išsamios mokslinės informacijos, tačiau tik tam tikri analizės metodai pateikia reikalingus duomenis, kuriuos galima saugiai naudoti praktikoje. Norint pritaikyti gautus tyrimo rezultatus gydymo procese, pirmiausiai reikia įsitikinti, kad bus panaudoti objektyvūs ir nešališki įrodymai ir bus galima užtikrinti mažiausią tyrimo rezultatų klaidų tikimybę. (15)

Įrodymų piramidė sugrupuoja mokslinius tyrimus į skirtingus įrodymų patikimumo lygius.



2 pav. Tyrimo metodologijos piramidė

Tyrimo metodologijos piramidės viršuje esantys tyrimai duoda tikslesnius įrodymus. Leidžiantis piramide žemyn mažėja ir įrodymų patikimumas. Reikalingų įrodymų paieška dažniausiai prasideda nuo meta – analizės, po to seka sisteminių apžvalgų metodai ir taip renkama informacija apie reikalingus duomenis, kol surandami patikimi atsakymai į suformuluotą klinikinį klausimą. (15)

Kartais pasitaiko atvejų kai piramidės apačioje esantys tyrimai pateikia daug išsamesnius įrodymus, todėl labai svarbu pradedant gydymą tinkamai įvertinti kiekvieno tyrimo rezultatus ir patikimumą. (15)

2.1 Meta analizės ir sisteminės apžvalgos metodas

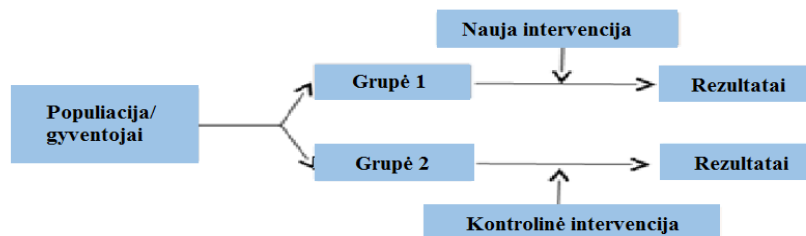
Meta – analizės ir sisteminės apžvalgos metodai yra tyrimo metodologijos piramidės viršuje. Jie vertinami ir pripažįstami kaip didžiausią patikimumą turintys analizės metodai. Tyrimai dažniausiai atliekami remiantis šiomis duomenų analizėmis. (17)

Prieš pradedant duomenų paiešką, labai svarbu išanalizuoti tyrimui reikalingus kriterijus, kurie bus vertinami atliekant analizę. Jeigu gauti duomenys nėra labai skirtingi, tai taikomas meta-analizės metodas, kuris paremtas matematiniais skaičiavimais - visų atrinktų tyrimų rezultatai yra sumuojami ir pateikiamas bendras rezultatas. Kiekvieno tyrimo imtis ir tiksli duomenų analizė turi labai didelę reikšmę galutiniam šio metodo rezultatui. (17)

Tuo tarpu sisteminės apžvalgos metodas atliekamas pasitelkiant išsamia literatūros paieška, o pasirenkami tik tie klinikiniai tyrimai, kurie turi svarius ir išsamius argumentus, padėsiančius atsakyti į reikalingus klausimus. (16)

2.2 Atsitiktinių imčių tyrimo metodas

Atsitiktinių imčių tyrimuose yra lyginamos dvi grupės: pacientai ir kontrolinė grupė. Paskyrimas kuriai nors iš šių grupių atliekamas atsitiktine tvarka, t. y. randomizacijos metodu, kai pasirenkami pacientai kompiuterio pagalba, todėl nei pacientas, nei gydytojas nežino, kurioje grupėje yra pacientas. Toks tyrimas vadinamas dvigubai aklu tyrimu ir jo metu stengiamasi išsiaiškinti arba skirto gydymo, arba rizikos faktoriaus poveikį. (15)

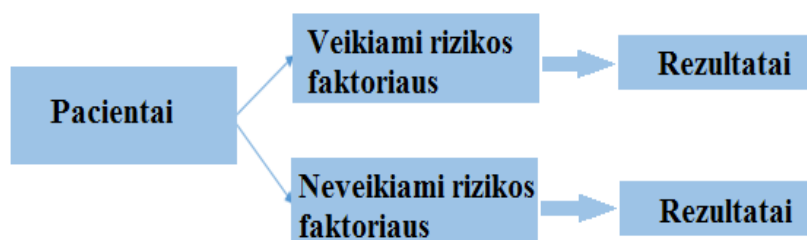


3 pav. Klinikinis atsitiktinių imčių tyrimas

Atsitiktinių imčių tyrimai suteikia daug informacijos apie sėkmingus gydymo metodus bei įvairių negalavimų priežastis, tačiau riboja tiriamų pacientų ir kontrolinės grupės heterogeniškumo šansą, nes jau nuo tyrimo pradžios atsitiktinai pacientai yra priskiriami į intervencijos arba kontrolines grupes. (15)

2.3 Kohortinių tyrimų metodas

Kohortinis tyrimas atliekamas stebint dvi žmonių grupes. Tam tikrą laiką stebima viena grupė žmonių (angl. Kohorta), kuri jau turėjo kontrolinį gydymą arba buvo paveikti tokio rizikos faktoriaus ir grupė žmonių, kuri negavo gydymo arba nebuvo įtakoti jokio rizikos veiksnio. Šiame tyrime pasiektos tyrimų baigtys yra lyginamos. (18)

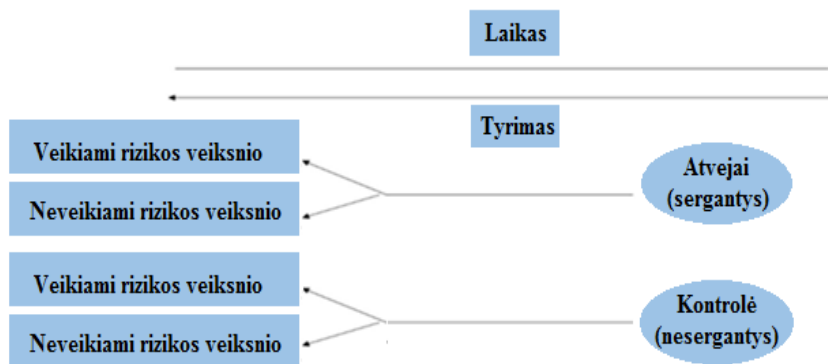


4 pav. Kohortinis tyrimas

Kohortinis tyrimas gali būti atliekamas perspektyviai, naudojant atliekamo tyrimo duomenis arba retrospektyviai, pasinaudojant duomenimis apie pacientus iš duomenų bazių. Kadangi šio tyrimo metu žmonės nėra kontroliuojami, todėl ir tyrimo metu gautais rezultatais yra mažiau pasitikima, nes jie gali būti veikiami ne tik tiriamu vaistu ar rizikos veiksniu, bet ir kitais faktoriais. (18)

2.4 Atvejo kontrolės tyrimo metodas

Šie tyrimai yra taip pat stebimojo pobūdžio. Lyginamos žmonių grupės su tam tikra liga ir sveiki savanoriai, tik jau šiuo atveju grupės lyginamos pagal veiksnius, kurie galėjo turėti įtakos konkrečiai klinikinei būklei atsirasti. Atvejo kontrolės tyrimai yra nebrangūs ir paprasti. Jie naudojami retoms ligoms nagrinėti arba išankstiniuose tyrimuose, kai skirtumas tarp ligos ir veikiamos rizikos veiksnių yra neaiškus. Duomenys paprastai yra surenkami iš medicininių įrašų ar anamnezės. (17)



5 pav. Atvejo kontrolės tyrimas

Atvejo kontrolės tyrimai yra mažiau patikimi nei atsitiktinės imties ar kohortiniai, nes statistinis sąryšis tarp klinikinės būklės ir faktoriaus nereiškia sukeliamojo poveikio, o tyrimo rezultatai yra lengvai paveikiami nenumatytų trikdančių faktorių.

2.5 Klinikinių atvejų arba klinikinių atvejų rinkinių metodas

Tai yra pats mažiausias klinikinių tyrimų turintis įrodymas. Jis vykdomas tik kelių pacientų gydymo atvejais, o atliekamų klinikinių tyrimų ataskaitos neturi net kontrolinės grupės gydymo pabaigai palyginti. Tai statistškai nereikšmingi klinikiniai tyrimai ir jie užima žemiausią vietą tyrimo metodologijos piramidėje. (15)

Klinikinių atvejų tyrimai dažniausiai publikuojami straipsniuose, kuriuose stengiamasi apibendrinti specialistų analizes, remiantis individualia gydytojo ar gydymo įstaigos patirtimi. Tokie tyrimai nepateikia klinikinių duomenų ar statistškai reikšmingų įrodymų, bet gali būti panaudoti labai retų ligų gydyme ar inovaciniuose gydymo methoduose naudojami kaip vienintelis egzistuojantis įrodymų lygmuo. (15)

3. KLINIKINIO TYRIMO TIPAI

Atliekant klinikinius tyrimus, siekiama užtikrinti, kad kiekvienas gydymo būdas būtų unikalus ir jam nebūtų suteikta jokia išimtinė teisė. Kiekvienam pacientui privaloma tiriamąjį preparatą paskirti naudojant metodą, kuris vadinamas atsitiktinių imčių metodu arba randomizacija. Naujai tiriamas gydymo metodas parenkamas ne paciento ar gydytojo, o kompiuteriniu metodu, todėl tyrimų metu siekiama palyginamus preparatus skirti panašiam

skaičiui pacientų, kurie yra lyginami pagal tam tikrus tyrimui svarbius požymius (pvz., pagal ligą, amžių, lytį ar kitus skirtumus). Tokiais tyrimais stengiamasi palyginti naujus vaistinius preparatus arba gydymo standartus su gydymo praktikoje taikomu arba naudojamu gydymu, todėl klinikiniai tyrimai gali būti skirstomi pagal savo atlikimo eigą. (19)

Jeigu pacientas žino, kokį tiriamąjį vaistą vartoja, tyrimas vadinamas atviru. Jei pacientas nežino, o gydytojas žino apie vartojamą preparatą – tai yra aklas tyrimas. Tokie tyrimai yra koduoti, kad tiriamasis nežinotų apie jam taikytus gydymo metodus, siekiant apsaugoti paciento intervenciją renkant ir registruojant sveikatos duomenis. Kai apie tyrimą nežino gydytojas, kuris atlieka tyrimą, ir nežino pacientas, koks gydymas jam skiriamas ar kuriai nors iš tiriamųjų grupių jis priklauso, toks tyrimas vadinamas dvigubai aklu tyrimu. Šis tyrimas yra taip pat koduotas, o jo rezultatai atskleidžiami tik tyrimui pasibaigus, kai analizuojami gauti duomenys. Taip yra siekiama apsaugoti gautus tyrimo rezultatus, kad galima būtų objektyviau įvertinti gautus duomenis. (19)

Praktikoje dažnai yra naudojami placebo tyrimai. Tokie tyrimai atliekami be veikliosios cheminės medžiagos, tačiau išoriškai labai panašūs į vaistinį preparatą, kad negalima būtų jų identifikuoti. Tyrime dalyvaujantys pacientai negali sužinoti kada jiems skiriamas naujas gydymas, o kada tik placebo. (19)

4. VAISTŲ TYRIMO ETAPAI

Klinikiniai tyrimai yra savanoriškas žmonių dalyvavimas moksliskai pagrįstuose tyrimuose, kuriais siekiama atsakyti į aktualius klausimus, susijusius su naujausiomis gydymo technologijomis bei pažangiais vaistiniais preparatais. Todėl pagrindinis klinikinių tyrimų tikslas yra surasti veiksmingus bei saugius ligų gydymo būdus ir kurti naujus ir efektyvius vaistus.

Klinikinis vaistinio preparato tyrimas yra su žmonėmis atliekamas biomedicininis tyrimas, kuriuo siekiama patvirtinti vaistinių preparatų klinikinį, farmakologinį ir farmakodinaminį poveikį bei išsiaiškinti nepageidaujamas reakcijas, rezorbciją, pasiskirstymą, metabolizmą ir eliminaciją, (20)

Klinikiniai tyrimai atliekami pagal tam tikrus mokslinius planus, kurie vadinami protokolais. Tyrimo protokolas – dokumentas, kuriame nurodomas tyrimo tikslas, planas,

metodai, statistiniai kriterijai ir organizavimas. (21) Pacientams atliekamos įvairios procedūros, skiriami vaistiniai preparatai, medicininės apžiūros, gyvenimo būdo ir įpročių pokyčių vertinimas, kurie yra lyginami su kasdieniniais gydymo būdais, arba net ir su placebo. Taip pat klinikiniuose tyrimuose galima ir neskirti palyginamojo gydymo. (3)

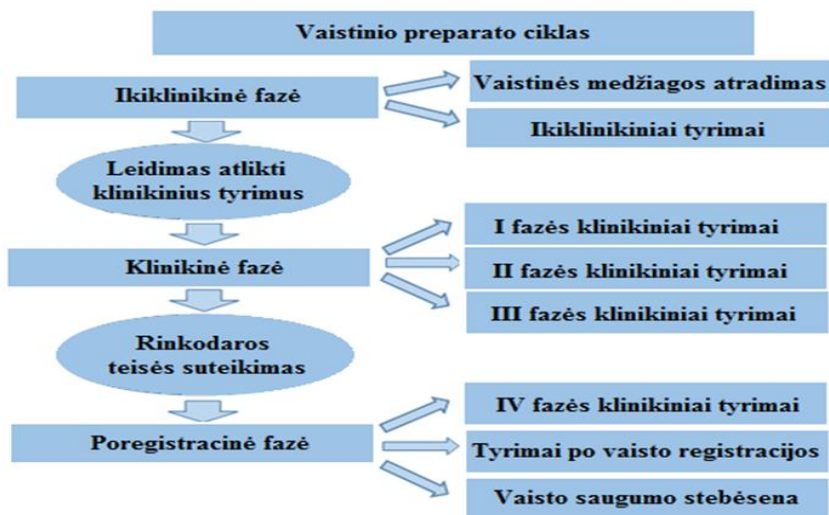
Tiriamasis vaistas klinikiniuose tyrimuose gali būti naudojamas palyginti jį su kitais preparatais, kurie jau vartojami medicininiais tikslais, tik jie skiriasi savo gamybos ar vartojimo būdais. Jis naudojamas ir kai reikia nustatyti naujas dar nenustatytas vaisto savybes ir gauti kuo daugiau informacijos apie jo veikimą. (20) Prieš pradėdant tirti naujus vaistus, visada tikimasi, kad naujas gydymas bus pažangesnis ir suteiks mažiau rizikos nei tuo pačiu laikotarpiu rinkoje esantys gydymo metodai.

Tyrėjais gali būti ne tik gydytojai, bet ir kiti asmenys, kurių patirtis ir išsilavinimas atitinka Lietuvos Respublikos (LR) SAM įstatymais nustatytus reikalavimus. Tyrimo metu jie yra atsakingi ne tik už savo, bet ir visos klinikinio tyrimo grupės atliekamus veiksmus. Atliekant klinikinius tyrimus, registruojami dalyvių sveikatos patikrinimo rodikliai, kad būtų galima įvertinti paskirto naujo vaistinio preparato saugumą ir veiksmingumą. (20)

Klinikinis vaistinio preparato tyrimas, kurio metu stengiamasi išanalizuoti naujo vaisto ar gydymo būdo perspektyvas, skiriasi nuo tradicinės klinikinės praktikos. Įprastos klinikinės praktikos tikslai yra išgydyti arba pagerinti konkrečių pacientų sveikatą, jų būklę, o svarbiausias atliekamo vaistinio preparato tyrimo tikslas yra gauti naujas medicininės mokslo žinias, kurios turėtų pasitarnauti ateityje žmonių, sergančių įvairiomis ligomis, sveikatai.

5. KLINIKINIŲ TYRIMŲ FAZĖS

Kad vaistas būtų užregistruotas jis turi pereiti du tyrimo etapus: ikiklinikinius tyrimus ir klinikinius tyrimus.

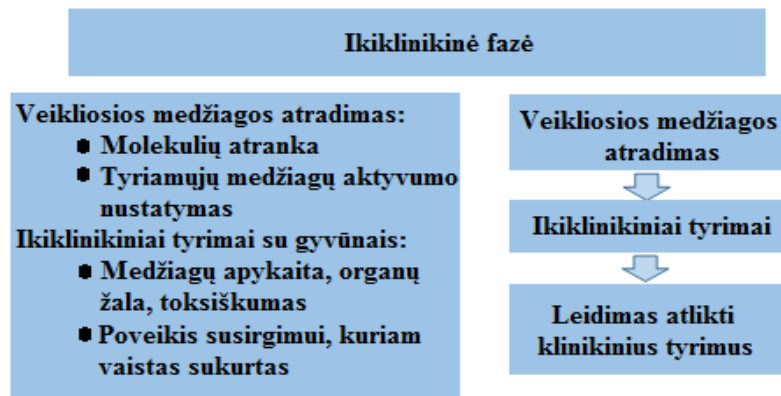


6 pav. Vaistinio preparato kūrimo fazės

Pirmajame – ikiklinikiniame etape siekiama surinkti visus reikalingus duomenis apie naują vaistinį preparatą, nes kitame - antrajame klinikinio tyrimo etape pagal visus standartus ir reikalavimus tyrimai bus vykdomi su žmonėmis.

5.1 Ikiklinikiniai tyrimai

Iciklinikinių tyrimų etapas neturi terapinių ir diagnostinių tikslų, nes šiame etape tiriamos įvairios medžiagos ir atliekama jų atranka. Kompiuteriniu metodu tiriamos ląstelės ir audiniai, siekiant nustatyti būsimo vaisto farmakologines ir farmakokinetines savybes. Tyrimai atliekami su laboratoriniais gyvūnais, pagal įstatymais nustatytus standartus. (3) Šiuos tyrimus reglamentuoja Geros laboratorinės praktikos taisyklės.

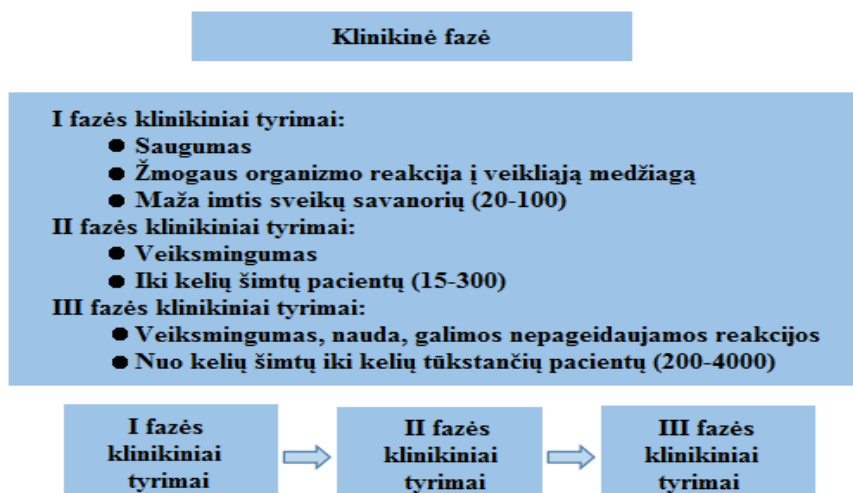


7 pav. Ikiklinikinė fazė

5.2 Klinikiniai tyrimai

Klinikinis tyrimas susideda iš keturių fazių: pirmos, antros, trečios ir ketvirtos (poregistracinio etapo).

Pirmoje - klinikinių tyrimų fazėje yra tiriamos vaisto dozės, maksimali toleruojama dozė, vartojimo dažnumas ir šalutinis poveikis. Tai tyrimas, kuriame sveiki savanoriai dalyvauja atliekant farmakokinetinius ir farmakodinaminius tyrimus, siekiant ištyrinėti vaisto pasisavinimą žmogaus organizme. Šių tyrimų tikslas yra nustatyti ar vaistinis preparatas yra saugus, kokios dozės yra svarbios ir reikalingos gydymui, kaip veikiama medžiagų apykaita, koks yra pasiskirstymas audiniuose ir kaip jis pasišalina iš žmogaus organizmo. (3)



8 pav. Klinikinės vaistinio preparato fazės

Bandymai paprastai apima nuo 20 iki 100 pacientų. 18 – 45 m. savanoriams, kurie neserga jokiais ligomis, skiriamas vaistinis preparatas, o vėliau dozės didinamos. Jei nėra sunkaus šalutinio poveikio siekiama nustatyti, kaip pacientai reaguoja į gydymą. Toks tyrimas yra apmokamas pagal atitinkantį šalies pragyvenimo lygį. Jeigu atliekami tyrimai su sunkiais susirgimais, tai tyrimuose dalyvauti gali tik šia liga sergantieji tiriamieji. (3)

Antroje tyrimų fazėje vaistas skiriamas pacientams, sergantiems tam tikra liga, kuriai jis buvo sukurtas. Šiame etape bandoma nustatyti vaistinio preparato galimas pageidaujamas arba šalutines reakcijas, siekiama nustatyti vaisto saugumą ir užtikrinti gydomąjį poveikį. Tyrimas atliekamas keliose klinikose, trunka iki metų. o į juos įtraukiama apie trys šimtai ligonių. (3)

Paprastai antros fazės tyrimai vyksta randomizuotu dvigubai aklu kontroliuojamu metodu, o gauti tyrimo rezultatai lyginami su jau naudojamu preparato turimais duomenimis. Tiriamosios grupės lyginamos kryžminiu būdu, kad galima būtų įvertinti preparato veiksmingumą ir efektyvumą. (3)

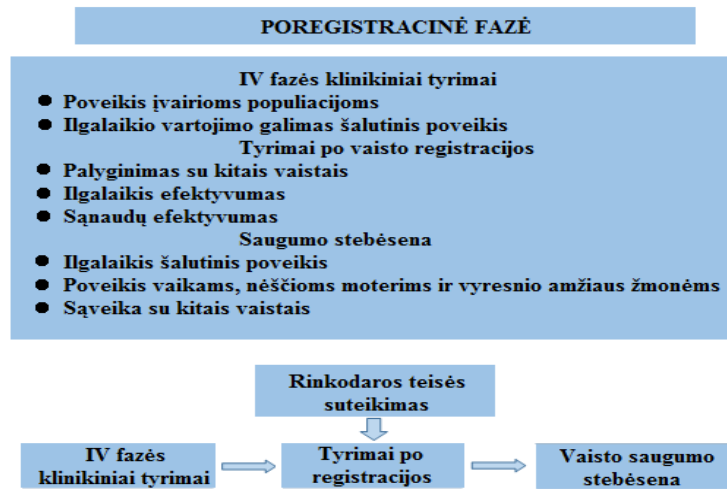
III-oji klinikinių tyrimų fazė tęsiasi iki kelių metų. Jos metu siekiama išanalizuoti visą vaisto veikimo mechanizmą: kaip pasisavinamas sukurtas vaistas, ar jis yra pakankamai saugus vartojant ilgą laiką, ar neturi daug šalutinių poveikių. Išsamiuose tyrimuose paprastai dalyvauja maždaug nuo 1000 iki 3000 tiriamųjų, sergančių tam tikromis ligomis, tačiau tiriamieji gali sirgti ir kitomis ligomis. Ankščiau, vienam vaistui patekti į rinką, užtekdavo, kad apie 30 – 40 klinikinių tyrimų centrų atliktų tyrimus, o šiuo metu norint užregistruoti vaistą jau reikia juos išbandyti nuo 60 iki 80 centrų. (3)

Dažniausiai klinikiniai tyrimai pradedami vykdyti vienoje valstybėje. Per tam tikrą laikotarpį, kuris gali trukti iki kelerių metų, pagal nustatytus reikalavimus atrenkamas atitinkamas tiriamųjų skaičius, o atliekamas klinikinis tyrimas vykdomas net iki 20 šalių, tarp kurių gali patekti ir Lietuva.

Siekiant objektyviai įvertinti sukurtą naują preparatą, stengiamasi užtikrinti bet kokią subjektyvią intervenciją atliekant klinikinius tyrimus. Ypatingas dėmesys skiriamas III ir IV fazės tyrimams, kuriuose tiriamieji yra suskirstomi į grupes: pirmai – bandomajai grupei yra paskiriamas tiriamas vaistinis preparatas, o antrai – kontrolinei grupei, skiriamas naudojamas

vaistas paprastai įprastinio gydymo fone, o antrai – kontrolinei grupei, skiriamas įprastinis gydymas, o vietoje tiriamo vaisto skiriamas placebo - preparatas neturintis jokių gydomųjų savybių, (3)

Įregistravus naują vaistinį preparatą, pradedamas vykdyti poregistracinis laikotarpis. Tai yra IV – as klinikinių tyrimų etapas, kuriame siekiama iširti naujas vaisto indikacija bei pagrįsti sukurto vaisto saugumą ir veiksmingumą.



9 pav. Ketvirta klinikinio tyrimo fazė – poregistracinis etapas

Šiame etape, kai vaistinis preparatas, su kurio buvo atlikti visi klinikiniai tyrimai, yra įregistruojamas pagal teisės įstatymuose bei norminiuose aktuose nustatytus reikalavimus ir gaunamas leidimas juos išigyti vaistinėse bei gydyti pacientus, stengiamasi išsamiau iširti medikamentų pageidaujamus ir nepageidaujamus poveikius bei galimas sąveikas su visais vartojamais vaistais. (3)

6. KLINIKINIŲ TYRIMŲ EIGA IR POREGISTRACINIS LAIKOTARPIS

Klinikiniai tyrimai (KT) yra moksliniai tyrimai, o jų pagrindiniai tikslai gauti kuo daugiau informacijos, todėl visada galima rizika žmogaus sveikatai. Atliekant klinikinius tyrimus reikalaujama skirti kuo daugiau dėmesio pacientams ir jie vykdomi laikantis tam tikrų standartų, kad būtų galima apsaugoti tyrime dalyvaujančius asmenis ir užtikrinti tyrimo rezultatų patikimumą. (22)

Už atliekamus klinikinius tyrimus yra atsakingas tam paskirtas specialistas - tyrėjas, kurio patirtis ir žinios atitinka LR SAM įstatymais apibrėžtus reikalavimus. Jei tyrimą atlieka kelių asmenų grupė, tai jis yra pagrindinis tyrėjas ir atsako už visą tyrimo metu vykdomą veiklą. (21)

Visos sveikatos priežiūros įstaigos turi teisę atlikti KT, o juos užsako ir vykdo mokslo įstaigos, farmacinės kompanijos, medicininiai centrai ir visi kiti medicinos mokslo tyrinėtojai, kurie yra suinteresuoti medicinos progresu bei inovacijomis. Tyrimo tikslai, trukmė, apimtis bei finansavimo galimybės yra aptariami prieš pradėdant atlikti KT. (22)

Siekiant atrasti naujus vaistus bei tobulinti medicinos raidą, atliekami KT, kurie įstatymiškai leidžia išbandyti naujus gydymo metodus, kai kiti gydymai yra neveiksmingi arba dar nėra sukurti vaistai naujai atsiradusiai ar esamai ligai. Klinikiniai tyrimai yra dar vienas šansas gauti pažangų gydymą sunkiomis arba retomis ligomis sergantiems pacientams, kai stengiamasi atrasti inovatyviausius gydymo būdus. Tai nereiškia, kad dalyvavimas klinikiniuose tyrimuose suteiks efektyvius rezultatus, bet tikėjimas mokslo pažanga ir sunkus mokslininkų darbas duoda šansą tikėjimui, kad nauji mokslo atradimai bus prieinami visiems bei duos pageidaujamus rezultatus. (3)

Prieš pradėdant kiekvieną KT, pirmiausiai atliekama išsami tyrimo dalyvių, t. y. kiekvieno tiriamojo, anamnezė: nuodugnai patikrinama sveikata, vartojami vaistai, gyvenimo būdo įpročiai. Jei asmuo įtraukiamas į KT, tai jam suteikiama visa reikalinga informacija, kuri bus reikalinga dalyvaujant tyrime. Tyrimo metu yra griežtai kontroliuojami visi sveikatos rodikliai, o ir jam pasibaigus, pacientai vis dar yra prižiūrimi gydytojo. (22)

Atlikti klinikinius tyrimus galima tik gavus tyrimo dalyvaujančio paciento sutikimą, kuris yra dažniausiai patvirtinamas raštu, remiantis įstatymine baze. Jis turi būti supažindintas su numatoma tyrimo nauda, savo teisėmis, galima rizika bei kitais nepatogumais, kurie gali turėti įtakos vykdant klinikinius tyrimus. Kiekvienam tyrimo dalyviui turi būti suteikta informacija, kad visada galima pasitraukti iš tyrimo, nors ir buvo gautas jo sutikimas, ir kad jis turi visas informacijos konfidencialumo garantijas. (2)

Siekiant vaistinių preparatų užregistruoti, klinikinių tyrimų duomenys teikiami atsakingų tarnybų peržiūrai. Jie užregistruojami specialiuose tyrimo dokumentuose ar

elektroninėse duomenų bazėse ir yra perduodami duomenų analizei. Per nustatytą laiką, kuris yra reglamentuotas teisiniais aktais, yra nuodugniai išanalizuojamos visos vaisto klinikinės fazės. Tik tada, kai atlikti klinikiniai tyrimai duoda teigiamus rezultatus, jis gali būti įregistruotas valstybėje, kurioje buvo atliktas tyrimas. (22)

Įregistravus vaistinį preparatą ir toliau vykdomi klinikiniai tyrimai, kad galima būtų palyginti naują vaistą su kitais vaistais, kurie yra jau naudojami medicinoje. Ypatingas dėmesys atliekant KT yra skiriamas pagyvenusiems asmenims, vaikams, sergantiems lėtinėmis ligomis ir t. t. Jeigu vykdomi poregistraciniai tyrimai – tai siekiama mokliškai pagrįsti vaisto naudą. (3)

7. ETINIAI IR GENERINIAI VAISTINIAI PREPARATAI

Visus vaistus galima suskirstyti į etinius ir generinius. Etiniais arba kitaip vadinamais originaliais vaistais apibūdinami tie preparatai, kurie yra pagaminti iš naujai susintetintų veikliųjų medžiagų. Taip pat jais gali būti ir vaistiniai preparatai, kurie yra pagaminti iš jau turimų cheminių junginių, bet yra pagaminama nauja farmacinė forma (prailgintas veikimas, padidintas tirpumas, pagerinta rezorbcija ir pan.). Tokius vaistus gali gaminti tik viena farmacinė kompanija, kuri juos sukūrė ir turi visas garantijas iki patento galiojimo pabaigos, todėl tokie vaistai ilgą laiką neturi jokių konkurentų. Tuo tarpu generiniai vaistai yra sukurti remiantis patentinių vaisinių preparatų gautais klinikiniais įrodymais ir jie yra laikomi kaip atitinkami analogai, kuriuos gaminti gali daug farmacinių kompanijų, o konkurencija tarp jų yra be galo didelė. (22)

Patentiniai vaistai yra visiškai naujai atrastos molekulės ar jų junginių formos. Tik suradus tokius derinius, galima sukurti naują vaistą, su kuriuo bus atliekami nuoseklūs, brangiai kainuojantys ir daug laiko užimantys tyrimai. Jie turi atitikti nustatytą saugumą, kokybės reikalavimus bei veiksmingumo įrodymus. Įvairios mokslo tyrimo bazės, kuriose įrengtos moderniausios laboratorijos, stengiasi pritaikyti naujai atrastas chemines kombinacijas, remiantis biotechnologijų pažanga bei genetiniais tyrimais, kad galima būtų išanalizuoti veikimo mechanizmus, kurie padėtų išanalizuoti atrastus preparatus ir juos galima būtų tinkami pritaikyti įvairioms ligoms gydyti. (22)

Norint sukurti vaistą, prireikia daugiau nei 10 metų. Tokioms laiko sąnaudoms reikia ir daug finansinių sąnaudų, todėl klinikinius tyrimus gali atlikti tik labai didelės ir įtakingos įmonės, nes susintezavus 30 tūkstančių preparatų, iki klinikinio tyrimo etapą praeina tik apie 20 tūkstančių vaistų. Pirmoje tyrimo fazėje atrenkama apie 200 vaistų, o trečioje fazėje dar mažiau, kurie užregistruojami tik keli, iš kurių tik vienas gali atnešti klinikinę bei finansinę naudą. Todėl naujai sukurtam vaistui nustatoma tokia kaina, kuri padengtų visas investicijas. (22)

Daugumai farmacinių įmonių, kurios pačios nekuria naujų vaistų, o tik naudojami jau atrastais ir vaistų rinkoje sėkmingai įsitvirtinusiems cheminiais junginiais, netaikomi saugumo ir veiksmingumo tyrimai, kuriais siekiama įrodyti, kad vartojama vaisto dozė bus tokia pati kaip ir vartojant originalų preparatą. (22)

Europos Sąjungos ir tarptautiniai teisės aktai leidžia gana didelį iki 20 – 25 procentų generinių preparatų aktyvumo nuokrypį nuo originalių vaistų. Tokios Tarptautinės organizacijos kaip JAV maisto ir vaistų administracija ar Europos vaistų agentūros nereikalauja, kad generinio medikamento sudėtis būtų identiška etinio vaisto sudėčiai, svarbiausia, kad būtų tos pačios cheminės formulės veiklioji medžiaga. (22)

Ta pati veikliosios medžiagos, esančios etiniame ar generiniame preparate, cheminė formulė nereiškia, kad šios medžiagos identiškos. Daugelis bent kiek sudėtingesnės struktūros vaistinių medžiagų yra racematai - dviejų stereoizomerų mišiniai santykiu 1:1. Iš tų dviejų stereoizomerų tik vienas yra veiklus, o kitas atlieka balasto vaidmenį. (4) Generinis vaistas gali būti 20 procentų aktyvesnis arba maždaug tiek pat mažiau aktyvus negu originalus preparatas. (22)

Dauguma pasaulio valstybių stengiasi išspręsti vaistų kompensavimo problemas, siekiant, kad pacientų ir valstybės biudžeto išlaidos vaistiniams preparatams būtų kuo mažesnės.

8. KLINIKINIŲ TYRIMŲ PRIEŽIŪROS IR KONTROLĖS INSTITUCIJOS BEI TEISINĖ BAZĖ

Pirmieji klinikiniai tyrimai Lietuvoje pradėti vykdyti 1991 metais ir buvo pradėtos taikyti GKP taisyklės, kurios tapo privalomos Europos Sąjungoje nuo 2004 m. gegužės 1 dienos (d), o 1995 metais buvo įkurtas Lietuvos Bioetikos komitetas.

Visi klinikiniai vaistinio preparato tyrimai vykdomi tik turint leidimus, gautus iš Lietuvos bioetikos komiteto ir VVKT prie SAM, kurios yra atsakingos už visą klinikinių tyrimų vykdymą. (1 priedas) Prieš pradėdant bet koki tyrimą, tyrimo užsakovai privalo suderinti savo veiksmus su šiomis institucijomis. Kad visi klinikiniai tyrimai būtų atliekami vadovaujantis GKP, patikrinimus atlieka VVKT. (21)

Klinikinių tyrimų teisinė bazė Lietuvoje yra griežtai reglamentuota. Tai užtikrina LR įstatymai. Informaciją apie Lietuvoje vykdomus vaisto klinikinius tyrimus galima rasti VVKT prie SAM interneto svetainėje: <http://www.vvkt.lt> ir Lietuvos bioetikos komiteto svetainėje: <http://bioetika.sam.lt>. Informacija apie Europos Sąjungoje atliekamus tyrimus pateikiama Europos Sąjungos registro svetainėje: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>.

8.1 Helsinkio deklaracija

Helsinkio deklaracija yra klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvauja žmogus, etikos kodeksas. Tai Pasaulinės medikų asociacijos dėl medicininių tyrimų, kurių subjektais yra pacientai, etikos principų rinkinys, priimtas 18-ojoje Pasaulinėje medikų asamblėjoje Helsinkyje 1964 m., kuris iki šiol yra nuolat tobulinamas ir koreguojamas.

Helsinkio deklaraciją Pasaulinė medikų asociacija parengė kaip etikos principų rinkinį, gydytojams ir kitiems medicininių tyrimų dalyviams, siekiant gauti konkrečius mokslinių tyrimo duomenis. Kadangi pagrindinė gydytojų pareiga yra gerinti ir saugoti žmonių sveikatą ir jų žinios turi padėti šiuos uždavinius vykdyti, o medicinos progresas paremtas tyrimais, iš dalies susijusiais su eksperimentais, kurie atliekami su žmonėmis, rūpinimasis gera pacientų savijauta turi būti svarbesnis už mokslo ir visuomenės interesus. (24)

Pagrindinis medicininių tyrimų tikslas turi būti ne tik profilaktikos, diagnostikos ar terapijos procedūrų gerinimas bet ir ligų etiologijos ir patogenezės išsiaiškinimas, todėl net geriausi gydymo metodai turi būti nuolat vertinami, atliekant jų veiksmingumo, prieinamumo

ir kokybės tyrimus, nes dauguma šiuolaikinėje medicinos praktikoje ir tyrimuose naudojamų profilaktikos, diagnostikos ir terapijos procedūrų yra susiję su rizika ir sunkumais. (24)

Klinikiniuose tyrimuose dalyvaujantys tyrėjai turi vadovautis galiojančiais valstybiniais bei tarptautiniais įstatymų reikalavimais. (24) Helsinkio deklaracijoje išdėstyti etikos tyrimų principai skatina pagarbą visiems asmenims, saugo jų sveikatą bei teises, o nacionaliniai etiniai ir teisiniai aktai turi ginti visas pacientų teises ir užtikrinti jų saugumą bei apsaugoti sveikatą. (24)

Deklaracijoje teigiama, kad kiekviena eksperimentinė procedūra su pacientais privalo būti tiksliai suformuluota protokole, kurią privalo aptarti ir patvirtinti vykdančios bei prižiūrinčios institucijos. Tokios valstybinės tarnybos savo darbe vadovaujasi galiojančiais teisiniais dokumentais, o tyrimo vykdytojas atitinkamoms institucijoms suteikia visą reikalingą informaciją, kuri padėtų išvengti galimo šališkumo bei kitokios įtakos. (24)

Remiantis Helsinkio deklaracija, medicininius tyrimus turi vykdyti ir prižiūrėti tik kvalifikuoti tyrėjai. Tyrimui vykdyti turi būti gautas raštu patvirtintas paciento sutikimas, o jei nėra galimybės jo gauti, reikia palaukti, kol jis galės jį duoti arba už jį duos teisiškai įgaliotas atstovas. Gali būti sutikimas duodamas ir žodžiu, tik jis turi būti tinkamai įformintas. Visos skelbiamos tyrimų išvados privalo būti tikslios, išsamios. Neigiami ar nebaigti rezultatai taip pat turi būti skelbiami. (24)

8.2 GKP principai ir taisyklės

GKP taisyklės yra tarptautiniu mastu pripažinta normų visuma, kuri nustato etinius principus vykdant ir įteisinant klinikinių tyrimų procesą. GKP - tai medicininių bandymų, kuriuose dalyvauja žmonės, planavimo, vykdymo, aprašymo ir skelbimo tarptautinis standartas, kuris apsaugo tyrimuose dalyvaujančiųjų teises ir remiasi Helsinkio Deklaracijos principais, o tyrimo rezultatai yra tikrai patikimi. (25)

Šiose taisyklėse yra išdėstyti visi reikalavimai, kuriais remiantis galima būtų aiškiai ir tiksliai suderinti tam tikrus veiksmus tarp įvairių šalių ir valstybių, kuriose yra atliekami KT. Jos parengtos remiantis geriausiais išsivysčiusių šalių klinikiniais modeliais. (25)

Pagal GKP žinios apie tiriamąjį vaistinį preparatą turi būti surinktos tikslios, kad klinikinę studiją galima būtų moksliskai pagrįsti ir aprašyti studijos protokole. Visa klinikinės studijos analizė yra atitinkamai registruojama ir saugoma, kad, iškilus kokiems nors neaiškumams, liktų galimybė juos patikrinti ir būtų išsaugotas surinktų duomenų konfidencialumas, atsižvelgiant į paciento paslapties išsaugojimą. (25)

8.3 Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba

Užsakovas ar jo atstovas, siekdamas gauti leidimą atlikti KT Lietuvoje, privalo pateikti paraišką VVKT, kuri turi teisę duoti leidimus atlikti klinikinius tyrimus. Tarnyba, vadovaudamasi LR Farmacijos įstatymu, LR Biomedicininų tyrimų etikos įstatymu, LR SAM ministro įsakymais bei VVKT viršininko įsakymais, turi išnagrinėti klinikinio tyrimo esmę bei svarbą mokslinės pažangos progresui ir išduoda arba neišduoda tokį leidimą. (28)

Jei gauti dokumentai atitinka nustatytus reikalavimus, jie registruojami vaistų saugumo ir informacijos skyriuje, kuris yra VVKT prie LR SAM struktūrinis padalinys, skirtas koordinuoti farmakologinio budrumo vykdymą ir vertinti gautą informaciją, vykdyti vaistinių preparatų buvimo stebėseną Lietuvos rinkoje, kaupti, sisteminti bei teikti informaciją apie vaistus visuomenei ir sveikatos priežiūros specialistams, kontroliuoti vaistų reklamą bei pateikti siūlymus išduodant leidimus atlikti vaistinio preparato klinikinius tyrimus. (28)

VVKT viršininko įsakymu sudaryta Klinikinių tyrimų taryba sprendžia visus klausimus, susijusius su atliekamų KT leidimų išdavimais. Taryba, išnagrinėjusi visą turimą informaciją, klinikinio tyrimo užsakovui ar jo atstovui duoda leidimą atlikti klinikinį tyrimą, o jei jis neduodamas pranešama raštiškai, nurodant priežastis apie leidimo neišdavimą. (28)

VVKT, remdamasi pagrindinėmis savo funkcijomis, registruoja, vertina ir suveda pranešimus apie stebėtas sunkias nepageidaujamas reakcijas į vaistinį preparatą ir siunčia šiuos pranešimus Pasaulio sveikatos organizacijai (PSO) vaistų monitoravimo centrui ir Europos vaistų agentūros Eudra Vigilance duomenų bazei. VVKT taip pat analizuoja pateiktas paraiškas dėl pritarimo vykdyti vaistinio preparato poregistracinio saugumo tyrimą bei teikia siūlymus rinkodaros teisės turėtojams dėl vaistinių preparatų rinkodaros teisės pažymėjimų priedų papildymų nauja saugumo informacija pagal Europos vaistų agentūros rekomendacijas. (28)

8.4 Bioetikos komitetas

Lietuvos bioetikos komitetą steigia ir jo veiklą reglamentuoja SAM. Tai valstybinė institucija, kuri finansuojama valstybės lėšomis.(2) Lietuvos bioetikos komitetas atlieka klinikiniuose tyrimuose dalyvaujančių asmenų teisių apsaugą. (21)

Bioetikos komitetas dirba vadovaujantis LR Konstitucija, LR tarptautinėmis sutartimis, Europos Sąjungos teisės aktais, LR SAM įsakymais, LR biomedicininų tyrimų etikos įstatymu, LR viešojo administravimo įstatymu, LR farmacijos įstatymu bei kitais LR įstatymais. (29)

Svarbiausi Komiteto tikslai yra informuoti įvairių sričių specialistus ir visuomenę apie sveikatos priežiūros sistemoje kylančias problemas, jas analizuoti bei apsaugoti biomedicininuose tyrimuose dalyvaujančius asmenis. Taip pat Komitetas turi vykdyti etinę mokslinių medicininių tyrimų ekspertizę. (29) Komitetas konsultuoja visas valstybines organizacijas įvairiais klausimais, susijusiais su bioetika ir išduoda leidimus atlikti biomedicininus tyrimus bei atlieka etinę patikrą, kaip sveikatos priežiūros specialistai ir įstaigos, įgyvendina Komiteto reikalavimus.

SAM ministro nustatyta tvarka, Bioetikos komitetas vykdo medicininių tyrimų apskaitą, užtikrindamas konfidencialumą, ruošia ir patvirtina pavyzdines pateikiamų dokumentų formas ir pagal kompetenciją atstovauja Lietuvos Respublikai tarptautinėse organizacijose bei rengia ir dalyvauja rengiant teisės aktų projektus.

Svarbiausius norminius dokumentus analizuoja Komiteto kolegialus organas – Kolegija. Jos sudėtis patvirtinama SAM ministro 4 m. ir sudaroma iš įvairių specialybių darbuotojų, norint įtraukti visas mokslo sritis, kad galima būtų kuo racionaliau ir išsamiau išnagrinėti gaunamą informaciją. Pagal nustatytus reikalavimus, į Kolegijos sudėtį įeina 17 narių, daugiausiai biomedicinos atstovai, o kiti yra kitų profesijų atstovai: teisės, filosofijos, psichologijos, teologijos, kt.. Iš 9 narių sudaryta biomedicininų tyrimų ekspertų grupė, kuri tvirtinama 1 m. Komiteto nutarimu, išduoda leidimus atlikti biomedicininus tyrimus.

II. TYRIMO OBJEKTAS IR METODAI

Tyrimo objektas: Klinikinių tyrimų paraiškos 2004-2015 metais registruotos VVKT duomenų bazėje www.vvkt.lt/Metines-suvestines ir VVKT išanalizuota informacija apie atliekamus klinikinius tyrimus www.vvkt.lt/Informacija-apie-vykstancius-tyrimus.

Tyrimo duomenys buvo surinkti vadovaujantis teorinėje dalyje išanalizuotais klinikinių tyrimų ypatumais ir bruožais bei remiantis atviromis duomenų bazėmis. Siekiant statistiškai apdoroti duomenis, sudarytos lentelės ir grafikai, atsižvelgiant į keliamus uždavinius.

Tyrimo metodas: tyrimui buvo naudotas aprašomosios statistikos duomenų analizės metodas. Buvo surinkta visa informacija, pateikta VVKT internetiniame puslapyje, papildomi duomenys buvo gauti iš VVKT, pateikus oficialią užklausą apie 2004–2015 metais atliktus klinikinius tyrimus. Tyrimo duomenų analizės rezultatai pateikiami grafikuose ir lentelėse.

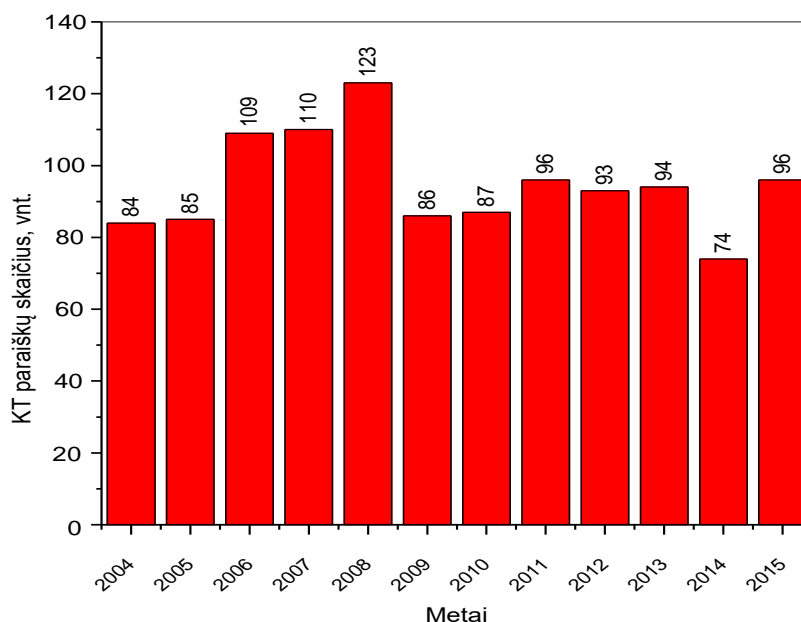
III. REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

1. 2004–2015 METAIS LIETUVOJE PATEIKTŲ PARAIŠKŲ KLINIKINIAMS TYRIMAMS ATLIKTI ANALIZĖ

Lietuvai įstojus į ES, buvo pradėta vadovautis ne tik nacionaliniais, bet ir ES bei pasauliniais teisės aktais, o GKP taisyklės tapo privalomos ES nuo 2004 metų. VVKT duomenų bazėje nuo 2004 m. pagal GKP reikalavimus buvo pradėti skelbti nacionaliniai klinikinių tyrimų metinių suvestinių aprašai, o nuo 2006 metų pradėta ir aprašyti vykdomus Lietuvoje klinikinius tyrimus.

1.1 Klinikinių tyrimų, atliktų 2004-2015 m. pagal pateiktas paraiškas, pasiskirstymas

Remiantis VVKT duomenų bazėje atvirai skelbiamais klinikinių tyrimų metinių suvestinių duomenimis, išanalizuota, kad 2004–2015 m. laikotarpiu VVKT gavo 1 137 protokolų paraiškas, kuriomis siekiama gauti leidimus klinikiniams tyrimams Lietuvoje atlikti (priedas 2.1).



1 pav. Pateiktų paraiškų atlikti KT Lietuvoje skaičius 2004-2015 m.

1 paveiksle pateikiama 2004-2015 m. gautų paraiškų klinikiniam tyrimams atlikti skaičiaus analizė. Paraiškų skaičius šiuo laikotarpiu kito nuo 74 iki 123. Mažiausiai paraiškų klinikiniam tyrimams atlikti užfiksuota 2014 metais – tada buvo gautos tik 74 paraiškos, o daugiausiai paraiškų užfiksuota 2008 metais; tuomet KT atlikti buvo pateiktos net 123 paraiškos. Didesnis pateiktų paraiškų skaičius buvo 2006 m. – 109 paraiškos ir 2007 m. – 110 paraiškų. Analizuojamu laikotarpiu daugiau svarbesnių pateikiamų paraiškų skaičiaus didėjimo ar mažėjimo tendencijų nepastebėta.

1.2 Klinikinių tyrimų pasiskirstymas pagal pateiktas paraiškas komerciniams ir akademiniam KT atlikti 2008–2015 metais

Atviroje VVKT duomenų bazėje skelbiamais klinikinių tyrimų metinių suvestinių duomenimis, buvo išanalizuotas 2008-2015 metais pateiktų paraiškų atlikti KT komerciniuose ir akademinuose centruose skaičius. (1 lentelė)

1 lentelė. 2008–2015 m. pateiktų paraiškų atlikti komerciniams ir akademiniam KT skaičius

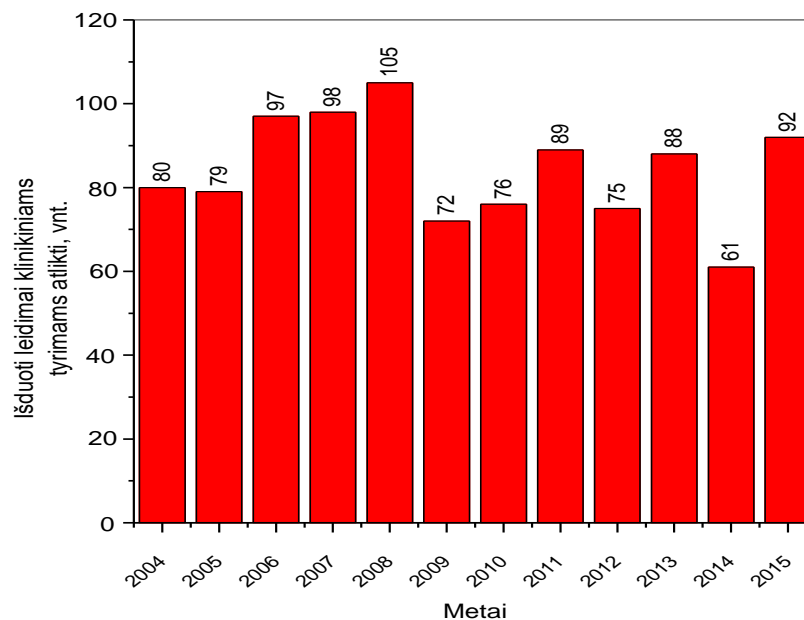
Paraiškų skaičius, vnt.	2008 m.	2009 m.	2010 m.	2011 m.	2012 m.	2013 m.	2014 m.	2015 m.	Iš viso
Paraiškos komerciniams KT	122	84	87	94	91	93	71	93	735
Paraiškos akademiniam KT	1	2	0	2	2	1	3	3	14
Iš viso	123	86	87	96	93	94	74	96	749

Remiantis VVKT duomenų bazėje atvirai skelbiamais klinikinių tyrimų metinių suvestinių duomenimis, per visą nagrinėjamą laikotarpį iš viso buvo pateiktos 749 paraiškos: 735 paraiškos komerciniams klinikiniam tyrimams atlikti ir tik 14 paraiškų akademiniam klinikiniam tyrimams atlikti. Daugiausia paraiškų buvo pateikta 2008 m. – 123 paraiškos, o mažiausiai 2014 m. – 74 paraiškos. Paraiškų skaičius akademiniam KT atlikti kito nuo 1 iki 3, o 2010 m. nebuvo pateikta nė viena paraiška. Tuo tarpu atlikti komercinius KT skaičius kito nuo 71 paraiškos iki 122 paraiškų: daugiausia KT paraiškų gauta 2008 m. – 122, o mažiausiai 2014 m. – 71 paraiška. Daugiau didesnių kitimo tendencijų nepastebėta, todėl galima teigti,

kad komerciniams klinikiniais tyrimams atlikti paraiškų per šį laikotarpį buvo pateikta daugiau nei akademiniais klinikiniais tyrimams.

1.3. Klinikinių tyrimų pasiskirstymas pagal išduotus leidimus KT atlikti 2004–2015 metais

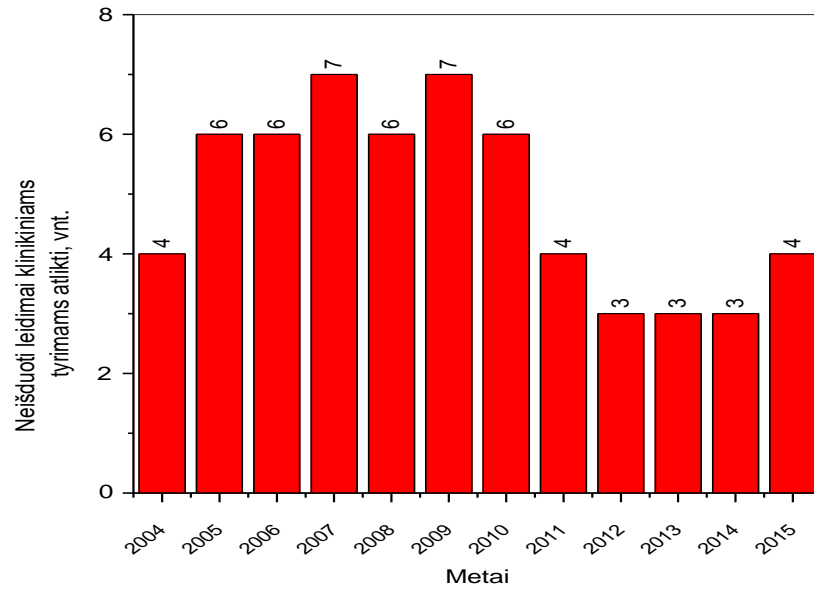
Nagrinėjant VVKT pateiktus duomenis pagal paraiškas atlikti KT 2004–2015 metų laikotarpiu, išanalizuota, kad buvo išduota 1012 leidimų klinikiniais tyrimams atlikti Lietuvoje (priedas 2.1).



2 pav. Išduotų leidimų skaičius klinikiniais tyrimams atlikti Lietuvoje 2004–2015 m.

Lyginant visą 2004-2015 m. laikotarpį, nustatyta, kad išduotų paraiškų skaičius KT atlikti kito nuo 61 iki 105. Mažiausias išduotų leidimų skaičius užfiksuotas 2014 metais: buvo gautas tik 61 leidimas atlikti klinikinius tyrimus. Daugiausia tokių leidimų išduota 2008 metais – net 105 leidimai. Taip pat daugiau leidimų KT atlikti išduota 2006 m. – 97 leidimai ir 2007 m. – 98 leidimai (2 pav.). Lyginamuoju laikotarpiu kitų didesnių kitimo tendencijų nepastebėta.

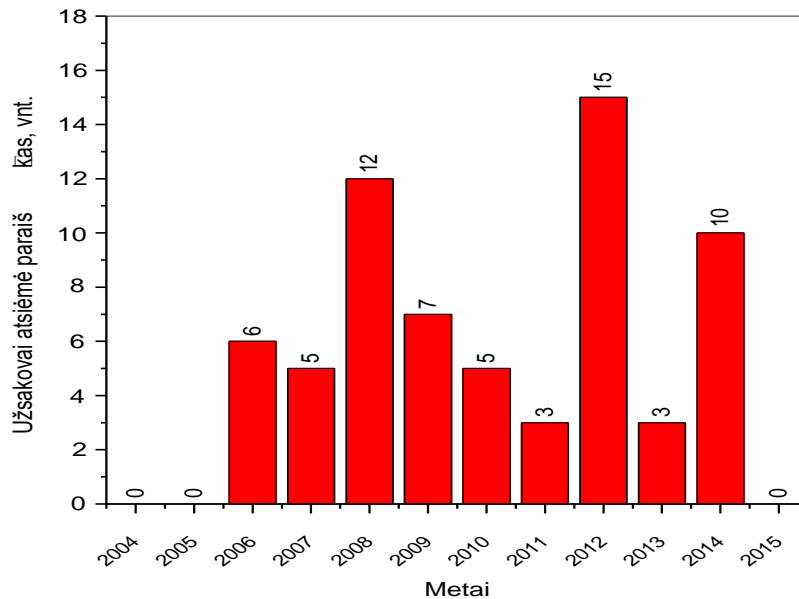
1.4. Klinikinių tyrimų pasiskirstymas pagal neišduotus leidimus KT atlikti 2004–2015 m.



3 pav. Neišduotų leidimų skaičius iš gautų paraiškų KT atlikti 2004–2015m.

Per nagrinėjamą laikotarpį buvo neišduoti 59 leidimai klinikiams tyrimams Lietuvoje atlikti (priedas 2.1). Mažiausiai neišduotų leidimų užfiksuota 2012–2014 m. laikotarpiu: kasmet buvo neišduota po 3 leidimus, o daugiausia neišduotų leidimų KT atlikti buvo 2007 ir 2009 metais – po 7 neišduotus leidimus. Neišduotų leidimų klinikiams tyrimams atlikti skaičius kito nuo 3 iki 7 paraiškų. 2011 m. – 2015 m. laikotarpiu pastebima, kad neišduotų leidimų sumažėjo (3 pav.),

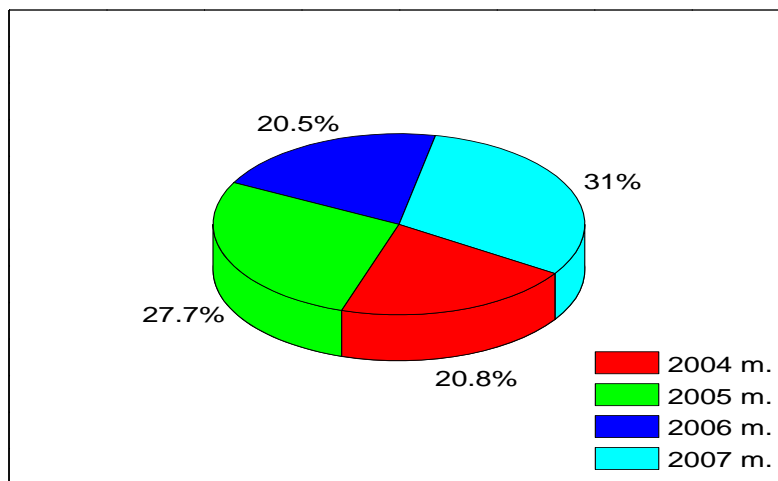
1.5. Klinikinių tyrimų pasiskirstymas pagal užsakovų atsiimtas paraiškas 2004–2015 m.



4 pav. KT užsakovų atsiimtų paraiškų skaičius 2004–2015 m.

Analizuojamu 2004 -2015 m. laikotarpiu akivaizdus didelis skirtumas tarp VVKT pateiktų paraiškų ir išduotų leidimų klinikiniams tyrimams atlikti skaičiaus. Tam įtakos turėjo ir pačių užsakovų pageidavimai atsiimti paraiškas. Visu analizuojamu 2004 -2015 m. laikotarpiu buvo atsiimtos 66 paraiškos klinikiniams tyrimams atlikti. (priedas 2.1) Atsiimtų paraiškų skaičius KT atlikti nagrinėjamu laikotarpiu kito nuo 3 iki 15. 2004 m., 2005 m. bei 2015 m. nebuvo fiksuotas užsakovų paraiškų atsiėmimas, o didžiausias atsiimtų paraiškų skaičius buvo 2012 m.: tuomet atsiimta net 15 paraiškų KT atlikti. 2008m. buvo atsiimta 12 paraiškų, o 2014 m. – 10 paraiškų (4 pav.). Kitais metais didesnių paraiškų atsiėmimo tendencijų nefiksuojama.

1.6. KT pasiskirstymas pagal pateiktų paraiškų dalyvių apimtį 2004–2007m.

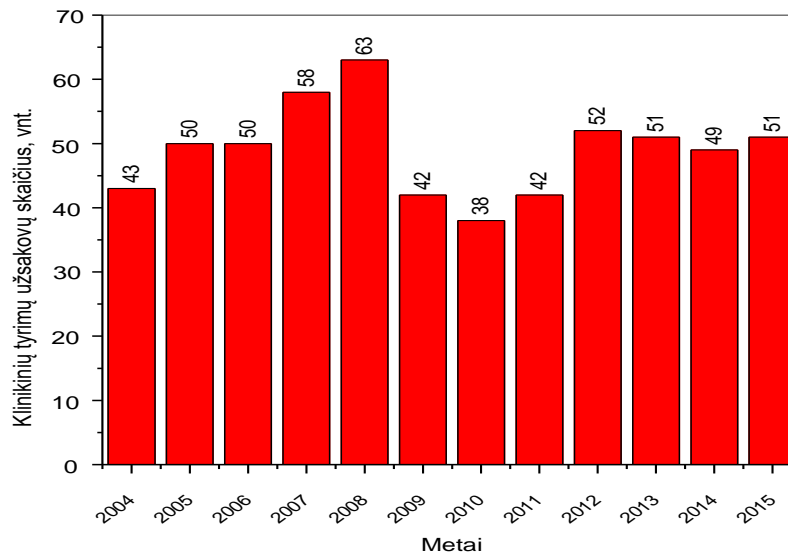


5 pav. Pagal pateiktas paraiškas 2004-2007 m. KT dalyvavusių pacientų procentinė išraiška

VVKT duomenimis į klinikinius tyrimus įtrauktų pacientų skaičius skelbiamas tik ketverių metų laikotarpiu: 2004–2007 metais. KT tuo laikotarpiu dalyvavo 24938 pacientai, iš jų: 2004 metais KT dalyvavo 5191 pacientas, 2005 metais – 6896 pacientai, 2006 metais – 5117 pacientų ir 2007 metais – 7734 pacientai (priedas 2.3). Analizuojamu laikotarpiu KT dalyvavusių pacientų skaičius kito nuo 20,5% iki 31% (5 pav.). Galima daryti išvadą, kad šiuo laikotarpiu KT dalyvavusių pacientų skaičius pasiskirstęs tolygiai.

Pateikdami paraiškas klinikinių tyrimų užsakovai ar jų atstovai nurodo planuojamų įtraukti į klinikinius tyrimus Lietuvoje pacientų skaičių. Tačiau vėliau, gavus leidimą ir jau atliekant klinikinį tyrimą, planuotas pacientų skaičius gali būti nesurenkamas dėl tam tikrų priežasčių. Kai kuriais atvejais gali būti prašoma didinti pacientų skaičių konkrečiame tyrime arba tyrimas gali būti nepradėtas neradus tinkamų pacientų. Tikslus klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų skaičius sužinomas tik baigus tyrimą ir gavus tyrimo ataskaitą. Kartais tyrimas gali trukti keletą metų, dėl įvairių priežasčių pacientų skaičius atliekant tyrimą gali keistis. Į klinikinius tyrimus įtrauktų pacientų skaičius gali būti netikslus ir kai kuriais atvejais klaidinantis, todėl nuo 2008 metų skelbti tokius duomenis buvo atsisakyta.

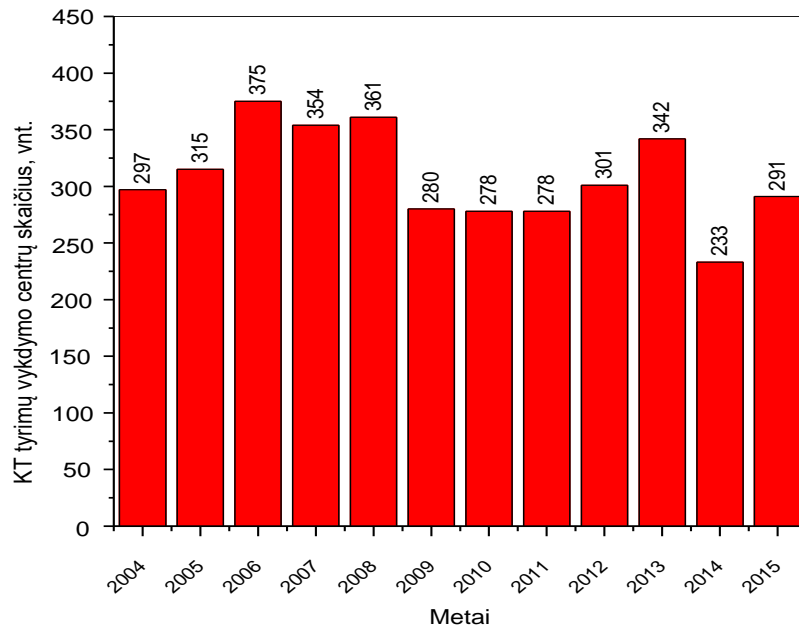
1.7. Klinikinių tyrimų pasiskirstymas pagal užsakovų, pateikusių paraiškas, skaičių 2004–2015 m.



6 pav. Klinikinių tyrimų užsakovų skaičius 2004–2015 m. pagal pateiktas paraiškas

VVKT atvirai skelbiamais metinių suvestinių duomenimis, per visą 2004 – 2015 m. laikotarpį paraiškas klinikiniams tyrimams atlikti pateikė 589 užsakovai (priedas 2.1). Daugiausia KT užsakovų dalyvavo 2008 metais - 63, o mažiausiai KT užsakovų buvo 2010 metais: tuomet gautos tik 38 KT užsakovų paraiškos. 2004 m. ir 2009 - 2011 m. paraiškas KT atlikti pateikė mažiausiai užsakovų (38 – 42) (6 pav.). Visais kitais metais KT užsakovų skaičius pasiskirstė maždaug tolygiai.

1.8. Pateiktų paraiškų pasiskirstymas KT vykdymo centruose 2004–2015 m.

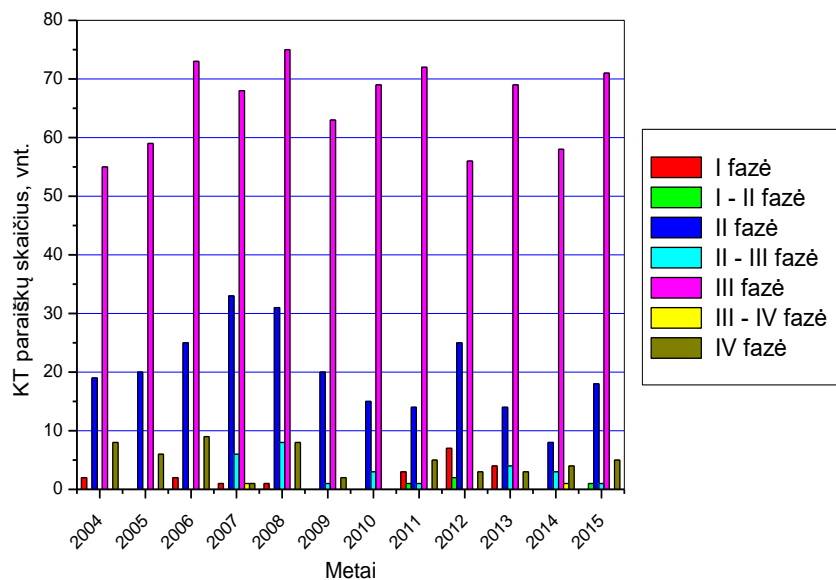


7 pav. Klinikinių tyrimų vykdymo pagal centrus skaičius 2004–2015 m.

VVKT atvirai skelbiamų metinių suvestinių bazių duomenimis, 2004–2015 m. laikotarpiu užfiksuota 3 705 klinikinių tyrimų vykdymo centrai Lietuvoje (priedas 2.1). Daugiausia - 375 vykdymo centrai Lietuvoje - dalyvavo klinikiniuose tyrimuose 2006 metais, mažiausiai - 233 atlikimo centrai - 2014 metais. 7 paveiksle pavaizduota, kad visu nagrinėjamu laikotarpiu pagal pateiktas paraiškas KT atlikti 2006 – 2008 m. ir 2013 m. akivaizdus KT centrų skaičiaus didėjimas. Kitu laikotarpiu didesnių kitimo tendencijų nepastebima.

1.9 Klinikinių tyrimų paraiškų pasiskirstymas pagal KT fazes 2004–2015 metais

Remiantis VVKT metinių suvestinių atviromis duomenų bazėmis, išanalizuotas klinikinių tyrimų atlikimas pagal KT fazes 2004-2015 m. laikotarpiu. Iš viso buvo gautos 1 137 paraiškos klinikinius tyrimus atlikti: 20 - pirmos KT fazės, 4 - I–II KT fazės, 242 - II KT fazės, 27 - II–III KT fazės, 788 - III KT fazės, 2 - III–IV KT fazės bei 56 - IV KT fazės (priedas 2.2).



8 pav. Klinikinių tyrimų skaičius pagal fazes 2004–2015 m.

Išanalizavus pateiktas paraiškas pagal kiekvieną fazę, nustatyta, kad siekiant atlikti I KT fazės tyrimus, paraiškų skaičius kito nuo 0 iki 7. 2005m., 2009–2010 m. ir 2014-2015 m. nebuvo visai gauta paraiškų, mažiausiai paraiškų gauta 2007-2008 m. po 1 paraišką, o 2012 m. gautos net 7 paraiškos atlikti KT.

I–II fazės KT atlikti po 1 paraišką buvo pateikta 2011m. ir 2015 m., o 2012 m. – 2 paraiškos, kitais metais paraiškų iš viso nebuvo pateikta.

II fazės KT atlikti pateiktų paraiškų skaičius kito nuo 8 iki 33 paraiškų. Daugiausia paraiškų atlikti KT buvo pateikta 2007 m. – 33 paraiškos, ir 2008 m. – 31 paraiška, mažiausiai – 2014 m.: 8 paraiškos. Visų kitų metų paraiškų skaičius buvo pasiskirstęs beveik vienodai ir didesnių kitimo tendencijų nebuvo.

Siekiant atlikti II-III fazių KT, pateiktų paraiškų skaičius buvo gerokai mažesnis: jis kito nuo 1 iki 8. 2004–2006 m. ir 2012 m. visai nebuvo pateikta paraiškų, po 1 paraišką buvo pateikta 2009 m. ir 2011 m., o daugiausia paraiškų buvo pateikta 2008 m. - net 8-ios.

III fazės KT atlikti buvo pateikta daugiausia paraiškų iš visų KT fazių – 788-ios. Šis skaičius rodo, kad Lietuvoje tiriamu laikotarpiu dažniausiai pateiktomis paraiškomis buvo siekiama atlikti III-ios fazės KT. Daugiausia paraiškų buvo pateikta 2008 m. – 75 paraiškos,

2006 m. – 73 paraiškos ir 2011 m. – 72 paraiškos, o mažiausiai - 2004 m.: 55-ios bei 2012 m. – 56 paraiškos.

III–IV fazės KT atlikti per 2004–2015 m. pateiktos tik 2 paraiškos – 2007 m. ir 2014 m.. Daugiau paraiškų šios fazės KT atlikti nebuvo teikiama. Tai leidžia daryti išvada, kad Lietuvoje III–IV fazių tyrimai beveik neatliekami.

Pateiktų paraiškų, norint gauti leidimus IV fazės KT atlikti, buvo nedaug – 54-ios. Daugiausia paraiškų pateikta 2006m. – 9-ios, 2004 m. ir 2008m. – 8-ios, o mažiausiai - 2007 m. – 1. Tuo tarpu 2010 m. nebuvo pateikta nė viena paraiška IV fazės KT atlikti (8 pav.).

Visu analizuojamu laikotarpiu didžiausias paraiškų skaičius buvo pateiktas III fazės klinikiniams tyrimams atlikti: jis buvo gerokai didesnis už visų kitų KT fazių pateiktų paraiškų skaičių. Mažiausiai - tik 2 paraiškos buvo išduotos III–IV fazės KT ir 4 – I–II fazės KT atlikti. Galima teigti, kad I–II bei III–IV fazės KT beveik Lietuvoje neatliekami, o vyrauja III fazės klinikiniai tyrimai.

2. 2006–2015 M. LIETUVOJE ATLIKTŲ KLINIKINIŲ TYRIMŲ PATEIKTŲ DUOMENŲ ANALIZĖ

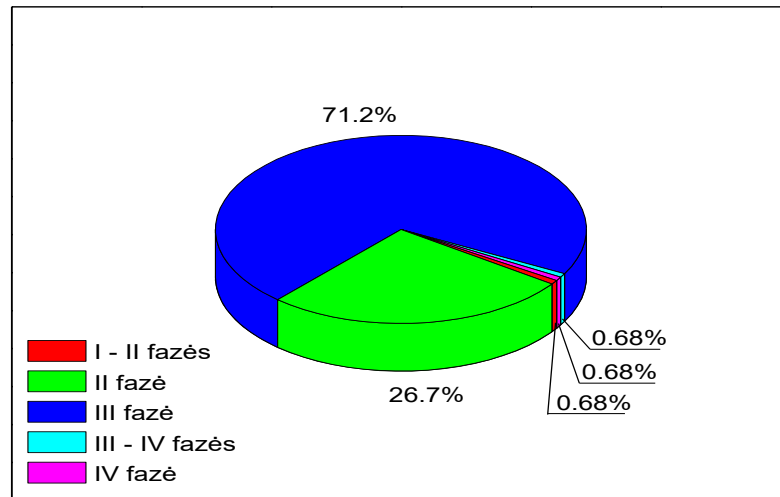
Išnagrinėjome nuo 2006 metų VVKT puslapyje teikiamus klinikinių tyrimų aprašus ir analizei panaudojome informaciją iš 2006-2015 m. klinikinių tyrimų duomenų. Išsamiai išstudijavome šiuo laikotarpiu aprašytus 146 klinikinius tyrimus, kurie buvo atlikti 484 vykdymo centruose Lietuvoje. Nustatėme, kad kasmet aprašomų KT skaičius nuolat didėjo, o 2015 metais buvo aprašyti net 66 klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo 217 KT centrų (priedas 2.4).

2.1. Atliktų klinikinių tyrimų pasiskirstymas pagal KT fazes 2006-2015 metais

Nuodugnai išnagrinėjome analizuojamu 2006-2015 m. laikotarpiu aprašytus klinikinius tyrimus, siekdamas ištirti, kurios KT fazės dominavo 2006–2015 m. KT aprašuose (2 lentelė).

2. lentelė. VVKT duomenų bazėje pateikti duomenys apie 2006-2015 m. atliktų KT fazes

Klinikinių tyrimų fazės	Klinikinių tyrimų skaičius, vnt.
I–II fazė	1
II fazė	39
III fazė	104
III–IV fazė	1
IV fazė	1
Iš viso	146

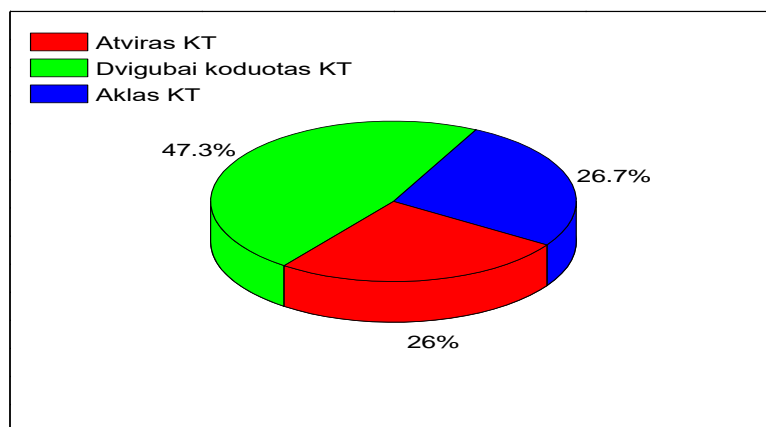


9 pav. Klinikinių tyrimų pasiskirstymas pagal fazes 2006–2015 m. (proc.)

Iš visų 146 aprašytų KT III fazės KT Lietuvoje buvo atlikta daugiausia – net 104; jie sudarė 71,2 % visų klinikinių fazių, ir II fazės – atlikti 39 klinikiniai tyrimai; jie sudarė 26,7 %. Visos kitos KT fazės nesiekė ir 1 %. Tai leidžia nustatyti, kad analizuojamu laikotarpiu Lietuvoje dažniausiai buvo atliekami II ir III fazės KT, kuriais siekiama nustatyti vaisto veiksmingumą bei ilgalaikį poveikį sveikatai (9 pav.).

2.2 Klinikinių tyrimų pasiskirstymas pagal dizaino tipus 2006–2015 m.

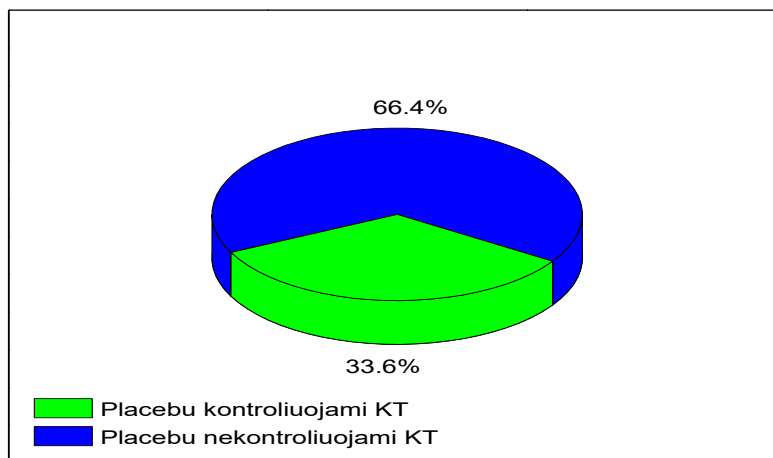
2.2.1 Klinikinių tyrimų pasiskirstymas pagal KT kodavimo tipą



10 pav. KT pasiskirstymas pagal kodavimo tipus 2006-2015 m. (proc.)

Išanalizavusios aprašytus 2006–2015 m. laikotarpio klinikinius tyrimus, galime teigti, kad šiuo laikotarpiu daugiausia buvo atlikta dvigubai koduotų klinikinių tyrimų – 59, aklų – 49, o atvirų – 38 (priedas 2.5). Vadinasi, norint gauti patikimesnius duomenis, moksliniuose tyrimuose vyrauja dvigubai akli tyrimai. Net 47,3 % visų tyrimų buvo dvigubai koduoti, o atvirų ir aklų KT santykis beveik nesiskiria. Akli KT sudaro 26.7 % visų klinikinių tyrimų, atviri - 26 % visų klinikinių tyrimų (10 pav.). Analizuojamu laikotarpiu buvo atlikta gerokai daugiau dvigubai koduotų KT.

2.2.2 Klinikinių tyrimų pasiskirstymas pagal placebo kontroliuojamus KT

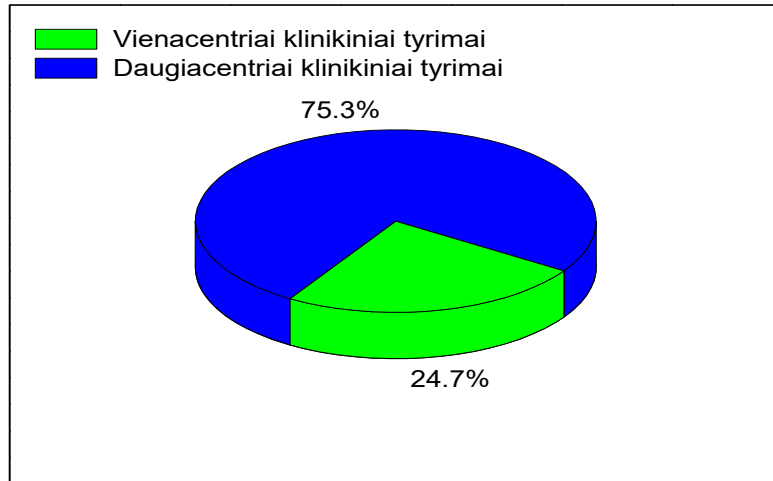


11 pav. Placebo naudojimas klinikiuose tyrimuose 2006–2015 m. (proc.)

Visus 2006-2015 m. atliktus ir VVKT aprašuose pateiktus klinikius tyrimus galima suskirstyti į placebo kontroliuojamus KT ir placebo nekontroliuojamus KT. Moksliniuose vaistinio preparato tyrimuose placebo naudojamas kaip palyginamasis preparatas siekiant įrodyti tiriamojo vaistinio preparato veiksmingumą dėl jo objektyvių savybių, o ne dėl subjektyvių psichologinių priežasčių. Analizuojamu laikotarpiu iš visų 146 (priedas 2.5) atliktų klinikių tyrimų 33,6 % sudarė placebo kontroliuojami KT. Placebu nekontroliuojami KT sudarė du trečdalius, t.y. 66,4 % visų atliktų klinikių tyrimų (pav. 11). Tokios tendencijos leidžia daryti išvada, kad analizuojamu laikotarpiu daugiausia buvo atlikta placebo nekontroliuojamų KT.

2.2.3 Klinikinių tyrimų pasiskirstymas pagal vieno centro ir daugiacentrius KT

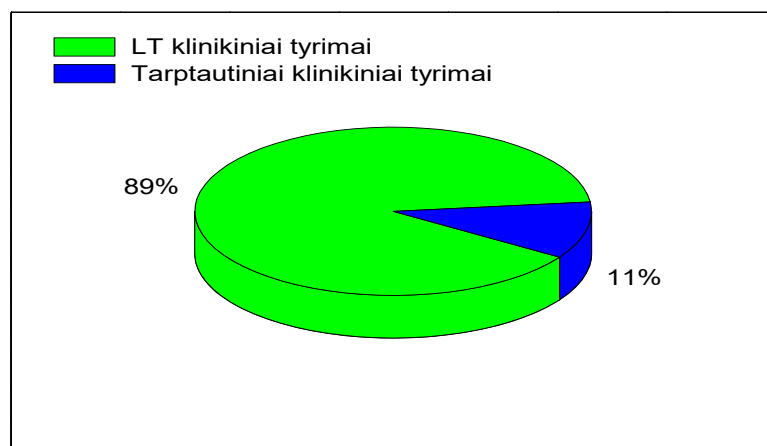
VVKT pateiktais duomenimis 2006–2015 m. laikotarpiu pagal vieną protokolą buvo atlikti 146 klinikiniai tyrimai: 36 klinikiniai tyrimai vyko viename KT centre, o 110 klinikių tyrimų buvo daugiacentriai, t. y. pagal vieną protokolą šie tyrimai buvo atlikti daugiau nei viename vykdymo centre (priedas 2.5).



12 pav. KT pasiskirstymas pagal vienacentrius ir daugiacentrius KT 2006-2015 m. (proc.)

Per visą analizuojamą 2006-2015 m. laikotarpį vieno centro klinikiniai tyrimai sudarė 24,7 % visų tyrimų, o daugiacentriai klinikiniai tyrimai sudarė 75,3 % visų tyrimų (pav.12). Tai leidžia daryti išvadą, kad, remiantis visu tiriamuoju laikotarpiu pateiktų protokolų analizėmis, daugiausia buvo atliekami daugiacentriai klinikiniai tyrimai.

2.2.4 Klinikinių tyrimų pasiskirstymas pagal Tarptautinius ir Lietuvos KT centrus



13. pav. KT pasiskirstymas pagal Tarptautinius ir Lietuvoje atliktus KT 2006–2015 m. (proc.)

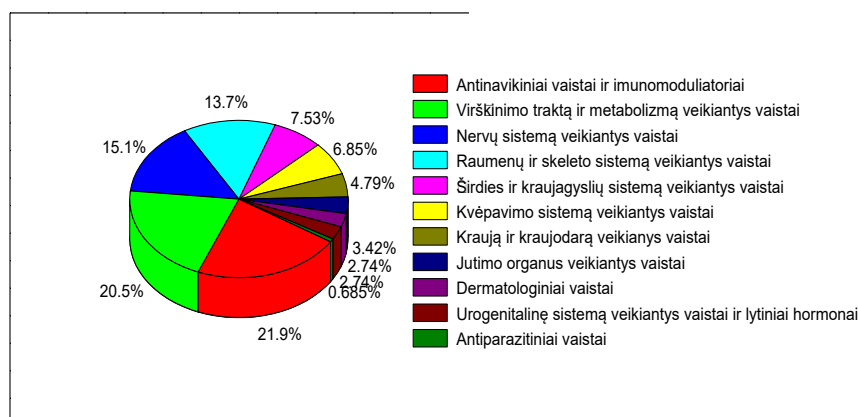
Išanalizavome, kurie KT buvo vykdomi tarptautiniu mastu, dalyvaujant ir Lietuvai, ir kurie KT buvo atliekami tik Lietuvoje (priedas 2.5). Per visą šį laikotarpį daugiausia klinikinių tyrimų buvo atliekama Lietuvos KT centruose - net 130 KT, tai sudaro 89 % KT, ir tik 16 (11 %) klinikinių tyrimų buvo atlikta Lietuvai bendradarbiaujant su kitomis šalimis (pav. 13). Analizuojant duomenis, nustatytos tendencijos atlikti KT tik Lietuvos tyrimo centruose.

2.3 Klinikinių tyrimų pasiskirstymas pagal tiriamuosius vaistinius preparatus 2006–2015 m.

Išanalizavusios visus aprašytus 146 klinikinius tyrimus, nustatėme, kad buvo atliekami KT su 146 tiriamaisiais vaistiniais preparatais; juos suskirstėme pagal ATC klasifikaciją (3 lentelė).

3. lentelė. VVKT duomenys apie 2006-2015 m. aprašytus KT vaistinius preparatus

2006 -2015 m. KT pagal vaistų ATC grupes	Iš viso:146
L - Antinavikiniai vaistai ir imunomodulatoriai	32
A - Virškinimo traktą ir metabolizmą veikiantys vaistai	30
N - Nervų sistemą veikiantys vaistai	22
M - Raumenų ir skeleto sistemą veikiantys vaistai	20
C - Širdies ir kraujagyslių sistemą veikiantys vaistai	11
R - Kvėpavimo sistemą veikiantys vaistai	10
B - Kraują ir kraujodarą veikiantys vaistai	7
S - Jutimo organus veikiantys vaistai	5
D - Dermatologiniai vaistai	4
G - Urogenitalinę sistemą veikiantys vaistai ir lytiniai hormonai	4
P - Antiparazitiniai vaistai	1



14 pav. Vaistinių preparatų pasiskirstymas pagal ATC klasifikaciją (proc)

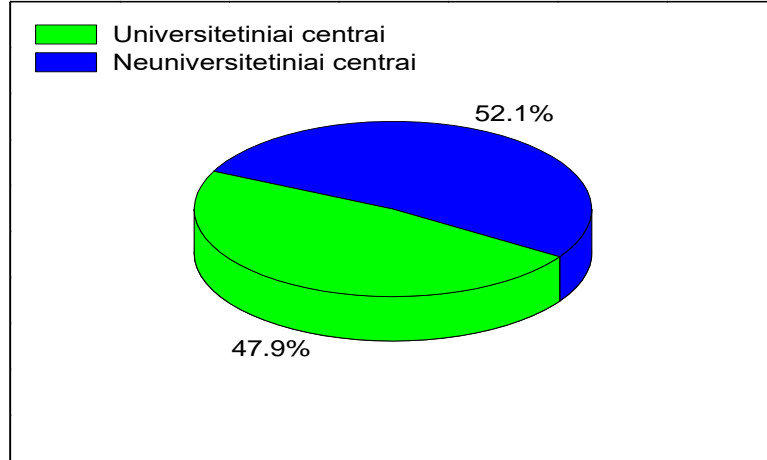
Per visą 2006–2015 m. laikotarpį buvo atlikta 32 vaistinių preparatų, skirtų onkologinėmis ligomis sergantirms pacientams gydyti, kurie sudaro apie 21,9 % visų tiriamųjų vaistų. Tai leidžia daryti prielaidą, kad onkologinės ligos yra labai svarbi medicinos sritis, kuriai skiriama daug dėmesio kuriant ir tiriant naujus vaistus. Nagrinėjamu laikotarpiu taip pat buvo atlikta 30 KT (20,5 %), siekiant iširti virškinimo traktą ir metabolizmą veikiančius vaistus, KT 22-ų vaistinių preparatų (15,1 %), skirtų nervų sistemos ligomis sergantiems pacientams, 20 (13,7 %) - jungiamojo audinio ir skeleto–raumenų sistemos ligoms gydyti. (14 pav.)

Mažiausiai kliniškai tirti vaistiniai preparatai, skirti parazitinėms ligoms gydyti – tirtas tik vienas vaistas; urogenitalinės sistemos ir odos ligoms gydyti tirta po 4 vaistinius preparatus (3 lentelė).

2.4 KT pasiskirstymas 2006-2015 m. pagal KT tyrimo vykdymo centrus

2.4 1 Klinikinių tyrimų pasiskirstymas pagal universitetinius ir neuniversitetinius KT centrus

Visi klinikinių tyrimų vykdymo centrai pagal VVKT išanalizuotus duomenis buvo suskirstyti į universitetinius ir neuniversitetinius KT vykdymo centrus. Išanalizavusios duomenis, nustatėme, kad 2006–2015 m. laikotarpiu universitetiniuose centruose vyko 232 KT ir 252 tyrimai neuniversitetiniuose KT centruose (priedas 2.6).



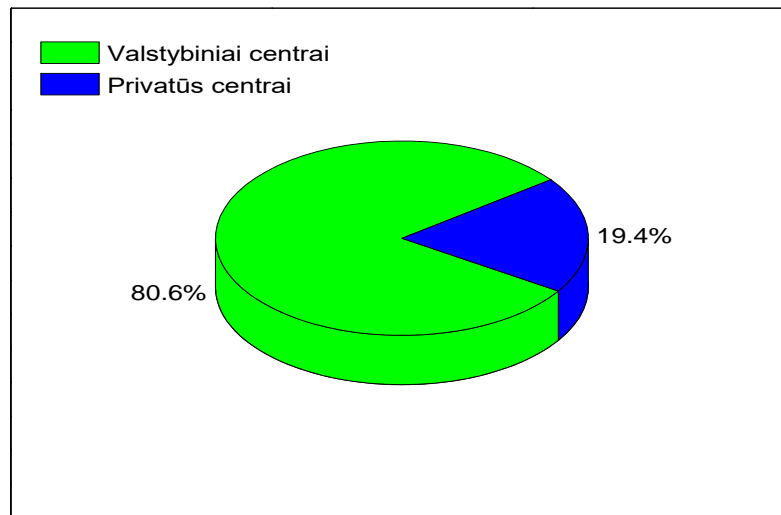
15 pav. KT pagal universitetinius ir neuniversitetinius KT centrus 2006-2015 m. (%)

Per visus analizuojamus 2006-2015 metus universitetiniai KT centrai atliko 47.9 % visų klinikinių tyrimų, o neuniversitetiniai centrai - 52,1 % visų tyrimų (pav. 15).

Remiantis šiais duomenimis, galima daryti išvadą, kad tendencijos atlikti KT universitetiniuose ir neuniversitetiniuose centruose pasiskirstė beveik tolygiai.

2.4.2 Klinikinių tyrimų pasiskirstymas pagal valstybinius ir privačiuosius KT centrus

Analizuojamus KT atlikimo centrus, remdamosi VVKT pateiktais duomenimis, suskirstėme į valstybinius ir privačiuosius (pav.16). Išanalizavusios duomenis nustatėme, kad 2006-2015 m. laikotarpiu klinikiniai tyrimai buvo atliekami 390-yje valstybinių vykdymo centrų ir tik dalis tyrimų - 94 privačiuosiuose vykdymo centruose. Daugiausia KT atlikta 2015 metais - 181 vykdymo centruose (priedas 2.6). Remiantis gautais rezultatais, matyti akivaizdus padaugėjimas klinikinių tyrimų atliekamų valstybiniuose KT centruose.

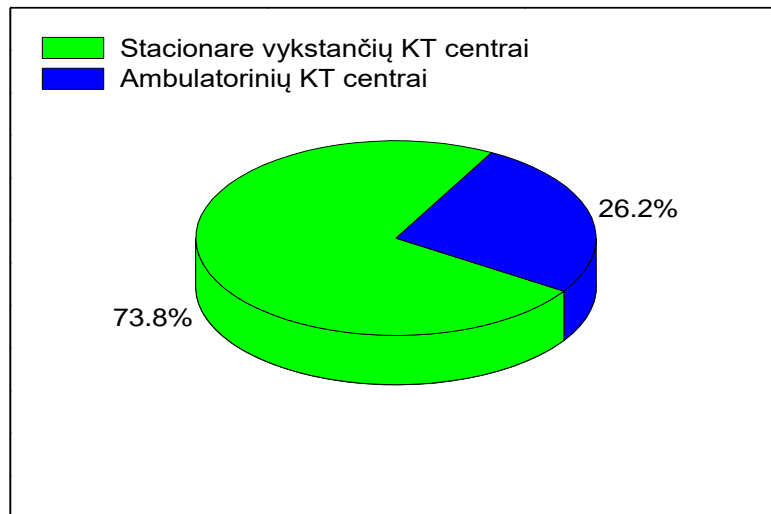


16. pav. KT pasiskirstymas pagal valstybinius ir privačiuosius centrus 2006–2015 m. (proc.)

Per visą analizuojamą 2006-2015 m. laikotarpį daugiausia KT buvo atlikta valstybiniuose centruose. Valstybiniai centrai sudarė 80,6 %, o privatieji centrai - tik 19,4 % visų atliktų klinikinių tyrimų (pav.16).

2.4.3 Klinikinių tyrimų pasiskirstymas pagal stacionariusius ir ambulatorinius KT centrus

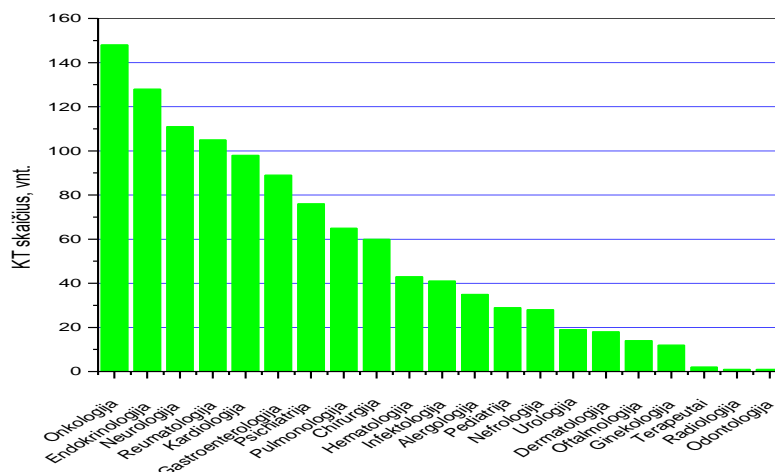
Analizuojamus KT vykdymo centrus pagal VVKT pateiktus duomenis suskirstėme į stacionariusius ir ambulatorinius. Išanalizavusios duomenis nustatėme, kad 2006-2015 m. laikotarpiu klinikiniai tyrimai buvo atliekami 357 stacionariuosiuose KT centruose ir tik 127 – ambulatoriniuose KT centruose. Daugiausia KT atlikta 2015 metais – 160 stacionariniuose KT vykdymo centruose (priedas 2.6).



17. pav. KT pagal stacionariusius ir ambulatorinius KT centrus 2006–2015 m. (%)

Per visą analizuojamą 2006-2015 m. laikotarpį daugiausia KT buvo atlikta stacionariuosiuose KT centruose – 73,8 %, o ambulatoriniuose klinikiuose centruose tik 26,2 % visų atliktų klinikinių tyrimų (pav. 17). Remiantis gautais rezultatais, matyti labai ženklus padaugėjimas klinikinių tyrimų, atliekamų stacionariuosiuose KT centruose.

2.5 Klinikinių tyrimų pasiskirstymas pagal medicinos mokslo sritis 2004-2015 metais



18 pav. KT vykdytojai pagal medicinos mokslo sritis 2004–2015 m.

Išanalizavusios VVKT 2004–2015 m. pateiktus duomenis pagal klinikinių tyrimų vykdytojų mokslo sritis, pastebėjome, kad daugiausia KT buvo atliekama onkologijos srityje: visu laikotarpiu net 148. Daugiausia KT atlikta onkologijos srityje – 21 KT 2006 metais, mažiausiai – 6 KT atlikti 2013 metais (priedas 2.7). Antrąją vietą užima endokrinologijos sritis. Per visą laikotarpį šioje srityje užfiksuoti 128 KT: daugiausia – 19 KT - atlikta 2009 metais, mažiausiai – po 7 KT vykdyti 2005m. ir 2014 m. Neurologijos srityje užfiksuota 111 KT: daugiausia – 17 KT - atlikti 2008 metais, mažiausiai – vos 3 KT vykdyti 2005 metais. Reumatologijos srityje per visą laikotarpį užfiksuoti 105 KT: daugiausia - 18 KT - vykdyti 2010 m., mažiausiai – 3 KT atlikti 2004 m. Kardiologijos srityje užfiksuoti 98 KT: daugiausia – 15 KT atlikta 2007 m., kiek mažiau - 13 KT - vykdyti 2008 m., o po 10 KT - 2005m. ir 2011 m. Ir tik po 5 KT atlikta kardiologijos srityje 2006 m., 2010 m. ir 2015 m.

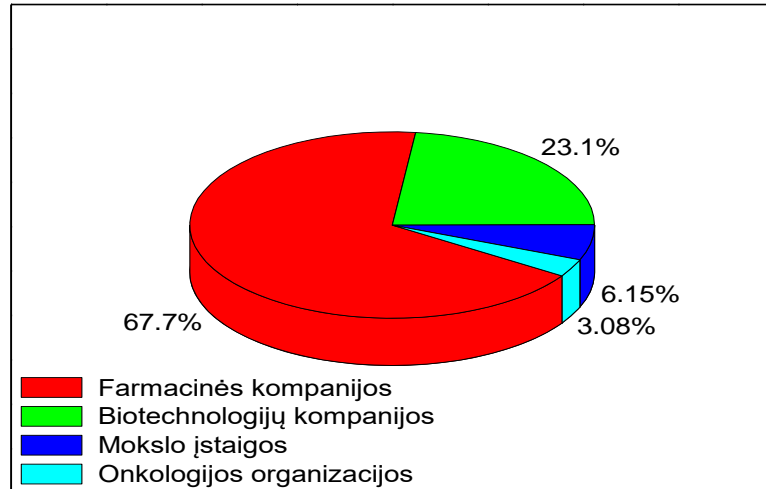
Mažiausiai klinikinių tyrimų terapijos terapijos, radiologijos ir odontologijos srityse. Verta pažymėti, kad per visą analizuojamą dvylikos metų laikotarpį buvo atliktas tik vienas klinikinis tyrimas radiologijos srityje (2004 m.) ir tik vienas klinikinis tyrimas odontologijos srityje (2015 m.) (18 pav.).

2.6 Klinikinių tyrimų pasiskirstymas pagal klinikinių tyrimų užsakovus

VVKT pateiktais duomenimis, klinikiniuose tyrimuose 2006-2015 m. dalyvavo 65 KT užsakovai (4 lentelė).

4 lentelė. VVKT duomenys apie daugiausiai klinikiniuose tyrimuose dalyvavusius KT užsakovus.

KT užsakovai	KT užsakovų skaičius, vnt.	KT tyrimų skaičius, vnt.	KT vykdymo centrų skaičius, vnt.
Farmacinės kompanijos	44	123	429
Biotechnologijų kompanijos	15	17	48
Mokslo įstaigos	4	4	5
Onkologijos organizacijos	2	2	2
Iš viso	65	146	484



19 pav. KT tyrimų pasiskirstymas pagal KT užsakovus (proc.)

Visu šiuo laikotarpiu pastebima, kad daugiausia KT atliko farmacinės kompanijos - net 44-ios; tai sudaro 67,7 % visų atliktų klinikinių tyrimų. Biotechnologijų kompanijos atliko 15 KT (23,1 %), mokslo įstaigos - 4 KT (6,15 %), o mažiausiai KT atliko 2 onkologijos organizacijos, kurios vykdė vos 3,08 % visų tyrimų. Analizuojant gautus duomenis, pastebima aiški tendencija, kad pagrindiniai KT užsakovai yra farmacinės kompanijos.

5 lentelė. VVKT duomenys apie KT dažniausiai dalyvaujančias farmacines kompanijas

Hoffmann - La Roche Ltd	31
GlaxoSmithKline	30
Novartis Pharma Services AG	23
Eisai Limited	23
Janssen - Cilag Internacional	20
AstraZeneca	20
MSD	19
Sanofi - Aventis	18
Amgen	17
Wyeth Research	12
Hexal AG	12
Pfizer	12
Boehringer Ingelheim Pharma	11
Servier	10
Piere Fabre Medicament	9
Dr. Falk Pharma GmbH	9

VVKT pateiktais statistiniais duomenimis, išanalizavome, kad pagrindinės KT užsakovės yra farmacinės kompanijos, todėl siekėme išsiaiškinti, kurios farmacinės kompanijos daugiausia dalyvauja atliekant klinikinius tyrimus. Vadovaudamosi VVKT statistinėmis duomenų analizėmis, nustatėme, kad daugiausiai KT dalyvauja didelės ir labai gerai visame pasaulyje žinomos farmacinės kompanijos, tokios kaip Hoffmann – La Roche Ltd, GlaxoSmithKline, Novartis Pharma Services AG, Eisai Limited, AstraZeneca, Janssen – Cilag Internacional, Hexal, Pfizer (5 lentelė).

IŠVADOS

1. Išanalizavę VVKT duomenų bazių statistines metines suvestines ir atlikę duomenų statistinį aprašomąjį tyrimą, nustatėme, kad 2004-2015 m. laikotarpiu buvo pateiktos 1 137 paraiškos KT atlikti. Iš viso buvo išduota 1 012 leidimų vykdyti klinikinius tyrimus 3 705 KT vykdymo centruose. Atlikti klinikinius tyrimus paraiškas teikė 589 užsakovai; leidimai nebuvo išduoti 59 pateiktoms paraiškoms, o 66 paraiškas atsiėmė patys KT užsakovai. Daugiausia paraiškų buvo pateikta atlikti III-os ir II-os fazių klinikinius tyrimus.

2. Remiantis gautais tyrimo rezultatais, įvertinome KT tendencijas pagal VVKT pateiktus duomenis apie 2006-2015 m. vykdytus klinikinius tyrimus:

2.1 Analizuojamu laikotarpiu daugiausia buvo atlikta III-os ir II-os fazės klinikinių tyrimų, kuriais siekiama nustatyti vaistinio preparato veikimą, vartojimo saugumą bei nepageidaujamus reiškinius ir teigiamą poveikį sveikatai.

2.2 Pagal KT dizainą, daugiausia buvo atlikta dvigubai aklų, placebo nekontroliuojamų, daugiacentrių klinikinių tyrimų. Dažniausiai klinikiniai tyrimai buvo vykdomi Lietuvos KT centruose, todėl galima teigti, kad tokios tendencijos išlieka todėl, kad Lietuva mažai dalyvauja tarptautiniuose klinikiniuose tyrimuose.

2.3 Įvertinus tiriamus vaistinius preparatus, suskirstytus pagal ATC klasifikaciją, nustatėme, kad dažniausiai KT buvo atliekami su antinavikiniais bei virškinimo traktą ir metabolizmą veikiančiais vaistais. Visame pasaulyje opiausia problema yra onkologinės ligos, tokios pačios tendencijos nustatytos ir atlikus tiriamąjį darbą.

2.4 Pagal klinikinių tyrimų vykdymo centrus nustatėme, kad valstybiniuose KT centruose buvo atlikta gerokai daugiau tyrimų nei privačiuosiuose. Taip pat daugiau KT atlikta ir stacionariuosiuose centruose – miesto ir rajoninėse ligoninėse.

2.5 Pagal medicinos mokslo sritis, daugiausia KT atlikta onkologijos, endokrinologijos, neurologijos, reumatologijos, kardiologijos srityse. Mažiausiai klinikinių tyrimų atlikta radiologijos ir odontologijos srityse. Nustatyta, kad KT daugiausia atliekama aktualiausiose medicinos mokslo srityse, kuriose ligų gydymui stengiamasi išrasti naujų vaistinių preparatų, siekiant pailginti gyvenimo trukmę bei kokybę.

2.6 Pagal KT užsakovus, nustatėme, kad daugiausia klinikiniuose tyrimuose dalyvavo farmacinės kompanijos, kurios yra didelės, įtakingos, gerai žinomos visame pasaulyje ir gali skirti pakankamai lėšų atlikti KT, nes tai yra labai brangus, ilgas ir sudėtingas procesas.

3. Pagal pateiktas paraiškas atlikti klinikinius tyrimus Lietuvoje 2004-2015 m. ženklus kitimo tendencijų nepastebėta. Visais metais vykdomi klinikiniai tyrimai yra pasiskirstę beveik tolygiai, o pateikiamos informacijos kiekis apie aprašomus vykstančius klinikinius tyrimus kasmet daugėja. Išsamiau vykstančių tyrimų tendencijas išanalizuoti neįmanoma, nes daugelio klinikinių tyrimų informacija yra konfidenciali.

LITERATŪRA

1. Seth W. Glickman, John G. McHutchison, Eric D. Peterson, Charles B. Cairns, Robert A. Harrington, Robert M. Califf and Kevin A. Schulman. Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research. *N Engl J Med* 2009; 360:816-823 February 19, 2009 DOI: 10.1056/NEJMs0803929,
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMs0803929#t=article>
2. Lietuvos Respublikos biomedicininų tyrimų etikos įstatymo Nr. VIII-1679 pakeitimo įstatymas. 2015 m. rugsėjo 17 d. Nr. XII-1938, Vilnius, <https://www.e-tar.lt/portal/legalAct.html?documentId=4af3eb40636e11e58e1ab2c84776483b>
3. Mahan V. L. Clinical Trial Phases. *International Journal of Clinical Medicine*. 2014 m. http://file.scirp.org/Html/5-2101019_52733.htm
4. Stevens E. Medicinal Chemistry The Modern Drug Discovery Process. Library of Congress Cataloging-in-Publication USA. 2014 m.
5. Magner, Lois N. A history of medicine. CRC Press. 1992m.
https://books.google.lt/books?hl=en&lr=&id=qtUzscI9_VIC&oi=fnd&pg=PR7&dq=ayurvedic+medicine+history&ots=hceS3kuZYw&sig=YkMieUIHHbeqCsMHPzRFdIELeaI&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
6. Bhatt, Arun. "Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind", *Perspectives in clinical research* 1.1 (2010): 6
<http://www.picronline.org/article.asp?issn=2229-3485;year=2010;volume=1;issue=1;spage=6;epage=10;aulast=Bhatt>
7. Di Maio D. "Thank You, Edward. Merci, Louis." *PLoS Pathog* 12.1 (2016): e1005320.
<http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1005320>
8. Ryan J. Huxtable and Stephan K. W. Schwarz. The Isolation of Morphine - First Principles in Science and Ethics. October 2001 vol. 1 no. 4 189-191.

<https://triggered.clockss.org/ServeContent?url=http://molinterv.aspetjournals.org%2Fcontent%2F1%2F4%2F189.full>)

9. Horwitz, Ralph I., Hayes-Conroy A. and Singer B.. Biology, Social Environment and Personalized Medicine. Psychotherapy and Psychosomatics. 86.1 (2016): 5-10.
<http://www.karger.com/Article/FullText/452134>

10. T. Greco¹, A. Zangrillo¹, G. Biondi-Zoccai, G. Landoni. Meta-analysis: pitfalls and hints. Department of Anesthesia and Intensive Care, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy; Heart, Lung and Vessels. 2013; 5(4): 219-225
<http://www.heartlungandvessels.org/allegati/numeri/hlv-05-219.pdf>

11. Wieland LS, Manheimer E, Berman B. Development and classification of an operational definition of complementary and alternative medicine for the Cochrane Collaboration. Jounals Alternative therapies in health and medicine. 2011;17(2):50-59
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3196853/>

12. Grigaliūnienė V. „, Mokslininkas Daumantas Matulis: apie vaistų kūrimo iššūkius ir galimybes žmonijai tapti nemirtinga!“ . Lietuvos gydytojo žurnalas, 2016 m., Nr. 9

13. Berlin, Jesse A.; Golub, Robert M.. Meta-analysis as Evidence: Building a Better Pyramid. JAMA/American Medical Association. 2014 m.
<http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1895230>

14. Melnyk, Bernadette Mazurek, Fineout-Overholt Ellen PhD, RN, FNAP, FAAN; Stillwell, Susan B. DNP, RN, CNE; Williamson, Kathleen M. PhD, RN. Evidence-Based Practice: Step by Step: The Seven Steps of Evidence-Based Practice. AJN, American Journal of Nursing: January 2010 - Volume 110 - Issue 1 - pp 51-53 doi: 10.1097/01.NAJ.0000366056.06605.d2
Feature Articles
http://journals.lww.com/ajnonline/Fulltext/2010/01000/Evidence_Based_Practice_Step_by_Step_The_Seven.30.aspx

15. J. Howick, I. Chalmers, P. Glasziou, T. Greenhalgh, C. Heneghan, A. Liberati, I. Moschetti, B. Phillips and H. Thornton, Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM), Levels of Evidence. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
16. Murad MH, Asi N, Alsawas M. et al. New evidence pyramid. Evidence-Based Medicine, 2016;21:125-127. <http://ebm.bmj.com/content/21/4/125>
17. Higgins J, Thompson S, Deeks J, Altman D. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ. 2009 05 05. <http://eprints.lincoln.ac.uk/1932/1/MetaAnalysisPaper.pdf>
18. Mann C. J, Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies, Emergency Medicine Journal 2003;20:54-60
<http://emj.bmj.com/content/20/1/54.full>
19. Colagiuri B., Participant expectancies in double-blind randomized placebo-controlled trials: potential limitations to trial validity, Sage journals, 2010 01 01. Volume: 7 issue: 3 page, 246-255. <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1740774510367916>
20. Lietuvos Respublikos Farmacijos Įstatymas, 2006 m. birželio 22 d. Nr. X-709, Vilnius. <https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.FF33B3BF23DD>
21. Lietuvos Respublikos Sveikatos Apsaugos Ministro Įsakymas „Dėl Leidimų atlikti klinikinius vaistinių preparatų tyrimus išdavimo, tyrimų atlikimo ir kontrolės tvarkos aprašo patvirtinimo“, 2006 m. gegužės 31 d. Nr. V-435. Vilnius
<https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.E90706044869>
22. S. Dunne, B. Shannon, C. Dunne and W. Cullen, A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, BMC Pharmacology and Toxicology, 2013 01 05, DOI: 10.1186/2050-6511-14-1
<https://bmcpharmacoltoxcol.biomedcentral.com/articles/10.1186/2050-6511-14-1>
23. Frank R., The Ongoing Regulation of Generic Drugs, The New England Journal of Medicine, 2007; 357, November 15, 2007DOI: 10.1056/.
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmp078193#t=article>

24. World Medical Association Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, JAMA. 2013;310(20):2191-2194

<http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1760318>

25. Lietuvos Respublikos Sveikatos Apsaugos Ministerijos Įsakymas Dėl Geros Klinikinės Praktikos taisyklių, 1998 06 12, Nr. 320, Vilnius.

<https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/TAR.EF5F8A32B830>

26. Europos parlamento ir tarybos reglamentas, EB, Nr. 1907/2006 12 18.

http://www.moellhausen.com/documents/DOWNLOAD/doc_reach/1_39620061230lt00010850.pdf

27. Europos parlamento ir tarybos direktyva „Dėl pacientų teisių į tarpvalstybines sveikatos priežiūros paslaugas įgyvendinimo“, 2011/24/ES, 2011 03 09

<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/LT/TXT/?uri=CELEX%3A32011L0024>

28. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie LR SAM. <http://www.vvkt.lt/lit/Klinikiniai-tyrimai/396>

29. Lietuvos bioetikos komitetas <http://bioetika.sam.lt/index.php?1137533174>

PRIEDAI

1. priedas. Leidimo forma atlikti klinikinio vaistinio preparato tyrimą.



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Nr.

LEIDIMAS ATLIKTI KLINIKINĮ VAISTINIO PREPARATO TYRIMĄ

Klinikinio tyrimo pavadinimas
Protokolo Nr. Data: Versija: EudraCT Nr.
Asmens informavimo forma ir informuoto asmens sutikimo forma: Data: Versija:
Pagrindinis tyrėjas:
Klinikinio tyrimo vieta (įstaigos pavadinimas): Adresas:

Viršininkas

2. priedas. Statistinių duomenų, gautų iš VVKT duomenų bazės, lentelės

2.1 lentelė. VVKT duomenys apie klinikinius tyrimus 2004–2015 m. Lietuvoje

KT paraiškos	2004 m.	2005 m.	2006 m.	2007 m.	2008 m.	2009 m.	2010 m.	2011 m.	2012 m.	2013 m.	2014 m.	2015 m.	Iš viso
Paraiškų skaičius	84	85	109	110	123	86	87	96	93	94	74	96	1137
Išduoti leidimai KT	80	79	97	98	105	72	76	89	75	88	61	92	1012
Neišduoti leidimai KT	4	6	6	7	6	7	6	4	3	3	3	4	59
Užsakovai atsiėmė paraiškas	0	0	6	5	12	7	5	3	15	3	10	0	66
KT užsakovų skaičius	43	50	50	58	63	42	38	42	52	51	49	51	589
KT centrų skaičius	297	315	375	354	361	280	278	278	301	342	233	291	3705

2.2 lentelė. VVKT duomenys apie pateiktas paraiškas atlikti KT pagal fazes 2004-2015 m.

Paraiškos pagal fazes	2004 m.	2005 m.	2006 m.	2007 m.	2008 m.	2009 m.	2010 m.	2011 m.	2012 m.	2013 m.	2014 m.	2015 m.	Iš viso
I KT fazė	2	0	2	1	1	0	0	3	7	4	0	0	20
I-II KT fazė	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	1	4
II KT fazė	19	20	25	33	31	20	15	14	25	14	8	18	242
II-II KT fazė	0	0	0	6	8	1	3	1	0	4	3	1	27
III KT fazė	55	59	73	68	75	63	69	72	56	69	58	71	788
III-IV KT fazė	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	2
IV KT fazė	8	6	9	1	8	2	0	5	3	3	4	5	54
Viso	84	85	109	110	123	86	87	96	93	94	74	96	1137

2.3 lentelė. VVKT duomenys apie gautas paraiškas pagal dalyvavusių pacientų skaičių 2004–2007 m.

Metai	2004 m.	2005 m.	2006 m.	2007 m.	Iš viso
Į KT įtraukti pacientai	5191	6896	5117	7734	24938

2.4 lentelė. VVKT duomenų bazėje pateikti duomenys apie vykdytus KT ir juose dalyvavusius KT centrus 2006-2015 m.

Duomenys apie KT	2006 m.	2007 m.	2008 m.	2009 m.	2010 m.	2011 m.	2012 m.	2013 m.	2014 m.	2015 m.	Iš viso
KT skaičius (vnt.)	1	1	2	2	4	12	10	16	32	66	146
KT centrų skaičius (vnt.)	3	1	7	4	12	41	46	36	117	217	484

2.5 lentelė. VVKT duomenys apie aprašytus KT dizaino tipus 2006–2015 m.

KT pagal dizaino tipus	KT skaičius, vnt.
Atviri klinikiniai tyrimai	38
Dvigubai koduoti klinikiniai tyrimai	59
Akli klinikiniai tyrimai	49
Iš viso	146
Placebu kontroliuojami KT	49
Placebu nekontroliuojami KT	97
Iš viso	146
Vienacentriai klinikiniai tyrimai	36
Daugiacentriai klinikiniai tyrimai	110
Iš viso	146
LT klinikiniai tyrimai	130
Tarptautiniai klinikiniai tyrimai	16
Iš viso	146

2.6 lentelė. VVKT duomenys apie aprašytus KT atlikimo centrus 2006-2015 m.

KT centrai	2006 m.	2007 m.	2008 m.	2009 m.	2010 m.	2011 m.	2012 m.	2013 m.	2014 m.	2015 m.	Iš viso
Universitetiniai centrai	2	1	6	3	7	17	15	23	53	105	232
Neuniversitetiniai centrai	1	0	1	1	5	24	31	13	64	112	252
Iš viso	3	1	7	4	12	41	46	36	117	217	484
Valstybiniai centrai	3	1	7	4	12	30	27	31	94	181	390
Privatūs centrai	0	0	0	0	0	11	19	5	23	36	94
Iš viso	3	1	7	4	12	41	46	36	117	217	484
Stacionariniai KT centrai	3	1	7	4	12	25	24	30	91	160	357
Ambulatorinių KT centrai	0	0	0	0	0	16	22	6	26	57	127
Iš viso	3	1	7	4	12	41	46	36	117	217	484

2.7 lentelė. Klinikinių tyrimų pasiskirstymas pagal KT vykdytojų medicinos mokslo sritis
2004–2015 m.

Metai	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Iš viso
Onkologija	18	14	21	16	11	10	11	13	9	6	8	11	148
Endokrinologija	8	7	9	10	13	19	8	12	15	9	7	11	128
Neurologija	7	3	14	13	17	10	8	7	8	8	6	10	111
Reumatologija	3	9	5	11	5	5	18	10	11	14	7	7	105
Kardiologija	6	10	5	15	13	6	5	10	6	11	6	5	98
Gasroenterologija	6	7	9	7	15	6	0	1	7	5	12	14	89
Psichiatrija	7	5	4	11	15	3	10	7	5	3	4	2	76
Pulmonologija	4	1	6	9	9	4	5	3	7	6	3	8	65
Chirurgija	7	5	8	6	3	3	7	4	7	7	2	1	60
Hematologija	1	4	1	0	2	1	3	9	1	10	6	5	43
Infektologija	6	2	5	2	3	4	3	4	0	2	6	4	41
Alergologija	2	11	4	4	4	2	2	0	3	1	1	1	35
Pediatrija	2	1	0	0	2	4	2	4	6	2	0	6	29
Nefrologija	0	3	0	2	3	5	3	6	1	2	3	0	28
Urologija	1	0	3	1	4	0	0	1	4	3	1	1	19
Dermatologija	1	0	2	0	1	1	0	3	1	3	1	5	18
Oftalmologija	0	0	1	0	2	3	1	2	0	2	0	3	14
Ginekologija	3	2	0	1	1	0	1	0	2	0	1	1	12
Terapija	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Radiologija	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Odontologija	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1