



УДК 615.2:615.038:006.86

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.3.13340>**ІСТОРИЧНИЙ АНАЛІЗ РОЗВИТКУ ТА СТАНОВЛЕННЯ НАЛЕЖНОЇ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ****Л. О. Гала***Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ**hala.liliia@gmail.com***ІНФОРМАЦІЯ**Надійшла до редакції / Received:
02.09.2022Після доопрацювання / Revised:
15.09.2022Прийнято до друку / Accepted:
16.09.2022**Ключові слова:**Належна клінічна практика;
клінічні випробування;
лікарські засоби;
історичний аналіз;
етичні принципи.**АНОТАЦІЯ****Мета роботи.** Визначити ключові етапи розвитку й становлення сучасної концепції Належної клінічної практики (Good Clinical Practice – GCP) в історичному аспекті.**Матеріали і методи.** У дослідженні було використано результати аналізу наукової та спеціальної літератури з питань історичного розвитку й посилення вимог до проведення клінічних випробувань, а також такі методи дослідження, як історичний, системний, аналітико-порівняльний, логічний аналіз та узагальнення.**Результати й обговорення.** На підставі вивчення історичної хронології розвитку GCP визначено п'ять етапів цього процесу:

I. VI ст. до н. е. – XI ст. – приділення уваги підтримці етичних принципів у ставленні лікаря до пацієнта, використання контрольної групи в харчовому експерименті та поява перших правил проведення випробування ліків.

II. XVI ст. – XIX ст. – проведення перших експериментів за участю людей, які є підґрунтям формування сучасних підходів до проведення клінічних досліджень.

III. Початок XX ст. – 40-ві рр. XX ст. – поступове формування та посилення вимог до ЛЗ, продуктів харчування та косметики стосовно маркування, складу, безпечності для використання та інформаційного супроводу.

IV. 40-ві рр. XX ст. – 80-ті рр. XX ст. – численні спроби нормативного врегулювання вимог до проведення клінічних випробувань (Нюрнберзький кодекс, Загальна декларація прав людини, Міжнародний пакт про громадянські та політичні права, Міжнародний пакт про економічні, соціальні та культурні права, Гельсінська декларація та інші).

V. 80-ті рр. XX ст. – дотепер – прийняття ВООЗ і Радою міжнародних організацій медичних наук єдиного міжнародного документа щодо проведення біомедичних досліджень із залученням людей. Уведення в дію у 1997 році Керівництва з GCP та подальше внесення змін і доповнень.

Висновки. Аналіз становлення вимог GCP свідчить, що відповідні історичні події та їхні наслідки призвели до розуміння необхідності контролю та регулювання процесу проведення клінічних досліджень. В основу керівних принципів GCP покладено ключові положення Гельсінської декларації та Нюрнберзького кодексу, тому вимоги GCP повною мірою стоять на захисті здоров'я та безпеки суб'єктів дослідження.

Вступ. Сучасній системі охорони здоров'я властиве активне застосування новітніх підходів до діагностики, лікування та проведення клінічних досліджень для підтвердження ефективності й безпеки лікарських засобів (ЛЗ) для пацієнтів. Зокрема, на сьогодні у світі постають актуальними клінічні випробування ЛЗ, спрямовані на подолання пандемії коронавірусної хвороби. Відповідно до офіційного визначення – клінічне випробування ЛЗ являє собою науково-дослідницьку діяльність у ході проведення будь-якого дослідження за участю людини, яка постає його суб'єктом. Призначення такого дослідження полягає у виявленні або підтвердженні клінічних, фармакокінетичних, фармакодинамічних чи інших ефектів, зокрема задля вивчення процесів усмоктування, розподілу, метаболізму й виведення одного або кількох ЛЗ, а також виявлення можливих побічних реакцій [1]. За результатами клінічних випробувань формується оцінка безпечності та/або ефективності ЛЗ. Під час проведення таких випробувань важливим є дотримання прав та збереження здоров'я людей, які беруть у ньому участь, тому клінічні дослідження попередньо мають бути науково обґрунтовані й детально описані у відповідному протоколі, що затверджується регуляторним органом та етичною комісією [2, 3]. Отже, клінічні дослідження необхідно проводити згідно з етичними принципами, вимогами належної клінічної практики та чинних нормативно-правових актів із даного питання.

Належна клінічна практика (Good Clinical Practice – GCP) – міжнародний стандарт забезпечення якості планування та організації проведення клінічних випробувань ЛЗ, їхнього документального оформлення і подання отриманих результатів. Дотримання зазначених правил гарантує суспільству вірогідність результатів клінічних випробувань, безпеку для суб'єктів цих випробувань, захищеність їхніх прав і збереження здоров'я згідно з основними принципами Гельсінської декларації [4]. Отже, питання належного проведення клінічних випробувань є соціально важливими для суспільства.

Історичні аспекти розвитку GCP досліджували як вітчизняні, так і закордонні науковці. Серед них – Гопко О. Ф. [5], В. О. Лебединець, О. В. Ткаченко, Ю. І. Губін [6], Bhatt A. [7], Nellhaus E. M., Davies T. H. [8], Tousley R. D. [9], Vijayanathan A., Nawawi O. [10] та інші. Проте формування принципів та вимог до клінічних випробувань не розглядалося з системно-історичного погляду задля виокремлення періодів розвитку.

Мета роботи – визначити ключові етапи розвитку й становлення сучасної концепції GCP в історичному аспекті.

Матеріали і методи. У дослідженні було використано результати аналізу наукової та спеціальної літератури з питань історичного розвитку й посилення вимог до проведення клінічних випробувань за участю

людей, а також такі методи дослідження, як історичний, системний, аналітико-порівняльний, логічний аналіз та узагальнення.

Результати й обговорення. За даними наукових джерел, еволюція проведення клінічних випробувань ЛЗ проходить тривалий час та спрямована на вирішення трьох ключових аспектів розвитку – наукового, етичного та нормативного. Становлення суспільства сприяло формуванню етичних відносин між лікарем і його пацієнтом. Так, ще в VI столітті до н. е. афінський законодавець Солон (640–558 рр. до н. е.) під впливом робіт своїх попередників (Лікурга зі Спарти, Залевка) розробив перший грецький кодекс законів, а саме Локрійський кодекс. Даний документ наголошував на необхідності соціального забезпечення та медичної допомоги для всіх жителів Афин, незалежно від їхнього статусу в суспільстві, тобто в охороні здоров'я набула важливості ідея соціальної політики. Для тих часів – це була інноваційна система охорони здоров'я.

У той час особливою повагою серед населення користувалися громадські лікарі, які обиралися на зборах населення згідно з їхньою кваліфікацією, етичними принципами та репутацією. Громадські лікарі отримували платню від держави та були зобов'язані безкоштовно відвідувати й лікувати бідних пацієнтів, а в окремих випадках навіть підтримували їх фінансово. Приватним лікарям, навпаки, громадяни платили за кожен візит, операцію чи лікування, їхня оплата становила одну драхму або визначалася на розсуд пацієнта. У свою чергу, Гіппократ (460–377 рр.) радив лікарям не встановлювати оплати наперед (до консультації), оскільки ця інформація може бути шкідливою для людини, особливо якщо вона страждає від серйозної хвороби та не має можливості заплатити. Отже, лікарі Стародавньої Греції вважали, що ефективність лікування пацієнтів напряму залежить від філантропії (любові, доброзичливого ставлення до людини), яка спричинена повагою з боку пацієнтів. Такі двонаправлені стосунки, засновані на довірі та гуманізмі, стали підґрунтям формування етичних теорій у медичній практиці [11].

Перший задокументований доказ проведення клінічного випробування являє собою харчовий експеримент, деталі якого було викладено в «Книзі Даниїла» зі Старого Завіту близько 500 р. до н. е., під час якого використовувалася контрольна група. Так, Даниїл і троє його братів упродовж 10 днів застосовували дієту тільки з бобових і води, порівняно з чоловіками, які дотримувалися так званої «царської дієти», тобто вживали лише м'ясо і пили вино. Виявилось, що вегетаріанці були більш ситі і здоровіші, ніж м'ясоїди.

Значно пізніше Авіценна (1025 р. н. е.) у своїй енциклопедичній праці «Канон медицини» надає цікавий опис правил випробування ЛЗ. Зокрема зазначається, що дослідження слід проводити у разі за-

хворювання пацієнта без ускладнень, необхідно вивчати час дії ЛЗ та відтворюваність ефекту одужання. Ці принципи нагадують сучасні підходи до проведення клінічних випробувань.

У 1537 році французький військовий хірург Амбруаз Паре випадково провів дослідження, яке зараз, зазвичай, вважають першим клінічним дослідженням ЛЗ. Під час служби він розробив новий нетрадиційний метод лікування поранень на полі бою, оскільки кипляча олія як засіб для проведення стандартного лікування закінчилася. Паре застосував суміш із скипидару, яєчного жовтка та трояндової олії для закриття солдатських ран та з'ясував, що їхні рани менше болять і загалом у кращому стані, ніж у солдат, яким зробили припікання гарячою олією. Тобто, метод Паре був ефективніший за стандартне лікування, а людство стикнулося з ідеєю щодо можливості покращення якості надання медичних послуг завдяки експериментам [7].

Двома століттями пізніше, у 1747 році шотландський морський хірург Джеймс Лінд розпочав дослідження цинги, оскільки ця хвороба щорічно вбивала тисячі британських моряків. Лінд Д. цілеспрямовано підготувався до свого експерименту, зокрема, провів систематизований перегляд матеріалів, що були вже раніше відомі стосовно лікування цинги, це дозволило йому ознайомитися з шістьма методами лікування. У своїй книзі «Трактат про цингу» (A Treatise of the Scurvy) Лінд Д. зазначає, що він доповнив свій безпосередній досвід оцінкою повідомлень про хворобу та звітами, що надсилалися йому членами Товариства військово-морської служби.

Порівняльне випробування Лінда Д. охоплювало 12 моряків, уражених цингою, які були розміщені разом, але при цьому відділені від решти екіпажу, та дотримувалися загальної дієти. Дослідження передбачало застосування таких методів лікування цинги, як вживання сидру, купоросного еліксиру, оцту, морської води, цитрусових та мускатного горіха. Тобто кожен із 12 хворих випробовував на собі різні варіанти лікування, по 2 особи – на кожен метод. Виявилося, що цитрусова дієта, яка складалася з двох апельсинів та одного лимона щодня упродовж шести днів, стала набагато ефективнішим засобом лікування порівняно з іншими п'ятьма відомими методами, а чоловіки, що отримували цитрусові, почали почувати себе достатньо добре, щоб повернутися до роботи.

За результатами експерименту доктор Лінд Д. писав, що, на його думку, окрім апельсинів, найкращі переваги має сидр, завдяки якому зменшувалася слабкість і поліпшувався стан ясен. Застосування купоросного еліксиру полегшувало лише стан ротової порожнини та не впливало на інші симптоми. У тих, хто приймав морську воду, оцет або мускатний горіх, помітних змін у стані здоров'я не спостерігалось. Проте, незважаючи на переконливі результати ви-

пробувань Лінда Д., цитрусові у складі британської військово-морської дієти з'явилися лише за п'ятдесят років через фінансові проблеми [12].

У 1865 році було опубліковано книгу французького фізіолога Клода Бернара «Вступ до вивчення експериментальної медицини». Це видання Бернарда К. кинуло виклик думкам медичних працівників та спонукало їх до того, аби активніше застосувати саме наукові принципи у відомих на той час стандартах лікування [8].

Важливий прорив в історії проведення клінічних досліджень ознаменувала поява плацебо. Так, у 1863 році Остін Флінт провів дослідження за участю хворих на ревматичну лихоманку та порівняв отримані результати активного лікування з плацебо. При цьому Флінт О. виявив, що різниця в природному перебігу захворювання відсутня. Це вказує на те, що симптоми, пов'язані з ревматичною лихоманкою, стихають природним шляхом протягом певного часу, а не в результаті традиційного медикаментозного лікування [8, 13].

Першою віхою у регулюванні якості ЛЗ у Сполучених Штатах Америки (США) став «Закон про чисті харчові продукти та ліки» («Pure Food and Drugs Act»), який було прийнято у 1906 році [14]. Головним чинником появи цього закону стали непередбачувані наслідки вживання споживачами шкідливих, а інколи, і смертельних ліків, які можна було купити будь-де. У більшості випадків склад ЛЗ залишався невідомим для споживачів. Як приклад слід згадати «Korr's Baby's Friend» (компанія С. Robert Korr Inc., York, PA). Цей засіб містив алкоголь, морфіну сульфат, антациди та вітрогінну речовину, а рекомендувався для немовлят і дітей раннього віку, які страждали спазмами кишечника та поганим травленням. «Dr King's Consumption Cure» (компанія Н. Е. Bucklen & Co., Chicago) являв собою суміш морфіну і хлороформу, а призначався для лікування застуди та всіх видів кашлю. «Dr Bull's Cough Syrup» (компанія А. С. Meyer & Co, Baltimore, MD) містив алкоголь, морфіну сульфат та рекомендувався для лікування кашлю у дітей. У той час реклама даного засобу містила фразу: «Діти ніколи не плачуть, коли вживають Dr Bull's Cough Syrup» [15, 16]. Прийняття вищевказаного Закону привело до змін в аспекті покращення захисту прав споживачів, а саме передбачалася обов'язковість правдивого маркування упаковки, а ще відповідності ЛЗ вимогам щодо міцності й чистоти, проте не було приділено увагу механізму усунення з ринку небезпечних наркотичних речовин у складі ліків та неефективних на практиці препаратів.

Значно пізніше, у 1938 році, було проголошено «Федеральний закон про продукти харчування, ліки та косметику» («Federal Food, Drug, and Cosmetic Act») [9], що мав більшу значущість для суспільства стосовно захисту прав споживачів порівняно із Законом 1906 року. Так, відповідно до Закону 1938 року

вимагалось, аби на етикетках харчових продуктів зазначалося використання в їхньому складі штучних барвників, ароматизаторів і хімічних консервантів, за винятком штучних барвників у маслі, сири та морозиви. Зміст етикеток на ЛЗ мав бути більш інформативним. Наприклад, якщо вміст інгредієнтів ЛЗ відрізнявся від оригіналу, то відмінності обов'язково мали зазначатися на етикетці. Препарати, що включали наркотичні або снодійні речовини, позначалися як такі, що викликають звикання. На етикетках ЛЗ вказувалися всі діючі речовини, а в деяких випадках і їхнє співвідношення. На етикетці ліків і косметики стала вказуватися вага нетто, що раніше стосувалося лише харчових продуктів. І на додаток, у США Управління по контролю якості харчових продуктів і ЛЗ (Food and Drug Administration, FDA) почало контролювати ще й письмові матеріали або ж маркування, що супроводжує продукт, зокрема таке маркування мало містити адекватні вказівки щодо використання ЛЗ, застереження щодо ймовірного неправильного використання та вказівку, чи ліки мають термін придатності [17, 18].

Новий етап становлення вимог GCP пов'язаний з судовими процесами Нюрнберзького військового трибуналу, у ході якого сформувався основні морально-етичні принципи проведення медичних експериментів на людях. Так, 19 серпня 1947 року було винесено вердикт суддів американського військового трибуналу по справі США проти особистого лікаря А. Гітлера Карла Брандта та 22 нацистських лікарів [19, 20]. Проте перш ніж оголосити рішення щодо кожного з підсудних, судді мали розібратися з таким складним питанням, як проведення нацистами медичних досліджень на людях. Однак деякі обвинувачені лікарі задля свого власного захисту стверджували, що їхні експерименти майже не відрізнялися від досліджень, що попередньо проводили американські чи німецькі фахівці. Крім того, з'ясувалося, що жодне міжнародне право не розрізняло законні та незаконні дослідження на людях. Цей аргумент стурбував американських докторів Айві Е. та Александера Л., які працювали з обвинуваченими під час судового процесу.

Напередодні, у квітні 1947 року, Александер Л. представив у Раду США з військових злочинів меморандум, у якому окреслив шість ключових принципів, що визначають законність проведення досліджень на людях. Пізніше, у вироку нацистським лікарям від 19 серпня 1947 року майже всі пункти, запропоновані доктором Александером Л., було враховано в розділі під назвою «Допустимі медичні дослідження» та збільшено їхню кількість до десяти. Згодом ці десять пунктів стали відомі як «Нюрнберзький кодекс» [21], у якому ключовим є наступне: абсолютно необхідною умовою проведення експерименту на людині є її добровільна згода; експеримент має приносити суспільству продуктивні результати, які недосяжні іншими

методами дослідження; жоден експеримент не повинен проводитись у разі, якщо наслідком може бути смерть або інвалідизація випробуваного, також слід уникати зайвих фізичних і психічних страждань; у ході проведення експерименту як випробуваний, так і відповідальний дослідник повинні мати можливість зупинити його, якщо фізичний чи психічний стан пацієнта унеможливує продовження експерименту або є підстави вважати, що продовження може призвести до поранення, інвалідності або смерті випробуваного.

Роком пізніше, 10 грудня 1948 року, Генеральною Асамблеєю Організації Об'єднаних Націй (ООН), зважаючи на досвід та прояви жорстокості під час Другої світової війни, було прийнято Загальну декларацію прав людини [22], що стала основою міжнародних стандартів із питань права та, у свою чергу, підкреслила важливість людського фактора і захисту основних прав особистості при проведенні будь-яких експериментів. Ця Декларація проголошує, що «всі люди народжуються вільними і рівними у своїй гідності та правах», визнаючи, що «ніхто не повинен піддаватися тортурам...» Хоча Загальна декларація прав людини не мала обов'язкової сили, все ж вона заклала основу для прийняття у 1976 році Міжнародного пакту про громадянські та політичні права та Міжнародного пакту про економічні, соціальні та культурні права [23]. У зазначених документах подальшого розвитку набули права, раніше закріплені в Декларації 1948 року, а самі Міжнародні пакти мали юридично обов'язкову силу для країн, які їх ратифікували.

У 1962 році світ знову був шокований появою повідомлень про серйозні деформації кінцівок плоду, що були пов'язані з використанням у Європі майбутніми матерями препарату талідомід. Цю реакцію на даний ЛЗ було виявлено лише після того, як народилося понад 10 000 немовлят у більш ніж 20 країнах світу. У відповідь на це Конгресом США були прийняті поправки Кефовеера-Харріса (Kefauver-Harris Amendments) до «Федерального закону про продукти харчування, ліки та косметики» (1938), які вимагали від FDA оцінювати всі нові ліки на предмет безпеки та ефективності [24, 25].

У 1964 році Всесвітньою медичною асоціацією було представлено Гельсінську декларацію «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» як керівництво з питань етики для лікарів та інших учасників зазначеного процесу. Цей документ став фундаментом етичних принципів, що лежать в основі керівних принципів, затверджених Міжнародною конференцією з гармонізації технічних вимог до реєстрації фармацевтичних продуктів для людини (International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – ICH) ICH GCP, які ми маємо на сьогодні. Гельсінська декларація зосереджена на захисті прав людини під час проведення клінічних досліджень, і це чітко про-

сліджується в її змісті. Так, обов'язком лікаря окреслено підтримку й охорону здоров'я, дотримання конфіденційності особистої інформації й прав пацієнтів на самовизначення у цілому, і зокрема тих, котрі залучені до медичних досліджень. А будь-яке медичне випробування повинно ґрунтуватися на етичних стандартах та постійно оцінюватися з погляду безпеки й ефективності [10, 26, 27].

У вищезгаданому Міжнародному пакті про громадянські та політичні права стаття 7 передбачає, що «ніхто не може бути підданий без його вільної згоди медичним або науковим експериментам». Аналізуючи історію розробки цієї статті, можна чітко визначити, що вона стала результатом широкого консенсусу учасників щодо прямого включення до змісту документу заборони як відповіді на звірства, що були скоєні в концтаборах під час Другої світової війни [28, 29]. Пізніше, у 1992 році, Комітет ООН з прав людини деталізував коментар до статті 7, зокрема у ньому йшлося, що недостатньо заборонити жорстоке поводження з людьми, важливо кожній країні вжити заходів для запобігання таким проявам. Крім того, зазначалося, що заборона у статті 7 стосується не лише дій, які завдають фізичного болю, але й таких, що призводять до психічних страждань жертви. Заборона також поширювалася на тілесні покарання як наслідок виховного чи дисциплінарного заходу [30].

З іншого боку, стаття 12 Міжнародного пакту про економічні, соціальні та культурні права закликає країни-учасниці вжити заходів для запобігання, лікування та контролю епідемічних, ендемічних, професійних й інших захворювань задля досягнення повної реалізації найвищого рівня фізичного та психічного здоров'я [31]. У п. 36 Загального коментаря № 14 Комітету ООН з прав людини (2000) до вказаної вище статті зазначається, що право людини на найвищий досяжний рівень здоров'я зобов'язує держави-учасниці серед іншого сприяти медичним дослідженням і медико-санітарній освіті населення [32]. Однак це зобов'язання не безмежне, оскільки право на здоров'я тісно пов'язане та залежить від реалізації інших прав людини, як відмічається в п. 8 Загального коментаря № 14 Комітету ООН з прав людини до статті 12 Міжнародного пакту про економічні, соціальні та культурні права. Зокрема, це «...право контролювати своє здоров'я та тіло, включаючи сексуальну та репродуктивну свободу, а також право бути вільним від втручання, наприклад, право не піддаватися катуванням, примусовому лікуванню та експериментам» [32].

Надалі слід повернутися до 1979 року, у якому Національною комісією з питань захисту прав людей, які є суб'єктами під час проведення біомедичних та поведінкових досліджень (США), був виданий Звіт Бельмонта, що узагальнив етичні принципи та рекомендації щодо досліджень із залученням людей та став важливою віхою у формуванні настанов ICH

GCP [33]. Цій події передувало дослідження з метою виявлення природного перебігу сифілісу, яке розпочалося в 1932 році Службою громадського здоров'я США у співпраці з Інститутом Таскігі. На першому етапі участь у дослідженні взяли 600 темношкірих чоловіків без оформлення інформованої згоди, з них – 399 з сифілісом, а інші – здорові. Зі слів дослідників, чоловіків лікували від «поганої крові» – місцевого терміну, що використовується для опису кількох захворювань, зокрема сифілісу, анемії та втоми. В обмін на участь у дослідженні пацієнти отримували безкоштовне медичне обстеження, харчування та страхування на випадок поховання. Не зважаючи на те, що з 1943 року препаратом вибору для лікування сифілісу став пеніцилін, учасникам дослідження даний варіант не пропонувався.

У 1972 році інформаційне агентство «Associated Press» опублікувало інформацію про дослідження сифілісу Службою громадського здоров'я США у Таскігі. Надалі спеціальна консультативна група, призначена для перегляду результатів, дійшла висновку, що дослідження було «етично невиправданим», тобто «результати були непропорційно мізерними порівняно з відомими ризиками для залучених людей». У жовтні 1972 року комісія порадила припинити дане дослідження, а через місяць було оголошено про його закінчення. У березні 1973 року комісія також рекомендувала Департаменту охорони здоров'я, освіти та соціального забезпечення та Службі громадського здоров'я США надати всю необхідну медичну допомогу тим, хто вижив під час дослідження. Було створено Програму допомоги здоров'ю Таскігі, відповідно до якої учасники дослідження, їхні дружини, вдови та діти отримували медичні пільги та медичні виплати. Пізніше в 1973 році було подано колективний позов від імені учасників дослідження та їхніх сімей, у результаті якого в 1974 році було досягнуто позасудового врегулювання на суму 10 мільйонів доларів [34].

Звіт Бельмонта «Етичні принципи та настанови щодо захисту суб'єктів досліджень», виданий як наслідок вище описаних та подібних подій у процесі проведення клінічних досліджень, містив такі принципи:

1. Повага до людей: цей принцип визнає гідність і свободу кожної людини. Це вимагає отримання інформованої згоди суб'єктів дослідження (або їх законно уповноважених представників).

2. Благодійність: цей принцип вимагає, щоб дослідники максимізували користь і мінімізували шкоду, пов'язану з дослідженням. Ризики мають бути зрозумілими у світлі очікуваних переваг.

3. Справедливість: цей принцип вимагає справедливого відбору, найму та справедливого ставлення до суб'єктів дослідження [33].

У 1982 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) і Рада міжнародних організацій медичних

наук (CIOMS) видали документ під назвою «Міжнародні рекомендації щодо біомедичних досліджень із залученням людей». Цей документ був рекомендований для країн, що розвиваються, аби допомогти їм застосовувати принципи Гельсінської декларації та Нюрнберзького кодексу [35]. Згодом у світі багато організацій і комітетів з охорони здоров'я видали різні документи та керівні принципи з того самого питання, тому було прийнято рішення об'єднати всі ці ключові принципи в одне універсальне керівництво для використання всіма державами. 17 липня 1996 року з метою подолання неузгодженості GCP у різних країнах ICH було затверджено «Рекомендації: Тематичне (Е6) Керівництво з Належної клінічної практики». Цю настанову було введено в дію 17 січня 1997 року. Учасниками цієї настанови були представники органів влади та фармацевтичних компаній Європейського Союзу, Японії та США, а також Австралії, Канади, країни Північної Європи та ВООЗ [3, 36].

В Україні питання проведення клінічних випробувань ЛЗ вперше було регламентовано статтею 7 Закону України «Про лікарські засоби» (№ 124/96-ВР від 4.04.1996 року). Надалі на виконання «Плану заходів щодо поетапного впровадження в Україні вимог директив Європейського Союзу, санітарних, екологічних, ветеринарних, фітосанітарних норм, міжнародних і європейських стандартів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 19.03.1997 року № 244, вводиться в дію Настанова 42-7.0:2005 «Лікарські засоби. Належна клінічна практика» (наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.07.2005 року № 373), в основу якої покладено принципи ICH GCP [37, 38].

Таким чином, на нашу думку, за результатами проведеного історичного аналізу можна виділити 5 основних етапів становлення концепції GCP у світі (табл.).

Таблиця

Етапи формування Належної клінічної практики

Часовий інтервал	Стисла характеристика етапу
I етап VI ст. до н. е. – XI ст.	Приділення уваги підтримці етичних принципів у ставленні лікаря до пацієнта, використання контрольної групи в харчовому експерименті та поява перших правил проведення випробування ліків
II етап XVI ст. – XIX ст.	Проведення перших експериментів за участю людей, які є підґрунтям формування сучасних підходів до проведення клінічних досліджень
III етап початок XX ст. – 40-ві рр. XX ст.	Поступове формування та посилення вимог до ЛЗ, продуктів харчування та косметики стосовно маркування, складу, безпечності для використання та інформаційного супроводу
IV етап 40-ві рр. XX ст. – 80-ті рр. XX ст.	Численні спроби нормативного врегулювання вимог до проведення клінічних випробувань (Нюрнберзький кодекс, Загальна декларація прав людини, Міжнародний пакт про громадянські та політичні права, Міжнародний пакт про економічні, соціальні та культурні права, Гельсінська декларація та інші)
V етап 80-ті рр. XX ст. – дотепер	Прийняття ВООЗ і Радою міжнародних організацій медичних наук єдиного міжнародного документа щодо проведення біомедичних досліджень із залученням людей. Уведення в дію у 1997 році Керівництва з GCP та подальше внесення змін і доповнень

Висновки. Аналіз становлення вимог GCP свідчить, що відповідні історичні події та їхні наслідки призвели до розуміння необхідності контролю та регулювання процесу проведення клінічних досліджень. В основу керівних принципів GCP покладено ключові положення Гельсінської декларації та Нюрн-

берзького кодексу, тому вимоги GCP повною мірою стоять на захисті здоров'я та безпеки суб'єктів дослідження.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

HISTORICAL ANALYSIS OF GOOD CLINICAL PRACTICE DEVELOPMENT AND ESTABLISHMENT

L. O. Hala

Bohomolets National Medical University, Kyiv
hala.liliia@gmail.com

The aim of the work. To determine the historical aspect of Good Clinical Practice (GCP) key stages of development and establishment.

Materials and Methods. In the research the results of the analysis of scientific and special literature of historical development and strengthening of requirements for clinical trials, as well as such research methods as historical, systematic, analytic-comparative, logical analysis and generalization were used.

Results and Discussion. Based on the study of the historical chronology of GCP development, five stages of this process have been identified:

I. VI cent. BC – XI cent. – attention to the maintenance of ethical principles in the relationship between the doctor and patient, use of control group in a food experiment, and the emergence of first rules for drug testing;

II. XVI cent. – XIX cent. – first experiments with humans' participation, which are the basis for the modern approaches to clinical research;

III. beginning of XX cent. – 40s of the XX cent. – gradual formation and strengthening of the requirements for pharmaceuticals, food products and cosmetics, regarding labeling, compounds, safety and informational support;

IV. 40s of the XX cent. – 80s of the XX cent. – numerous attempts to regulate the requirements of clinical trials (Nuremberg Code, Universal Declaration of Human Rights, International Covenant on Civil and Political Rights, International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights, Declaration of Helsinki and others);

V. 80s of the XX cent. – today – adoption by WHO and the Council of International Organizations of Medical Sciences the single international document on the conduction of biomedical research involving humans. Implementation of the GCP Guidelines in 1997 with subsequent amendments and editions.

Conclusions. The analysis of GCP requirements development, shows that the relevant historical events and their consequences led to the understanding of the need to control and regulate the process of clinical trials. The GCP guidelines are based on the key provisions of the Declaration of Helsinki and the Nuremberg Code, thus the GCP requirements fully protect the health and safety of the subjects, participating in clinical trials.

Key words: Good clinical practice; clinical trials; medicines; historical analysis; ethical principles.

Перелік бібліографічних посилань

1. Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики : наказ МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text>
2. E6(R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6(R1), Guidance document, FDA, 2018. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e6r2-good-clinical-practice-integrated-addendum-ich-e6r1>
3. Guideline for good clinical practice E6(R2) Step 5, EMA, 2016. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf
4. Настанова «Лікарські засоби. Належна клінічна практика. СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008»: наказ МОЗ України від 16.02.2009 р. № 95. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0095282-09#n3534>
5. Гопко О. Ф. Належна клінічна практика в діяльності лікаря-клініциста. ВІСНИК ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». 2011. Т. 11. № 3. С. 92–95.
6. Належні практики у фармації : навч. посіб. / В. О. Лебединець, О. В. Ткаченко, Ю. І. Губін та ін. Харків, 2017. 296 с.
7. Bhatt A. Evolution of Clinical Research: A History Before and Beyond James Lind. *Perspectives in Clinical Research*. 2010. No. (1). P. 6–10.
8. Nellhaus E. M., Davies T. H. Evolution of clinical trials throughout history. *Marshall Journal of Medicine*. 2017. Vol. 3. No. 1. DOI: <http://dx.doi.org/10.18590/mjm.2017.vol3.iss1.9>
9. Tousley R. D. The Federal Food, Drug, and Cosmetic Act of 1938. *Journal of Marketing*. 1941. Vol. 5. No. 3. P. 259–269. <https://doi.org/10.1177/002224294100500312>
10. Vijayanathan A., Nawawi O. The importance of Good Clinical Practice guidelines and its role in clinical trials. *Biomedical Imaging and Intervention Journal*. 2008. Vol. 4. No. 1. DOI:10.2349/bij.4.1.e5
11. Healthcare policy in Ancient Greece: Insights from the Golden Age of Athens (5th century BC) may be useful for medical care in the 21st century. M. Karamanou, G. Tsoucalas, T. G. Papaioannou, P. Sfikakis. *European Heart Journal*. 2019. Vol. 40. No. 5. P. 411–412. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy868>
12. Tröhler U. Lind and Scurvy: 1747 to 1795. *Journal of*

- the Royal Society of Medicine*. 2005. Vol. 98. No. 11. P. 519–522. DOI:10.1177/014107680509801120
13. Kaptchuk T. A brief history of the evolution of methods to control observer biases in tests of treatments. 2011. URL: <https://www.jameslindlibrary.org/articles/a-brief-history-of-the-evolution-of-methods-to-control-of-observer-biases-in-tests-of-treatments/>
 14. Barkan I. D. Industry invites regulation: the passage of the Pure Food and Drug Act of 1906. *American Journal of Public Health*. 1985. Vol. 75. No. 1. P. 18–26. DOI: 10.2105/ajph.75.1.18
 15. Dr. Bull's Cough Syrup. URL: <https://www.ancientfaces.com/photo/dr-bull-s-cough-syrup/1304229>
 16. San Jose Mercury-news, Volume LXII, Number 115, 23 October 1902 (Center for Bibliographical Studies and Research). URL: <https://cdnc.ucr.edu/?a=d&d=SJMN19021023.2.10&e=-----en--20--1--txt-txIN-----1>
 17. 80 Years of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. 2018. URL: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-history-exhibits/80-years-federal-food-drug-and-cosmetic-act>
 18. Act of June 25, 1938 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act), Public Law 75-717, 52 STAT 1040, which prohibited the movement in interstate commerce of adulterated and misbranded food, drugs, devices, and cosmetics. URL: <https://catalog.archives.gov/id/299847>
 19. Quin J. Ministering to the Fatherland. *British Medical Journal*. 2007 Aug 4. Vol. 335 (7613). P. 261. DOI: 10.1136/bmj.39293.645417.68
 20. Lifton R. J. The Nazi doctors: medical killing and the psychology of genocide. 1986. New York: Basic Books. 561 p. URL: <https://archive.org/details/nazidoctors-medic000lift/page/n5/mode/2up>
 21. United States Holocaust Memorial Museum. Nuremberg Code. URL: <https://www.ushmm.org/information/exhibitions/online-exhibitions/special-focus/doctors-trial/nuremberg-code>
 22. United Nations. Universal Declaration of Human Rights. URL: <https://www.un.org/en/about-us/universal-declaration-of-human-rights>
 23. Morsink J. The Universal Declaration of Human Rights: Origins, Drafting, and Intent. Philadelphia, PA: University of Pennsylvania Press, 1999. 396 p. URL: [https://www.scrip.org/\(S\(lz5mqp453edsnp55rrgct55\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1052642](https://www.scrip.org/(S(lz5mqp453edsnp55rrgct55))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1052642)
 24. Greene J. A., Podolsky S. H. Reform, Regulation, and Pharmaceuticals – The Kefauver–Harris Amendments at 50. *New England Journal Medicine*. 2012. No. 367(16). P. 1481–1483. DOI: 10.1056/NEJMp1210007
 25. Peltzman S. An Evaluation of Consumer Protection Legislation: The 1962 Drug Amendments. *Journal of Political Economy*. 1973. Vol. 81. No. 5. P. 1049–1091.
 26. World Medical Association. Declaration of Helsinki – ethical principles for medical research involving human subjects. URL: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
 27. Goodyear M. D. E., Krleza-Jeric K., Lemmens T. The Declaration of Helsinki. *British Medical Journal*. 2007. No. 335 (7621). P. 624–625. DOI:10.1136/bmj.39339.610000.BE
 28. UN Human Rights Committee. International Covenant on Civil and Political Rights. 1966. Art. 7. URL: <https://www.ohchr.org/en/instruments-mechanisms/instruments/international-covenant-civil-and-political-rights>
 29. UN Human Rights Committee. Background to the International Covenant on Civil and Political Rights and Optional Protocols. URL: <https://www.ohchr.org/en/treaty-bodies/ccpr/background-international-covenant-civil-and-political-rights-and-optional-protocols>
 30. UN Human Rights Committee. General Comment No. 20: Prohibition of torture or other cruel, inhuman or degrading treatment or punishment (article 7), 1992. URL: <https://www.ohchr.org/en/resources/educators/human-rights-education-training/general-comment-no-20-prohibition-torture-or-other-cruel-inhuman-or-degrading-treatment-or>
 31. UN Human Rights Committee. International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights. 1966. URL: <https://www.ohchr.org/en/instruments-mechanisms/instruments/international-covenant-economic-social-and-cultural-rights>
 32. UN. General Comment No. 14: The right to the highest attainable standard of health (article 12 of the International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights), 2000. URL: <https://docstore.ohchr.org/SelfServices/FilesHandler.ashx?enc=4slQ6QSmIBEDzFEovLCuW1AVC1NkPsgUedPIF1vFPMJ2c7ey6PAz2qaojTzDJmC0y%2B9t%2BsAtGDNzdEqA6SuP2r0w%2F6sVBGTpvTSCbiOr4XVFTqhQY65auTFbQRPWNDxL>
 33. The Belmont Report. Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. 1979. URL: https://www.hhs.gov/ohrp/sites/default/files/the-belmont-report-508c_FINAL.pdf
 34. Centers for Disease Control and Prevention. The U.S. Public Health Service Syphilis Study at Tuskegee. URL: <https://www.cdc.gov/tuskegee/timeline.htm>
 35. CIOMS – A nongovernmental organization in official relations with WHO. *WHO Drug Information*. 2015. Vol. 29. No. 4. P. 435–439. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331048/DI294-435-439-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 36. Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95). London, European Medicines Agency. 2002. URL: <https://www.imim.cat/media/upload/arxius/emea.pdf>
 37. Законодавство України. URL: <https://zakon.rada.gov.ua>
 38. Лікарські засоби. Належна клінічна практика: Настанова 42-7.0:2005 / Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. вид. Київ, 2009. 38 с.

References

1. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated September 23, 2009, No. 690 "On the approval of the Procedure for conducting clinical trials of medicines and the examination of clinical trial materials and the Standard Regulation on ethics commissions". Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text>. Ukrainian.
2. E6(R2) Good Clinical Practice: Integrated Addendum to ICH E6(R1), Guidance document, FDA, 2018. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e6r2-good-clinical-practice-integrated-addendum-ich-e6r1>
3. Guideline for good clinical practice E6(R2) Step 5, EMA, 2016. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf
4. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated February 16, 2009, No. 95 "Guideline "Medicines. Good clinical practice. ST-N of the Ministry of Health of Ukraine 42-7.0:2008". Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0095282-09#n3534>. Ukrainian.
5. Gopko OF. Appropriate clinical practice in clinician's activity. Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy. 2011;11(3): 92-5. Ukrainian.
6. Lebedynets VO, Tkachenko OV, Gubin Yul, Zborovska TV, Romelashvili OS, et al. Good practices in pharmacy [Належні практики у фармації]: teaching manual / Kharkiv, 2017. Ukrainian.
7. Bhatt A. Evolution of Clinical Research: A History Before and Beyond James Lind. *Perspect Clin Res*. 2010;1(1): 6-10.
8. Nellhaus EM, Davies TH. Evolution of clinical trials throughout history. *Marshall Journal of Medicine*. 2017;3(1). DOI: <http://dx.doi.org/10.18590/mjm.2017.vol3.iss1.9>
9. Tousley RD. The Federal Food, Drug, and Cosmetic Act of 1938. *Journal of Marketing*. 1941;5(3):259-69. <https://doi.org/10.1177/002224294100500312>
10. Vijayanathan A, Nawawi O. The importance of Good Clinical Practice guidelines and its role in clinical trials. *Biomed Imaging Interv J*. 2008;4(1). DOI:10.2349/bij.4.1.e5
11. Karamanou M, Tsoucalas G, Papaioannou TG, Sfika-kis P. Healthcare policy in Ancient Greece: Insights from the Golden Age of Athens (5th century BC) may be useful for medical care in the 21st century. *European Heart Journal*. 2019;40(5): 411-12. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy868>
12. Tröhler U. Lind and Scurvy: 1747 to 1795. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2005;98(11): 519-22. DOI:10.1177/014107680509801120
13. Kaptchuk T. A brief history of the evolution of methods to control observer biases in tests of treatments. 2011. Available from: <https://www.jameslindlibrary.org/articles/a-brief-history-of-the-evolution-of-methods-to-control-of-observer-biases-in-tests-of-treatments/>
14. Barkan ID. Industry invites regulation: the passage of the Pure Food and Drug Act of 1906. *Am J Public Health*. 1985;75(1): 18-26. DOI:10.2105/ajph.75.1.18
15. Dr. Bull's Cough Syrup. Available from: <https://www.ancientfaces.com/photo/dr-bull-s-cough-syrup/1304229>
16. San Jose Mercury-news, Volume LXII, Number 115, 23 October 1902 (Center for Bibliographical Studies and Research). Available from: <https://cdnc.ucr.edu/?a=d&d=SJMN19021023.2.10&e=-----en--20--1--txt-txIN-----1>
17. 80 Years of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. 2018. Available from: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-history-exhibits/80-years-federal-food-drug-and-cosmetic-act>
18. Act of June 25, 1938 (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act), Public Law 75-717, 52 STAT 1040, which prohibited the movement in interstate commerce of adulterated and misbranded food, drugs, devices, and cosmetics. Available from: <https://catalog.archives.gov/id/299847>
19. Quin J. Ministering to the Fatherland. *BMJ*. 2007;335(7613): 261. DOI:10.1136/bmj.39293.645417.68
20. Lifton RJ. The Nazi doctors: medical killing and the psychology of genocide. 1986. New York: Basic Books. 561 p. Available from: <https://archive.org/details/nazi-doctorsmedic0000lift/page/n5/mode/2up>
21. United States Holocaust Memorial Museum. Nuremberg Code. Available from: <https://www.ushmm.org/information/exhibitions/online-exhibitions/special-focus/doctors-trial/nuremberg-code>
22. United Nations. Universal Declaration of Human Rights. Available from: <https://www.un.org/en/about-us/universal-declaration-of-human-rights>
23. Morsink J. The Universal Declaration of Human Rights: Origins, Drafting, and Intent. Philadelphia, PA: University of Pennsylvania Press, 1999. 396 p. Available from: [https://www.scirp.org/\(S\(lz5mqp453edsnp55rrgjt55\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferencelD=1052642](https://www.scirp.org/(S(lz5mqp453edsnp55rrgjt55))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferencelD=1052642)
24. Greene JA, Podolsky SH. Reform, Regulation, and Pharmaceuticals – The Kefauver–Harris Amendments at 50. *New England Journal Medicine*. 2012;367(16): 1481-83. DOI:10.1056/NEJMp1210007
25. Peltzman S. An Evaluation of Consumer Protection Legislation: The 1962 Drug Amendments. *Journal of Political Economy*. 1973;81(5): 1049-91.
26. World Medical Association. Declaration of Helsinki – ethical principles for medical research involving human subjects. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
27. Goodyear MDE, Krleza-Jeric K, Lemmens T. The Declaration of Helsinki. *BMJ*. 2007;335(7621): 624-25. DOI:10.1136/bmj.39339.610000.BE
28. UN Human Rights Committee. International Covenant on Civil and Political Rights. 1966. Art. 7. Available from: <https://www.ohchr.org/en/instruments-mechanisms/instruments/international-covenant-civil-and-political-rights>
29. UN Human Rights Committee. Background to the International Covenant on Civil and Political Rights and Op-

- tional Protocols. Available from: <https://www.ohchr.org/en/treaty-bodies/ccpr/background-international-covenant-civil-and-political-rights-and-optional-protocols>
30. UN Human Rights Committee. General Comment No. 20: Prohibition of torture or other cruel, inhuman or degrading treatment or punishment (article 7), 1992. Available from: <https://www.ohchr.org/en/resources/educators/human-rights-education-training/general-comment-no-20-prohibition-torture-or-other-cruel-inhuman-or-degrading-treatment-or>
 31. UN Human Rights Committee. International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights. 1966. Available from: <https://www.ohchr.org/en/instruments-mechanisms/instruments/international-covenant-economic-social-and-cultural-rights>
 32. UN. General Comment No. 14: The right to the highest attainable standard of health (article 12 of the International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights), 2000. Available from: <https://docstore.ohchr.org/SelfServices/FilesHandler.ashx?enc=4slQ6QSmlBEDzFEovLCuW1AVC1NkPsgUedPIF1vfPMJ2c7ey6PAz2qaojTzDJmC0y%2B9t%2BsAtGDNzdEqA6SuP2r0w%2F6sVBGTpvTSCbiOr4XVFTqhQY65auTFbQRPWNDxL>
 33. The Belmont Report. Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. 1979. Available from: https://www.hhs.gov/ohrp/sites/default/files/the-belmont-report-508c_FINAL.pdf
 34. Centers for Disease Control and Prevention. The U.S. Public Health Service Syphilis Study at Tuskegee. Available from: <https://www.cdc.gov/tuskegee/timeline.htm>
 35. CIOMS – A nongovernmental organization in official relations with WHO. WHO Drug Information. 2015;29(4): 435–39. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331048/DI294-435-439-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 36. Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95). London, European Medicines Agency. 2002. Available from: <https://www.imim.cat/media/upload/arxius/emea.pdf>
 37. Ukrainian legislation. Available from: [https:// zakon.rada.gov.ua](https://zakon.rada.gov.ua). Ukrainian.
 38. Medicines. Good clinical practice: Guideline 42-7.0:2005 / Ministry of Health of Ukraine. Official pub. Kyiv, 2009. Ukrainian.

Відомості про авторів

Гала Л. О. – д. фармацевт. наук, доцент, професор кафедри організації та економіки фармації, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна. E-mail: hala.lilia@gmail.com, ORCID 0000-0002-0086-2706.

Information about the author

Hala L. O. – DSc (Pharmacy), Associate Professor, Professor of the Department of Organization and Economics of Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine. E-mail: hala.lilia@gmail.com, ORCID 0000-0002-0086-2706.