

# **ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИГЕЛЬМІНТИКІВ: СПЕЦІАЛЬНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ СВИНЕЙ**

## **VICH GL16 «EFFICACY OF ANTHELMINTICS: SPECIFIC RECOMMENDATIONS FOR PORCINES»**

### **ВСТУП**

Міжнародний документ VICH GL16 «Efficacy of Anthelmintics: Specific Recommendations for Porcines» (Ефективність антигельмінтиків: спеціальні рекомендації для свиней) розробила робоча група, створена Міжнародним ветеринарним співтовариством з питань гармонізації технічних вимог до реєстрації ветеринарних препаратів, на основі директив про антигельмінтні препарати.

За необхідності та для більш точного розуміння тексту методичних рекомендацій можна використовувати тексти документів: VICH GL7 «Efficacy of Anthelmintics: General requirements» (Ефективність антигельмінтиків: загальні вимоги (EAGR) та «World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) Guidelines for Evaluating the Efficacy of Anthelmintics in swine», Veterinary Parasitology (Всесвітня асоціація сприяння розвитку ветеринарної паразитології – рекомендації щодо оцінки ефективності антигельмінтиків для свиней), ветеринарна паразитологія.

### **А. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ**

#### **1. Оцінка даних щодо ефективності**

Лише контрольні дослідження є прийнятними для досліджень з визначення та підтвердження доз антигельмінтних препаратів, так як, критичні дослідження не рекомендовано використовувати для свинарства.

Препарати пролонгованої дії та продукти, що володіють здатністю повільно виводитися з організму, необхідно тестувати, як й інші терапевтичні антигельмінтики. Паразитарні інвазії необхідно реєструвати у відповідному протоколі де вказується показник регіонального розповсюдження або дані паразитологічної чи статистичної звітності.

#### **2. Застосування спонтанних або штучних інвазій**

Дослідження з визначення дози потрібно проводити, застосовуючи штучно викликані інвазії лабораторними або польовими штамами паразитів.

Дослідження щодо підтвердження дози потрібно проводити з використанням спонтанно інвазованих тварин. Штучно викликані інвазії також є прийнятними, як природні інвазії, які можуть перекривати штучно викликані

інвазії певними видами паразитів. Така процедура дозволяє отримувати широкий спектр збудників.

Дослідження щодо визначення стійкості ефективності необхідно виконувати на експериментально уражених тваринах польовими (місцевими) штамами паразитів.

Слід зауважити, що в заключний звіт обов'язково необхідно внести відомості про паразитів (регіональні тощо), які використовуються для штучного інвазування.

### 3. Рекомендовані дози паразитичних форм для штучного інвазування

Кількість, яку потрібно використовувати, є приблизною і залежатиме від ізоляту, який буде використано. Діапазон яєць/личинок гельмінтів, що використовуються для зараження, повинен бути включений до остаточного звіту. У таблиці вказано межі рекомендованих кількостей личинок третьої стадії (L3) або інвазійних яєць паразитичних форм на відомі моделі інвазій з метою оцінки ефективності глистогінного засобу.

**Таблиця – Діапазон життєздатних форм L3 або яєць, що дозволяє отримати відповідні інвазії у свиней з метою оцінки ефективності протипаразитарних препаратів**

| Паразити                       | Межі кількості яєць/личинок |
|--------------------------------|-----------------------------|
| <b>Шлунок</b>                  |                             |
| <i>Ascarops strongylina</i>    | 200                         |
| <i>Hyostromylus rubidus</i>    | 1000–4000                   |
| <i>Physocephalus sexalatus</i> | 500                         |
| <b>Кишечник</b>                |                             |
| <i>Ascaris suum</i> *          | 250–2500                    |
| <i>Oesophagostomum</i> spp.    | 2000–15000                  |
| <i>Strongyloides ransomi</i>   | 1500–5000                   |
| <i>Trichuris suis</i>          | 1000–5000                   |
| <b>Легені</b>                  |                             |
| <i>Metastrongylus</i> spp.     | 1000–2500                   |
| <b>Нирки</b>                   |                             |
| <i>Stephanurus dentatus</i>    | 1000–2000                   |

Примітка: \* для максимально точного визначення кількості дорослих особин гельмінтів рекомендують крапельні інвазії з малою кількістю яєць.

### 4. Рекомендації щодо розрахунку ефективності

#### 4.1 Критерії вимог до випробування

Для досліджень, згідно з вимогами, необхідно включити такі основні дані:

а) дослідження щодо підтвердження доз необхідно проводити на двох групах тварин, інвазованих відповідним збудником, з використанням мінімум 6-

ти тварин у кожній: тварин, яких не лікують, (контрольна група) та тварин, яких лікують (медикаментозна – дослідна група);

б) різниця у підрахунку паразитів між медикаментозною та контрольною групами повинна бути статистично вірогідною ( $p < 0,05$ );

в) ефективність повинна складати не менше 90 % або вище, ці показники розраховуються за допомогою трансформування геометричних величин;

г) інвазія діагностується у тварин за умов підтвердження видового або регіонального поширення, паразитологічними та/або статистичними даними.

#### **4.2 Кількість тварин (дослідження з визначення і підтвердження дози та стабільності випробування)**

Мінімальна кількість тварин, що вимагається на одну експериментальну групу, є важливим моментом досліджень. Для статистичної обробки даних та статистичного аналізу рекомендують, відповідно, для досягнення гармонізації, включити мінімум 6 тварин у кожен експериментальну групу.

У випадку декількох досліджень, жодне з яких не включає 6, відповідно інвазованих тварин у контрольній групі (наприклад, важливі рідкісні паразити), отримані результати можуть бути об'єднані, з метою накопичення 12 тварин в одному досліді та підрахунку статистичних даних.

Якщо відмінність є істотна ( $p < 0,05$ ), ефективність можна визначити, в такому випадку це дозволяє враховувати інвазію, а дослід вважати таким, що відповідає вимогам.

При цьому необхідно мати на увазі, щоб дослід вважався коректним, необхідно, щоб методи відбору зразків та оцінки кількості інвазійних елементів були схожими між собою та аналогічними з лабораторіями, задіяними у даних дослідженнях. Такі вимоги є обов'язковими, оскільки це дозволяє максимально точно екстраполювати результати отриманих даних у межах досліджуваної популяції.

#### **4.3 Відповідність інвазії**

Стосовно мінімальної кількості гельмінтів, то рішення з приводу цього приймається за даними заключного звіту. Останній формується на основі регіональних, літературних відомостей та статистичної звітності або ж за даними експертів з цього питання. Загалом, діапазон інвазійних збудників у свиней, який вважатиметься відповідним для дослідів, буде певною мірою варіювати, що пов'язано безпосередньо з самими збудниками. Як правило, мінімальним середнім числом для нематод вважаються 100 дорослих особин. Нижчі показники слід очікувати за інвазії збудниками: *A. suum*, *A. strongylina*, *P. sexalatus*, *S. dentatus*, *Metastrongylus* spp. та *Fasciola* spp.

#### **4.4 Особливості вимог**

Не слід застосовувати термін «незрілий», оскільки він не є прийнятним. Слід звернути увагу, для того щоб препарат діяв на дорослих особин паразитів, лікування хворих тварин з певними збудниками не слід проводити раніше, ніж за: 35 діб для збудника *Ascarops strongylina*, 26 діб для збудника *Hyoststrongylus rubidus*, 55 діб для збудника *Physocephalus sexalatus*, 65 діб для збудника *Ascaris*

*suum*, 10 діб для збудника *Strongyloides ransomi*, від 28 до 45 діб для збудників *Oesophagostomum dentatum* та *O. quadrispinulatum*, 50 діб для збудника *Trichuris suis*, 35 діб для збудника *Metastrongylus* spp. та 10 місяців для збудника *Stephanurus dentatus*.

Якщо ж мова йде про личинки 4 стадії (L 4), то лікування слід проводити за загальними правилами на 7–9 доби після інвазування тварин. Як виняток: на 3–4 доби для *S. ransomi*, від 11 до 15 діб для *A. suum* та від 16 до 20 діб для *T. suis*.

З метою попередження трансмамальної передачі збуднику *Strongyloides ransomi*, спонтанно або штучно інвазованих самок слід дегельмінтизувати перед або ж одразу після опоросу. Обов'язково при цьому визначають ефективність проведеного лікування шляхом підрахунку личинкових форм паразитів в молоці або дорослих особин паразита в тонкому відділі кишечника та посліді.

## **5. Процедури лікування**

Слід звернути увагу, що спосіб введення (перорально, парентерально тощо), рецептура та діапазон дії продукту впливатимуть на структуру протоколу. Препарати та продукти пролонгованої дії, а також з довгим терміном каренції, мають бути досліджені протягом всього часу своєї ефективності, до тих пір, доки додаткова інформація не покаже, що в цьому більше немає необхідності, наприклад: зміни або їх відсутність в гематологічних показниках, що вказують на стабільний (фізіологічний) стан організму тварин яких обробляли досліджуваними препаратами протягом вказаного або запропонованого терапевтичного періоду.

Якщо препарат, згідно з рекомендаціями (настановами) необхідно використовувати з кормом або водою, обов'язково необхідно дотримуватися прописаних рекомендацій. Врахування показника задоволення смакових потреб тварин також впливає на поїдання останніми лікувальних преміксів. Обов'язково необхідно контролювати концентрацію препарату (діючої речовини) в лікувальних преміксах та розчинах, шляхом відбору контрольних проб. Необхідно письмово фіксувати кількість лікувального продукту, яку отримала кожна тварина, щоб гарантувати відповідність наданого лікування відповідно до всіх вимог, які прописані в маркуванні до препарату.

## **6. Відбір тварин, розподіл і обробка**

Дослідні тварини мають бути клінічно здоровими. Обов'язково враховують вік та стать тварин. Є й загальні вимоги до тварин – вони мають бути віком від 2 до 6 місяців. Обраних для експерименту свиней розподіляють по групах та призначають їм лікування. Підбір тварин за вагою, статтю та віком, а також за проявом впливу паразитів на організм істотно впливає на зниження розбіжностей отримуваних даних у дослідах. Слід зауважити, що підрахунок яєць/личинок збудника є важливим моментом при відборі експериментальних тварин у групи.

З метою створення штучної інвазії, рекомендовано в дослідні групи підбирати тварин, які не піддавалися впливу паразитів. Що ж стосується тварин, які перебували в середовищі, де циркулюють збудники інвазійних захворювань,

то їх необхідно лікувати затвердженим або схваленим антигельмінтним препаратом, що за своїм хімічним складом не належить до групи досліджуваного препарату. Такі заходи проводяться з метою звільнення організму експериментальних тварин від наявних в ньому паразитів.

При утриманні тварин необхідно суворо дотримуватися всіх ветеринарно-гігієнічних норм (утримання, годівля, вакцинації та обробки відповідно до регіональних вимог та практик). Всю цю інформацію також фіксують у завершальному звіті. При підборі тварин у групи необхідно витримати мінімальний термін їх акліматизації в нових умовах, що становить 7 діб. Слід мати на увазі, що утримання, водонапування та годівля мають бути відповідними до географічного розташування дослідних тварин. За тваринами необхідно щодобово спостерігати з метою визначення побічних реакцій.

## **Б. ОСОБЛИВІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ**

### **1. Дослідження з визначення дози**

Жодних особливих рекомендацій немає.

### **2. Дослідження з підтвердження дози**

Дослідження з підтвердження дози потрібно проводити для затвердження кожного випробування: для дорослих стадій, личинок. Для додаткових описів процедури необхідно посилатись на «Ефективність антигельмінтних засобів: загальні вимоги» [2].

### **3. Польові дослідження з визначення ефективності**

Жодних особливих рекомендацій немає.

### **4. Стабільність ефективності досліджень**

Використовують дві основні моделі досліджень з метою визначення стабільності ефективності: перша – бере до уваги лише умови проведення досліджень, друга – приймає до уваги поточні проблеми, що виникають після лікування. При цьому не існує стандартного протоколу для цих обох випадків. У зв'язку з цим за проведення досліджень, у протоколі серед іншої інформації необхідно відображати такі деталі роботи: визначення життєздатності личинок протягом дослідження, обґрунтування термінів забою з метою отримання личинок. В таких дослідах рекомендовано використовувати вільних від паразитів свиней. Одночасно, вважається за доцільне використання моделі досліджень, в якій до розв'язання ставиться декілька поточних завдань, адже вони найближчі до того, що насправді відбувається в природі.

Вимогами, які ставляться для досліджень зі стабільності ефективності, є наявність мінімум 2 випробувань (з певною кількістю гельмінтів), з однією необробленою та однією чи 2 обробленими групами тварин. Принаймні 6 тварин

у контрольній групі мають бути інвазованим. Рекомендації з приводу досліджень зі стабільної ефективності можуть бути затверджені лише на основі відбору за видами гельмінтів у тварин.

У протоколі, що включає різні поточні завдання, групи тварин лікують, після чого піддають дії природних або штучних інвазій протягом 7, 14, 21 або більше діб після обробки. Потім приблизно за три (або раніше) тижнів після зараження тварин досліджують на наявність паразитів.

Стабільність ефективності досліджень повинна бути підтверджена показником, як мінімум 90 % ефективності на основі показників математичних розрахунків.