



УДК 619:615.636.087

М.І. ЖИЛА, канд. вет. наук, зав. лабораторії

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок, Львів

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ВЕТЕРИНАРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ — ПОРЯДОК ПРОВЕДЕННЯ, ДОКУМЕНТАЦІЯ, ВСТАНОВЛЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ

Клінічні дослідження на цільових тваринах є обов'язковою складовою при розробленні та реєстрації ветеринарного препарату чи кормової добавки згідно з детально розробленим Протоколом клінічних досліджень з урахуванням вимог Належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP). Оформлена належним чином документація дає можливість оцінити рівень проведених випробувань, якість отриманих даних і сприяє успішному завершенню клінічних досліджень.

Сучасний ріст фармацевтичної індустрії зумовив відповідні вимоги до контролю якості, безпеки й ефективності нових ветеринарних лікарських засобів. Реєстрація ветеринарного препарату передбачає обов'язкове надання переконливих наукових даних щодо його ефективності й безпечності, порівняльної ефективності нового препарату з уже відомими засобами, отриманими під час клінічних досліджень [5, 8, 10].

Клінічне дослідження (випробування) являє собою науковий експеримент, який проводиться на цільових тваринах, є ключовою й обов'язковою передумовою створення та апробації ветеринарних препаратів, кормових добавок як у контексті виконання національного законодавства, так і вимог міжнародних співтовариств, зокрема Належної клінічної практики [5].

Належна клінічна практика – це система правил (стандарт) планування, проведення, виконання, моніторингу, аудиту й документального оформлення клінічних досліджень, а також оброблення й подання їх результатів. Дотримання цієї системи гарантує точність, цілісність і правильність отриманих даних і наведених результатів, належний біотичний захист тварин, ризик несприятливого впливу ветеринарних препаратів, кормових добавок на довкілля, обслуговуючий персонал

і продукцію тваринного походження [2, 4, 9, 10].

Хотілося б звернути увагу розробників, виробників ветпрепаратів і кормових добавок на необхідність проведення клінічних випробувань із максимальним дотриманням вимог Належної клінічної практики. Оскільки при поданні матеріалів для формування реєстраційного досьє замовники часто обмежуються актами виробничого випробування препарату, в яких зазначені лише загальні показники клінічного стану й продуктивності досліджуваних тварин і цілковито відсутні результати лабораторних досліджень. Тому в таких випадках Державна фармакологічна комісія ветеринарної медицини України призначає повномасштабні клінічні випробування запропонованого для реєстрації препарату із встановленням його безпечності й ефективності на цільових тваринах тих видів, яким рекомендовано даний лікарський засіб. Після проведення клінічних випробувань має бути складено заключний звіт про клінічне дослідження згідно з визначеними вимогами.

Клінічні дослідження складаються з декількох етапів (фаз) і проводяться відповідно до розробленого протоколу випробувань. Клініко-фармакологічну оцінку безпечності, швидкості елімінації, абсорбції й екскреції, дозозалежності з метою виявлення токсичності,

побічної дії тощо виконують на лабораторних і здорових цільових тваринах, як правило, на етапі доклінічного випробування, де приймається рішення щодо продовження чи припинення розроблення досліджуваного препарату. Слід урахувувати той факт, що на основі доклінічних досліджень неможливо точно встановити лікувальну дозу. Безумовно, найбільша нетоксична доза, отримана в доклінічних дослідженнях, використовується для розрахунку стартової дози на ранніх етапах клінічних випробувань.

На початку клінічних випробувань оцінюється безпека й ефективність досліджуваного засобу за терапевтичного дозування на різних групах цільових тварин. У таких дослідженнях мають бути дослідна й контрольна групи, які формуються способом випадкової вибірки (рандомізації) й однакові за чисельністю, статтю, віком, фізіологічним станом, вихідним фоном лікування.

Перші дослідження часто називають «пілотними», оскільки отримані результати забезпечують оптимальне планування більш дорогих і широкомасштабних досліджень. Їх мета – упевнитися в активності досліджуваної речовини, способу застосування, дозування, з'ясувати критерії оцінки ефективності тощо. Надалі – це широкомасштабні базові клінічні випробування. Вони передбачають установлення ефективності лікарського засобу на хворих тваринах. Велике значення при плануванні клінічних досліджень має правильний підхід до вибору місця – клінічної бази. Сучасна практика проведення профілактики й лікування в галузі ветеринарної медицини вимагає певних підходів, які базуються на



специфіці виробничо-господарської діяльності індивідуальних господарств, підприємств різних форм власності, клініко-виробничих баз науково-дослідних установ, власників тварин. До клінічної бази слід також віднести проведення модельних експериментів в умовах віваріїв, здійснення профілактично-лікувальних заходів у клініках ветеринарної медицини. Найскладнішим моментом у виборі клінічної бази є організація експериментів на виробничих потужностях, де потрібно враховувати умови утримання й годівлі тварин, встановлення діагнозу захворювання, корекцію раціонів, налагодження ретельного обліку інтактних і хворих тварин, проведення лікувальних процедур залежно від важкості перебігу хвороби. Працівники клінічної бази повинні забезпечити якість кормів, повноцінні раціони, належні умови годівлі, утримання й експлуатації тварин, які відповідають їх фізіологічному стану, а також попередити помилки, своєчасно розпізнати й вилікувати хворих тварин.

Важливою складовою у процесі клінічного випробування ветпрепаратів і кормових добавок є лабораторна діагностика. За допомогою гематологічних, біохімічних, патоморфологічних, імунологічних та інших методів досліджень проводиться діагностика загального клінічного стану тварин, контролюється вплив ветеринарних лікарських засобів і кормових добавок на організм, визначається прогноз захворювання, а також ефективність лікування [3, 5]. Дослідник поряд із даними анамнезу й клінічного обстеження тварини повинен обов'язково виконувати лабораторні аналізи й враховувати їх результати при визначенні клінічного стану або встановленні діагнозу в тварин, які будуть залучені до клінічних випробувань. Як один із методів лабораторної діагностики проводять також патоморфологічні дослідження, які є необхідним етапом у вивченні біологічної реакції організму тварини на дію ветеринарних препаратів і дозволяють здебільшого скласти точне уявлення про характер і важкість пе-

ребігу патологічного процесу, встановити лікувальний ефект чи інший очікуваний результат. Обов'язковими є патоморфологічні дослідження при контрольному забої або тварин, що загинули під час проведення клінічних випробувань.

Безумовно, відповісти в одному клінічному випробуванні на всі запитання, які стосуються досліджуваного препарату (порівняння з іншими способами лікування, вплив досліджуваного препарату й препарату порівняння на різні показники, визначення оптимальних режимів дозування, тривалості та курсу лікування, взаємодія з іншими препаратами тощо), неможливо. Дослідники часто дотримуються концепції «одне запитання – одне випробування» [5, 6].

Одним із відповідальних моментів планування випробувань є вибір контрольної групи. Він обумовлює висновки, які будуть зроблені, етичну толерантність дослідження, можливість мінімізації системної помилки, критерії відбору хворих тварин і оцінки ефектів лікування, тривалість випробування, інші моменти планування, проведення й аналізу випробувань. Від правильності вибору контрольної групи значною мірою залежить, наскільки переконливими будуть результати випробування.

Інтерпретація клінічних даних здійснюється в певній послідовності. При лікуванні дані порівнюються за зональними характеристиками і прогностично вагомими чинниками. Дослідники оцінюють чи підтверджують первинну (головну) та вторинну мету випробування. Згодом розглядаються всі чинники, які б могли внести системну помилку або вплинути на результати та їх інтерпретацію. На завер-

шальному етапі слід обговорити інтерпретацію результатів з широким колом спеціалістів, розвинути гіпотези або плани про можливість постановки нових питань, проведення нових випробувань.

Документація клінічного дослідження дозволяє оцінити правильність його проведення та якість отриманих даних. Документи необхідні для доказу дотримання учасниками клінічних досліджень (дослідник, замовник/спонсор, спостерігач) правил Належної клінічної практики та чинних регуляторних вимог. Надалі вони є об'єктом незалежного аудиту з боку спонсора та інспекції з боку регуляторних уповноважених органів для підтвердження правомірності проведення клінічного дослідження і повноти зібраних даних. Правильне оформлення документації сприяє успішному завершенню клінічних досліджень та передреєстраційній експертизі матеріалів уповноваженим органом.

Документи клінічного випробування можна поділити на три категорії залежно від того, на якій стадії дослідження їх необхідно створювати: до початку клінічного випробування, під час проведення клінічного випробування, після завершення чи припинення



УВАГА! ТРИВАЄ ПЕРЕДПАЛТА НА ЖУРНАЛ НА 2015 РІКІ

досліджень. Допускається об'єднання деяких документів, якщо при цьому окремі з них можуть бути легко ідентифіковані.

До переліку документів, які слід оформляти й зберігати, належать:

- протокол клінічних досліджень (оригінал), усі поправки до нього та опис відхилень від протоколу;

- неопрацьовані результати (первинні документи);

- записи про суб'єктів клінічного дослідження (інформація щодо включення, виключення і переведення тварин під час дослідження, інформаційне погодження з власником, індивідуальні реєстраційні форми, склад та оцінка поживності кормів, кінцеве розпорядження тваринами);

- записи щодо досліджуваного ветеринарного лікарського засобу та препарату порівняння;

- записи про контакти із спостерігачем і дослідником;

- звіт про побічні дії, реакції, явища;

- заключний звіт про проведення клінічного випробування;

- інші звіти (статистичний, аналітичний, лабораторних досліджень тощо);

- стандартні методики досліджень та довідкові матеріали, які стосуються ключових елементів дослідження.

Протокол клінічного дослідження – це документ, що визначає мету, методологію, статистичні аспекти та організацію і проведення досліджень. Крім того, протокол може містити отримані раніше результати й обґрунтування досліджень, викладення яких допускається і в інших документах, наприклад брошурі дослідника. В цьому випадку в протоколі посилаються на ці документи.

Завершальний варіант протоколу має бути підписаний уповноваженими представниками спонсора й дослідника, відповідальним виконавцем і всіма особами, які брали безпосередню участь у клінічних дослідженнях. Усі доповнення (поправки) до протоколу мають бути підписані спонсором і дослідником.

Індивідуальна реєстраційна форма (ІРФ) – це друкований або електронний

документ, спеціально розроблений для реєстрації всієї передбаченої протоколом інформації про цільових тварин у процесі дослідження і передачі даної інформації спонсору. ІРФ дозволяє забезпечити збір усієї необхідної, відповідно до протоколу, інформації щодо клінічного випробування, а також сприяє ефективній обробці даних, проведенню аналізу й підготовці звіту за результатами дослідження.

Брошура дослідника (БД) – реферативний виклад доклінічних і клінічних (при наявності) даних про досліджуваного ветеринарний лікарський засіб, які мають значення для його клінічного дослідження. Відповідно до вимог Належної клінічної практики спонсор з метою детального інформування дослідника стосовно досліджуваного лікарського засобу повинен підготувати і подати досліднику БД. Передусім це стосується таких положень, як доза препарату, частота, періодичність і спосіб його введення, процедури оцінки безпеки досліджуваного препарату. Обсяг, зміст і форма викладу інформації в БД мають дати змогу дослідникові сформулювати власну думку щодо доцільності планування дослідження й оцінити ризик/користь для суб'єктів дослідження.

Якщо досліджуваний засіб (діюча субстанція) перебуває на ринку і його фармакологічні властивості добре відомі, БД може бути менш докладною. Замість БД можуть бути використані інструкція для застосування, листівка-вкладка або інформація на маркуванні. У тих випадках, коли БД не укладають, до протоколу дослідження вводять розширений інформаційний розділ.

При проведенні клінічних випробувань також передбачено звіти про безпеку, побічні реакції, дії, явища (при їх виявленні) досліджуваного препарату та заключний (кінцевий) звіт. Можливі й інші звіти – статистичний, аналітичний, лабораторних досліджень.

Заключний звіт із клінічних досліджень – це повний і всебічний опис дослідження, складений після його закінчення. Він має містити: опис матеріалів

і методів, представлення й оцінку результатів, статистичний аналіз та розбірливу клінічну, наукову й статистичну експертизу. При складанні звіту дотримуються форми протоколу клінічного дослідження.

Заключний звіт складається незалежно від того, було дослідження завершено відповідно до плану чи передчасно припинено. Підготовку заключного звіту можуть виконувати замовник (спонсор), дослідник для замовника або спільно спонсор і дослідник. Усі вони вважаються авторами звіту.

У Державному науково-дослідному контрольному інституті ветеринарних препаратів та кормових добавок розроблено програму проведення клінічних досліджень ветеринарних лікарських засобів, виходячи з міжнародних вимог, де за основу взято Належну клінічну практику. Крім того, видано монографію «Клінічні дослідження ветеринарних препаратів та кормових добавок», розроблено національний стандарт України «Належна клінічна практика ветеринарних лікарських засобів». Стандарт мають застосовувати суб'єкти підприємницької діяльності усередині розроблення, випробування, реєстрації ветеринарних лікарських засобів, а також установи ветеринарної медицини, контролюючі органи, науково-дослідні установи, навчальні заклади тощо.

ВИСНОВКИ

1. При розробленні та реєстрації ветеринарного препарату, кормової добавки обов'язковим є проведення клінічних випробувань, які мають забезпечити інформацію про безпечність і ефективність досліджуваного препарату. Клінічні випробування проводяться на цільових тваринах згідно з детально розробленим Протоколом клінічних випробувань із урахуванням вимог Належної клінічної практики (GCP).

2. Оформлена належним чином документація клінічного дослідження дає можливість оцінити рівень проведених випробувань, якість отриманих даних і сприяє успішному завершенню клі-



нічних досліджень, а також експертизи матеріалів уповноваженим органом з метою їх реєстрації.

3. Залежно від стадії оформлення документи клінічного випробування поділяються на три категорії: документи, які створюються до початку клінічного випробування, під час проведення клінічного випробування та після завершення чи припинення досліджень. Будь-яка документація досліджень має бути доступною для моніторингу, інспекції чи аудиту.

СПИСОК

ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / І.Я. Коцюмбас, О.Г. Малик, І.П. Патерега [та ін.]; за ред. І.Я. Коцюмбаса. – Л.: Тріада плюс, 2006. – 360 с.
2. Європейська конвенція про захист хребтних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Страсбург, 18 березня 1986 р. – http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/994_137.
3. Жила М.І. Лабораторні дослідження при клінічному випробуванні ветеринарних лікарських засобів // Наук. вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького. – Львів, 2011. – Т. 13. – №4 (50). – Ч. 1 – С. 128–134.

4. Закон України «Про ветеринарну медицину» від 25 червня 1992 р. №2498-ХІІ (зі змінами і доповненнями).
5. Клінічні дослідження ветеринарних препаратів та кормових добавок / І.Я. Коцюмбас, І.Ю. Бісюк, В.М. Горжесев, О.Г. Малик [та ін.]; за ред. І.Я. Коцюмбаса. – Л.: ТОВ «Видавничий дім «САМ», 2013. – 252 с.
6. Руководство по клиническим испытаниям лекарственных веществ / Под ред. О.В. Стефанова, В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой. – К.: Авиценна, 2001. – 426 с.
7. CVMP/816/00 Statistical principles for veterinary clinical trials. – Dec., 2001.
8. Directive 81/852/EEC and EU guideline «Good clinical practice clinical trials on veterinary medicinal products in the European Union».
9. VICH (2008). – VICH GL43: Target Animal Safety for Veterinary Pharmaceutical Products. – www.vichsec.org/pdf/2008/GI43.
10. VICH (2000). – VICH GL9: Good clinical practices. – www.vichsec.org/pdf/2000/GI09.

Науковий консультант – І.Я. Коцюмбас,
докт. вет. наук, професор, член-кор. НААН.

Одержано 25.09.2014

Клинические исследования ветеринарных лекарственных средств – порядок проведения, документация, установление эффективности. Н.И. Жила

Клинические исследования являются обязательной составляющей при разработке и регистрации ветеринарного препарата или кормовой добавки на целевых животных согласно детально разработанному Протоколу клинических исследований с учетом требований Надлежащей клинической практики. Оформленная должным образом документация клинического исследования дает возможность оценить уровень проведенных испытаний, качество полученных данных и способствует успешному завершению клинических исследований.

Clinical trials of veterinary medicinal products – order of implementation, documentation, determination of efficiency. M.I. Zhyla

The clinical trials are an obligatory component of development and registration of veterinary medicinal product or feed additive involving target animal according to the developed Protocol of Good Clinical Practice. The properly prepared documentation of clinical trial enables to estimate the level of the conducted tests, quality of obtained data and facilitates the successful completion of clinical trials. ◉



УДК 636.09:616.98:577.2

О.М. НЕВОЛЬКО, канд. вет. наук, заст. директора
Державний науково-дослідний інститут з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи, Київ

РОЛЬ ДИКОГО КАБАНА В ЕПІЗООТОЛОГІЇ АФРИКАНСЬКОЇ ЧУМИ СВИНЕЙ В УКРАЇНІ

Показано ветеринарну біологію європейського дикого кабана та визначено його роль в епізоотичному процесі при спалахах АЧС в Україні.

Африканська чума свиней – одне з найбільш небезпечних септичних вірусних захворювань свиней. Оскільки проти нього відсутні ефективні специфічні засоби профілактики (вакцини), єдиний метод боротьби з вірусом – депопуляція свиней у вогнищі інфекції й на прилеглий території, а також заборона на пе-

реміщення тваринницької продукції з неблагополучного регіону, що завдає величезних економічних збитків. Африканську чуму свиней (АЧС) викликає ДНК-геномний вірус, який виділено в окрему родину *Asfarviridae*.

Вперше вірус АЧС виявили в 1903 р. в Африці. У Європі хвороба з'явилась у Португалії (1957), потім в Іспанії (1960),

Франції (1964–1974), Бельгії (1985), Голландії (1986), СРСР (1977), Бразилії (1978), на Кубі (1980). У 2007 р. із Грузії АЧС поширилась у країни Кавказу, Росію, Білорусію, Україну, Польщу Литву, Латвію та Естонію. Джерелом інфекції стали харчові відходи з африканського судна, згодовані свиням у районі порту Поті. В Україні спалах АЧС уперше стався в 2012 р. У 2014 р. виявлено захворювання свиней у Луганській і Чернігівській областях.

