

ДО ПИТАННЯ ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ВЕТЕРИНАРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

І. Я. Коцюмбас, О. Г. Малик, М. І. Жила, Ю. М. Косенко

Державний науково-дослідний контрольний інститут
ветеринарних препаратів та кормових добавок

У статті описуються етапи клінічних випробувань ветеринарних лікарських засобів з урахуванням досвіду світової практики, національних вимог законодавства України, що базуються на принципах Належної Клінічної Практики (GCP). Подаються схеми випробувань для двох та трьох лікарських засобів при різній кількості дослідних тварин, аналізуються основні групи побічних реакцій та джерела отримання інформації про них.

Клінічні дослідження (випробування) ветеринарних лікарських засобів є ключовою і обов'язковою передумовою створення й апробації ветеринарних препаратів як у контексті виконання національного законодавства, так і вимог міжнародних співтовариств щодо реєстрації ветеринарних лікарських засобів. Клінічне випробування представляє собою науковий експеримент, що проводиться на цільових тваринах для виявлення клінічних, фармакологічних ефектів, побічних реакцій та/або для вивчення всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення досліджуваного ветеринарного лікарського засобу з метою підтвердження його безпечності та/або ефективності [3, 8–10, 16, 38].

Замовник (спонсор) клінічних випробувань повинен бути переконаним, що новий ветеринарний препарат високоякісний, ефективний і безпечний, з максимальним урахуванням вимог [20–22].

Проектування і планування спонсором клінічних випробувань повинно базуватися на глибокому і різносторонньому вивченні даних наукової та практичної літератури, доклінічних досліджень ветеринарного препарату та визначення його якості. Залежно від стану вивченості фізико-хімічних властивостей, доз і способів введення, тваринам ветеринарного лікарського засобу, встановлення кумуляції й виділення основних інгредієнтів, віддалених наслідків та побічної дії, його ефективності плануються наступні дослідження на тих видах тварин, для яких передбачено застосування засобу [10, 16–18, 30].

Клінічні дослідження мають декілька етапів (фаз) і проводяться згідно з детально розробленим протоколом випробувань, на цільових тваринах та повинні забезпечити інформацію про ефективність і безпечність ветеринарного препарату [27, 30, 45–47].

Клініко-фармакологічні випробування для оцінки безпечності, швидкості елімінації, абсорбції й екскреції, дозозалежності на предмет токсичності, побічної дії тощо проводять на лабораторних та здорових цільових тваринах, як правило, на етапі доклінічного випробування, де приймається рішення про продовження чи припинення розробки досліджуваного препарату. Перші дослідження варто проводити на здорових самцях, бо легше вивчити процеси всмоктування, розподілу, метаболізму і екскреції в різних видів тварин. Слід ураховувати той факт, що на основі доклінічних досліджень неможливо достеменно говорити про лікувальну дозу. Безумовно, найбільша нетоксична доза, отримана в доклінічних дослідженнях, використовується для розрахунку стартової дози на ранніх клінічних випробуваннях. Інформацію про фармакодинаміку та фармакокінетику слід отримувати при кожному дозуванні, кожній формі і шляху введення, внаслідок даних досліджень устанавлюється взаємозв'язок між рівнем концентрації речовини у крові і

клінічним ефектом, кореляції між дозою і концентрацією, визначається характер залежності (лінійна чи нелінійна). При цьому встановлюється вплив лікарського засобу на різні системи організму, а також визначаються біохімічні і фізіологічні показники, за котрими необхідно вести ретельне спостереження в наступних випробуваннях [1, 10, 11, 35].

Особливої уваги заслуговують дослідження фармакокінетики у хворих з порушенням функцій певних органів, молодняку, високопродуктивних лактуючих, яйценосних тощо, безумовно, після здійснення випробувань на здорових самцях, передовсім на безпечність.

На перших фазах клінічних випробувань оцінюється безпека й ефективність досліджуваного засобу за терапевтичного дозування на різних групах цільових тварин. Такі дослідження повинні мати дослідну і контрольну групи, які мають формуватися способом випадкової вибірки (рандомізації) і є однаковими за чисельністю, статтю, віком, фізіологічним станом, вихідним фоном лікування [16, 17, 27, 47].

Рекомендації щодо клінічних досліджень вважаються обґрунтованими, якщо новий препарат:

- ефективніший, ніж відомі препарати аналогічної дії;
- має довший термін придатності, ніж відомі препарати (за однакової ефективності);
- більш вигідний економічно;
- має простішу методику лікування;
- має більш толерантну лікарську форму;
- допускається до застосування при комбінованій терапії (не збільшує токсичності, сумісний з іншими препаратами).

Перші дослідження часто називають пілотними, оскільки отримані результати забезпечують оптимальне планування більш дорогих та широкомасштабних досліджень. Випробування проводять на відібраних групах тварин з певним захворюванням чи синдромом, який необхідно вилікувати, діагностувати або попередити. Метою є упевнитися в активності досліджуваної речовини, способу застосування, дозування, вияснити критерії оцінки ефективності тощо. В подальшому це широкомасштабні базові клінічні випробування, які передбачають установлення ефективності лікарського засобу на хворих тваринах.

Приймається рішення про реєстрацію ветеринарного препарату, як такого, що є більш ефективним за аналог, володіє довшим терміном зберігання, більш вигідним економічно, має більш просту методику лікування, толерантнішу лікарську форму, при комбінованій терапії підвищує ефективність, не проявляє негативного впливу тощо. Подальші клінічні випробування базуються на вдосконаленні схем дозування, термінів лікування, залежно від введення інших препаратів, годівлі тварин, установлення економічної ефективності, віддалених наслідків, побічної дії, нових не встановлених лікувальних властивостей [27, 40].

Після реєстрації препарату можуть проводитися дослідження по вивченню нових, не вказаних у досьє властивостей ветеринарного препарату, методів його застосування або комбінацій.

Замовник зобов'язаний дотримуватися вимог Стандартних операційних процедур (СОП). Це стосується лікарської форми, експериментальних (цільових) тварин, умов їх утримання, годівлі, проведення доклінічних і клінічних досліджень. Спонсором (чи через посередників) повинен бути підібраний висококваліфікований персонал для проведення клінічних досліджень, який здатний здійснювати випробування із застосуванням валідованих методик, засобів, обладнання, апаратури, виробничих приміщень тощо, згідно з технологічним процесом [36, 37, 40]. При цьому спонсор зобов'язаний забезпечити належний контроль (аудит, моніторинг, інспекцію) на різних етапах: вибору дослідника, відбору і підбору цільових тварин, визначення схем досліджень (підбір стабільних, безпечних лікарських засобів, способів введення), досліджувані клінічні, біохімічні, патоморфологічні та інші показники (за якими оцінюватиметься ефективність

досліджуваного засобу), проведення належної біостатистичної обробки отриманих даних, забезпечення якості протоколювання, упорядкування, документування та звітності [7, 12–15, 35].

Контролем у клінічних дослідженнях можуть бути:

- плацебо (засіб з індиферентною речовиною);
- інше «активне» лікування (інший ефективний засіб);
- порівняння з вихідними даними тих же хворих тварин.

Плацебо в клінічних випробуваннях [19, 27, 41] застосовується для:

- порівняльної оцінки ефективності випробуваного засобу;
- валідації порівняння двох і більше фармакологічно-активних засобів;
- застосування в період відміни фармакологічно-активних речовин;
- оцінки комбінованого застосування лікарських засобів.

В останньому випадку у варіанті для двох засобів необхідно порівняти ефективність їх комбінованого застосування й окремо. За допомогою подвійного сліпого методу досліджувані препарати й плацебо застосовуються чотирьом групам тварин:

1. Препарат А + препарат Б.
2. Препарат А + плацебо для препарату Б.
3. Препарат Б + плацебо для препарату А.
4. Плацебо для препарату А + плацебо для препарату Б.

За умов невеликої кількості цільових тварин застосовують так званий «ефект періоду» — лікування отримують послідовно одні і ті ж хворі тварини.

Дослідження зводиться до таких варіантів:

1. Одинарне перекриття без «вільного інтервалу».
2. Подвійне перекриття з перериванням (періодом відмивання — передовсім залежно від терміну декумуляції діючої речовини, застосування плацебо тощо) і лікуванням іншим препаратом.

3. Перекриття з додатковим періодом (випробування більше двох лікувальних засобів) з дотриманням таких вимог:

- кожна тварина послідовно отримує всі види лікування (засобів);
- кількість цільових тварин випробування рівна або кратна кількості досліджуваних засобів;
- кожний засіб застосовується одній тварині у період певної фази випробування [27, 29, 30].

Варіанти схем випробувань двох засобів (наприклад А і Б) по періодах:

- а) кросвер з оберненим переключенням: А→Б →А або Б →А→Б;
- б) повторно призначається засіб: А→Б →А →Б або Б →А →Б →А ;
- в) якщо небажано щоб засіб А призначався (слідував) за — Б: А→Б →Б→А або Б→А→А→Б.

Варіанти схем випробувань трьох засобів (А, Б, В) при трьох та шести групах тварин подані у таблицях 1, 2.

Таблиця 1

Послідовність по групах і періодах при трьох групах тварин

Групи тварин	Періоди досліджень			
	I	II	III	IV
1	А	Б	В	В
2	Б	В	А	А
3	В	А	Б	Б

Послідовність по групах і періодах при шести групах тварин

Групи тварин	Періоди досліджень		
	I	II	III
1	A	B	B
2	B	B	A
3	B	A	B
4	B	B	A
5	A	B	B
6	B	A	B

Критеріями оцінки порівняльних методів лікування, крім ефективності, можуть бути: безпека, токсичність, витримуваність, частота «випадінь» хворих тварин з випробування при тривалому лікуванні. До прямих критеріїв відносять загибель, захворюваність, частоту ускладнень або рецидивів захворювання [25, 39].

Передумовою щодо подальшого проведення випробувань є здійснення проміжного аналізу результатів досліджень. Можливі такі результати проміжного аналізу даних:

1. Продовження випробування без будь-яких змін.
2. Невеликі зміни у здійсненні випробування, що вимагають узгодження з етичним комітетом.
3. Суттєві зміни у проведенні випробування, що вимагають узгодження з етичним комітетом.

4. Передчасне (дотермінове) припинення випробування.

5. Зміна протоколу клінічних випробувань.

6. Модифікація розробки лікарського засобу.

Зупинити (призупинити) дослідження раніше від запланованого терміну можливо за таких ситуацій:

— доведена перевага одного зі способів лікування (засобів);

— демонстрація суттєвих різниць між досліджуваними засобами малоймовірна;

— стали можливими (виникли) неприпустимі побічні ефекти якогось із порівняльних способів лікування (засобів).

Будь-який незапланований або некоректний проміжний аналіз, що призвів чи не призвів до зупинки випробування, може спотворити результати випробування й послабити довіру до зроблених висновків. Таких аналізів слід по можливості уникати. Звіт про дослідження повинен вміщувати ретельне пояснення причин необхідності такого аналізу, опис можливих наслідків [7, 11, 44].

Слід урахувувати факт, що контрольовані клінічні випробування можуть бути не достатньо потужними, щоб визначати побічні ефекти [1, 42, 43]. З точки зору доклінічного вивчення і клінічного моніторингу, були виділені такі основні групи побічних реакцій (ПР):

1. Алергічні, незалежні від дози.
2. Токсичні, дозозалежні.
3. Місцеві — в місці введення (прикладання).
4. Реакції взаємодії препаратів — виникають у результаті застосування декількох препаратів і є наслідком їх впливу на процеси всмоктування, розподілу, біотрансформації і виділення з організму, кумуляції в організмі.
5. Реакції на відміну препарату — виникають при їх відміні.
6. Тератогенні ефекти — аномалії розвитку плода, котрі пов'язані із застосуванням препарату, залишковою дією ліків і їх метаболітів.
7. Канцерогенні ефекти.

Безпека (нешкідливість) препаратів (засобів) — відсутність серйозних і непередбачуваних побічних реакцій, дій при клінічних випробуваннях або ветеринарному застосуванні ліків, що відповідає критерію користь / ризик.

Джерела отримання інформації про побічні реакції препаратів (засобів):

- офіційні клінічні випробування;
- дослідження, що здійснюються після дозволу на широке клінічне випробування і початок серійного випуску препарату (засобу);
- здійснення державної реєстрації окремих повідомлень про ПР;
- проведення загальнонаціональних статистичних досліджень ПР;
- контроль клінічних випробувань препарату (засобу).

На сучасному етапі розвитку ветеринарної медицини першочерговою в Україні є необхідність забезпечувати високу якість продукції тваринного походження, безпеку ветпрепаратів та кормових добавок для тварин, людей та довкілля, недопущення залишків ветпрепаратів (та їх метаболітів) у сировині та продуктах тваринного походження, відсутність тератогенної, мутагенної й канцерогенної дії препаратів та кормових добавок [23, 24, 28].

За роки становлення української державності, в державі послідовно й незворотно налагоджується державний ветеринарно-санітарний контроль та нагляд за якістю ветеринарних препаратів, кормових добавок, субстанцій і засобів ветеринарної медицини, відбувається перманентний процес удосконалення й розробки нових методів контролю, нормативних документів, методичних і практичних рекомендацій.

У даному контексті у Державному науково-дослідному контрольному інституті ветеринарних препаратів та кормових добавок розроблена програма проведення клінічних досліджень ветеринарних лікарських засобів виходячи з міжнародних вимог, де за основу взяті вимоги GCP для проведення клінічних досліджень ветеринарних препаратів у ЄС. Крім цього, розроблено Національний Стандарт України «Належна клінічна практика ветеринарних лікарських засобів», який поширюється на ветеринарні лікарські засоби (препарати фармацевтичні, рослинні, косметичні інсекто-акарицидні) та субстанції або їх комбінації і встановлює вимоги до планування, організації, проведення та документального оформлення результатів клінічних випробувань. Розроблений стандарт передбачений для застосування суб'єктами підприємницької діяльності, сфера діяльності яких стосується розроблення, випробування, реєстрації ветеринарних лікарських засобів, а також установами ветеринарної медицини, контролюючими органами, науково-дослідними установами, навчальними закладами тощо.

Висновки

Аналіз літературних даних дає підставу стверджувати, що при розробці та реєстрації ветеринарного лікарського засобу обов'язковим є проведення як доклінічних, так і клінічних випробувань, які повинні забезпечити інформацію про безпечність та ефективність ветеринарного препарату. Клінічні випробування проводяться на цільових тваринах згідно з детально розробленим планом (схемою) з максимальним урахуванням вимог Належної Клінічної Практики (GCP).

Перспективи подальших досліджень. Наступні дослідження будуть спрямовані на дослідження нових ветеринарних лікарських засобів та клінічних випробувань при їх застосуванні з урахуванням досвіду світової практики, національних вимог законодавства України.

I. Y. Kotcumbas, O. G. Malyk, M. I. Zhyla, Y. M. Kosenko

ON THE QUESTION OF CLINICAL TRIALS OF VETERINARY PHARMACEUTICAL PRODUCTS

S u m m a r y

The article describes the stages of clinical trials of veterinary medicines on the experience of international practice, national legislation of Ukraine, based on the principles of Good Clinical Practice (GCP). Served circuit tests for two or three drugs at different number of experimental animals, analyzes the main groups of side effects and sources of information about them.

И. Я. Коцюмбас, О. Г. Малык, Н. И. Жила, Ю. М. Косенко

К ВОПРОСУ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ВЕТЕРИНАРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А н н о т а ц и я

В статье описываются этапы клинических испытаний ветеринарных лекарственных средств с учетом опыта мировой практики, национальных требований законодательства Украины, которое базируется на принципах Надлежащей Клинической Практики (GCP). Подаются схемы испытаний для двух и трех лекарственных средств при разном количестве опытных животных, анализируются основные группы побочных реакций и источники получения информации о них.

1. *Вікторов О. П.* Сучасні підходи до вивчення та контролю побічної дії ліків // Фарм. Журн. — 1995. — № 6. — С. 6–12.

2. *Гублер Е. В.* Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. — М.: Медицина, 1978. — 296 с.

3. Директива ЄС EMEA/CVMP/VICH/595/98 Good clinical practices Jul. 2000.

4. Директива ЄС CVMP/VICH/393388/06 Target Animal Safety: Pharmaceuticals Sep. 2008.

5. Директива ЄС Evaluation of the safety of veterinary medicinal products for target animals 7AE2a V. 7 Sep. 1994.

6. Директива ЄС CVMP/816/00 Statistical principles for veterinary clinical trials Dec 2001.

7. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / І. Я. Коцюмбас, О. Г. Малик, І. П. Патерега та ін.; За ред. І. Я. Коцюмбаса. — Львів: Тріада плюс, 2006. — 360 с.

8. Закон України „Про ветеринарну медицину”.

9. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей, Страсбург, 18 березня 1986 року.

10. Клинические испытания лекарств / В. И. Мальцев, Т. К. Ефимцева, В. Н. Белоусов и др.; Под ред. В. И. Мальцева. — К.: Морисон, 2002. — 352 с.

11. *Коцюмбас І. Я.* Система токсикологічного контролю засобів захисту тварин та кормових добавок (розробка, апробація та впровадження): атореферат дис. ...д. вет. наук, Харків, 2001. — 40с.

12. *Коцюмбас І. Я., Коцюмбас Г. І.* Особливості морфологічних досліджень при

вивченні токсичності нових лікарських засобів // Вісник БДАУ. — Зб. Наук. прць. — Біла Церква, 2000. — Вип. 13, Ч. 2. С. 79–84.

13. Коцюмбас І. Я. Комплексна оцінка впливу ветеринарних препаратів на морфофункціональний стан імунної системи: Методичні рекомендації / І. Я. Коцюмбас, Г. І. Коцюмбас, Є. М. Голубій та ін. — Львів, 2009. — 63 с.

14. Косенко М. В. Контроль впливу ветеринарних лікарських засобів на стан імунітету тварин / М. В. Косенко, І. Я. Коцюмбас, Ю. М. Косенко та ін. // Ветеринарна медицина України. — 2004. — №1. — С. 43–44.

15. Лапач С. Н., Пасечник М. Ф., Чубенко А. В. Статистические методы в фармакологии и маркетинге фармацевтического рынка. — К.: ЗАТ «Укрспецмонтаж», 1999. — 312 с.

16. Мелихов О. Г., Шаврикова Е.П. Клинические испытания. Как планируются клинические исследования. //Клинич. фармакол. и терапия. — 1999. — № 8. — С. 54–57.

17. Методичні рекомендації з клінічних випробувань лікарських засобів в Україні. — К.: Морион Лтд, 1999. — 95 с.

18. Метелица В. И. Как добиться надежных результатов при клинических исследованиях лекарственных средств // Терапевт. Архив. — 1989. — № 9. — С. 81–85.

19. Мелихов О. Г. Использование плацебо в клинических исследованиях лекарственных средств // Клин. фармакол. и терапия. —1999. —Т. 8, № 1. — С. 25–28.

20. Мелихов О. Г. Этические комитеты и клинические испытания лекарственных средств // Клин. фармакол. и фармакотерапия. —Т. 6, № 3. —1997.

21. Мелихов О. Г., Фирсов И. С. Мониторинг клинических исследований // Клин. фармакол. и терапия. — 1998. — Т.7, №3. — С. 18–24

22. Надлежащая производственная практика лекарственных средств /Под ред. Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В. П. Георгиевского, Е. П. Безуглой. — К.: Морион Лтд, 1999. — 310 с.

23. Наказ Державного комітету ветмедицини України від 23.07.2001, №37 “Правила реалізації ветеринарних медикаментів і препаратів.”

24. Наказ Державного комітету ветеринарної медицини України від 13.08.2002, № 44 “Про затвердження Правил транспортування та зберігання ветеринарних препаратів, субстанцій, готових кормів, кормових добавок та засобів ветеринарної медицини у ветеринарних аптеках, їх структурних підрозділах, на базах, складах тощо.”

25. Рудик Ю. С., Жмура О. В. Дослідження біоеквівалентності лікарських засобів / УКлш. фармація. — 1999. — Т. 3, №1. — С. 91–94.

26. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ // Е. В. Арзамасцев, Э. С. Бабаян, Ю. Б. Белоусов и др.; Под ред. Р. У. Хабриева. — М.: Медицина, 2005. — 832 с.

27. Руководство по клиническим испытаниям лекарственных веществ /под ред. О. В. Стефанова, В. И. Мальцева, Т. К. Ефимцевой. — К.: Авицена, 2001. — 426 с.

28. СОУ 85.2-37-408:2006 “Препарати ветеринарні. Фармаконагляд. Основні положення”.

29. Холодов Л. Е., Яковлев В. П. Клиническая фармакокинетика. — М.: Медицина, 1985. — 464 с.

30. Directive 81/852/EEC and EU guideline ”Good clinical practice clinical trials on veterinary medicinal products in the European Union”.

31. Demonstration of efficacy for veterinary medicinal products containing antimicrobial substances EMEA/CVMP/627/01 Dec 2002.

32. European Forum for Good Clinical Practice, Guidelines and Recommendations for European Ethics Committees. — Brussels, 1995.

33. Food and Drug Administration. Information Sheets for Institutional Review Boards and

Clinical Investigators. — Rockville, MD: FDA, 1995.

34. GCP in Europe: Investigator's handbook.

35. Good Clinical Practice in Europe: Investigator's Handbook. ICH Edition Revised 1996.

36. Good Clinical Practice: Standard Operating Procedures for Clinical Researchers / J. Kolman, D. A. Hafier, P. Meng (eds), G. Scott (Contributor). — John Wiley & Sons, 1998. — 177p.

37. *Huddleston R. D.* PDA Clinical Investigator Site Inspections: the Sponsor's Role // *Drug Inf. J.* — 1999. — V. 33. — P. 965–968.

38. International Harmonization and Consensus DiH Melting on Bioavailability Testing Requirements and Standards // *Drug Inf. J.* — 1991. — V. 25, — P. 471–482.

39. Investigation of bioavailability and bioequivalence. The rules governing medicinal products in the European Community. — 1992. — V. III — P. 149–168.

40. *Lisook A. B.* FDA Audits of Clinical Studies: Policy and Procedure // *J. Clin. Pharmacol.* — 1990. — V. 30. — P. 296–302.

41. *Lyons D. J.* Use and Abuse of Placebo in Clinical Trials // *Drug Inform. J.* — 1999. — V. 33. — P. 261–264.

42. *Phillips A.* Guidelines for Assessing the Performance of Statisticians Involved in Clinical Research in the Pharmaceutical Industry // *Drug Inform. J.* — 1999. — V. 33. — P. 427–433.

43. *Reed J., Slaichert W.* Statistical proof in inconclusive «negative» trials // *Arch. Intern. Med.* — 1981. — V. 141. — P. 1307–1310.

44. *Spriet A., Simon P.* Methodology of Clinical Drug Trials. — Basel-NY: Karger, 1985.

45. VICH GL43 Target Animal Safety for Veterinary Pharmaceutical Products.

46. VICH GL 40 Test Procedures and Acceptance Criteria for New Biotechnological / Biological Veterinary Medicinal Products.

47. World Health Organization (WHO). Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for Trials on Pharmaceutical Products. Annex 3 of The Use of Essential Drugs. Sixth Report of the WHO Expert Committee. — Geneva: WHO, 1995. — P. 97–137.

Рецензент: доктор ветеринарних наук В. О. Величко, ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок.