



СОВМЕСТНАЯ ПРОГРАММА ФАО/ВОЗ ПО РАЗРАБОТКЕ СТАНДАРТОВ НА ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ КООРДИНАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ ФАО/ВОЗ ПО ЕВРОПЕ

30^я сессия

Астана, Казахстан, 3–7 октября 2016 года

РАБОТА «КОДЕКСА», ОТНОСЯЩАЯСЯ К РЕГИОНУ

(Подготовлено Координатором)

Обсуждение зилпатерола гидрохлорида в Кодексе

Введение

- Вопрос стимуляторов роста (и других стимуляторов продуктивности) в Кодексе за последние годы оказался очень противоречивым. В особенности, европейский регион выразил сильную озабоченность по поводу принятия стандартов стимуляторов роста (и других стимуляторов продуктивности) в Кодексе. Так было в последние годы с рактопаминем и недавно с рБСТ.
- Зилпатерол гидрохлорид (ZH) будет обсуждаться на Этапе 3 в пункте повестки дня 6.2 на 23 сессии Комитета Кодекса по остаткам ветеринарных препаратов в пищевых продуктах (CCRVDF). Поскольку он, как и рактопамин, является стимулятором роста, он уже породил бурную дискуссию в CCRVDF (см. историю).
- Поскольку обсуждения этих вопросов иногда оказывались вредными для работы Кодекса в целом, при участии в таких дискуссиях важно сохранять очень критический подход. Важно пересмотреть стратегии в соответствии с тем, что стало известно в прошлом.
- С другой стороны, важно разрабатывать новые позиции очень осторожно и иметь возможность объяснить эти позиции более широкой аудитории Кодекса.
- Поэтому обмен мнениями по поводу зилпатерола в CCEURO может помочь при переосмыслении вопроса стимуляторов роста, осторожной выработке позиций и подготовке стратегий.

ПРЕДПОСЫЛКИ

Описание зилпатерола гидрохлорида

- ZH — это β 2-адреностимулятор, используемый для стимуляции роста бычьих млекопитающих. Он распространяется компанией Merck Animal Health под маркой Zilmax® в виде пищевой добавки, которая «улучшает естественную способность скота перерабатывать корм в более постную говядину». Он дается скоту перорально в течение короткого периода времени — в последние 20 дней, — когда скот перерабатывает корм менее эффективно и обычно набирает излишки жира. Прием стимулятора прекращается за три дня до забоя. Характеристики мяса обработанного скота сохраняются до семи дней после трехдневного периода прекращения приема стимулятора. Он не предназначен для использования на животных, отобранных для размножения, молочных телятах, лошадях или других лошадиных (www.merck.com).

История CCRVDF/JECFA

- На CCRVDF20 Соединенные Штаты Америки (США) выдвинули ZH для включения в приоритетный список для оценки Объединенным экспертным комитетом по пищевым добавкам (JECFA), комитетом Кодекса по оценке рисков (CX/RVDF 12/20/11 Прил. 1);
- На CCRVDF20 не удалось достичь консенсуса по поводу включения этого препарата в Приоритетный список, поэтому было решено запросить рекомендации Комиссии относительно шагов, необходимых для принятия решения о включении ветеринарного препарата в Приоритетный список (REP12/RVDF стр. 110-114 и 118);
- CCRVDF20 направил Приоритетный список на утверждение Комиссии в виде нового документа, приведенного в Приложении IX, часть А в его отчете, и указал ZH в части В этого же Приложения в ожидании результата обсуждения Комиссии;

- САС35 заключила, что ЗН следует включить в Приоритетный список для оценивания JECFA, что для CCRVDF не требуется дальнейших указаний, что решения об управлении рисками должны следовать оценке рисков и что Комиссия одобрила Приоритетный список с добавлением ЗН. На основании этого CCRVDF начнет работу, основываясь на рекомендациях оценки JECFA. Делегации Китая, Хорватии, Египта, Европейского Союза, Норвегии и Швейцарии выразили оговорки по поводу этого решения (REP12/CAC, стр. 177-178);
- На JECFA78 прошло оценивание ЗН. Комитет счел треморы, наблюдаемые у людей и соответствующие действию вещества как β 2-адреностимулятора, наиболее прямым и неблагоприятным побочным эффектом для расчета допустимой суточной дозы (ADI). Комитет установил токсикологическую ADI 0--0,04 мкг/кг массы тела, но для рекомендации максимально допустимых уровней остаточного количества (МДУ) не хватило данных. Спонсору было предоставлено пояснение по поводу необходимых данных, и Секретариат JECFA получил дополнительные данные для рассмотрения на 81 сессии JECFA (ноябрь 2015 г.) с целью завершения оценивания (отчет JECFA78, REP15/RVDF, стр. 41);
- JECFA81 подтвердил ADI 0-0,04 мкг/кг массы тела и установил острую референтную дозу (ARfD) 0,04 мкг/кг массы тела на основании острых фармакологических эффектов, выявленных в ходе испытания одиночной дозы на человеке.
- JECFA 81 порекомендовал следующие предварительные МДУ для зилпатерола (нейтральное основание)

Вид	Почка (мкг/кг)	Печень (мкг/кг)	Мышцы (мкг/кг)
Скот	3,3 мкг/кг	3,5 мкг/кг	0,5 мкг/кг

Данных об остатке зилпатерола не хватило для оценки действия остатков в легких и других мясных пищевых продуктах скота, за исключением печени и почек.

- Теперь проекты МДУ будут обсуждаться на Этапе 3 в пункте повестки дня 6.2 CCRVDF23.

Статус в ЕС

- Директива Совета 96/22/ЕС¹ запрещает использование β 2-адреностимуляторов в ЕС, за исключением лекарственного применения, которое для бета-стимуляторов состоит в создании токолиза (подавление сократительной деятельности матки) у коров во время отела, а также для лечения затруднений дыхания, подторохлита и ламинита (воспаление копыта) и создании токолиза у лошадиных.
- В ЕС МДУ не установлены для ЗН, ни CVMP, ни EFSA не оценивали ЗН. Однако, EFSA проверило оценку JECFA.

Статус в других регионах

- Регистрация Zilmax одобрена в Бразилии, Канаде, Колумбии, Коста-Рике, Доминиканской Республике, Эквадоре, Гватемале, Гондурасе, Казахстане, Мексике, Никарагуа, Панаме, Перу, ЮАР, Южной Корее и США. Регистрация Zilmax идет еще в восьми странах: Аргентина, Австралия, Чили, Индонезия, Новая Зеландия, Пакистан, Тайвань и Уругвай (www.zilmax.com, по оценке 27 июля 2016 г.).
- Скот, получавший Zilmax, запрещен крупными мясокомбинатами и переработчиками мяса в США (FeedNavigator, 2015).

Предметы обсуждения

- Воздействие на человека. Нежелательными эффектами ЗН являются треморы у людей, используемые для расчета ADI, и острые фармакологические эффекты у людей, используемые для расчета ARfD. Следует заметить, что МДУ не устанавливались для тканей, помимо почек, печени и мышц.

¹ ДИРЕКТИВА СОВЕТА 96/22/ЕС от 29 апреля 1996 г. касательно запрета на применение в животноводстве определенных веществ гормонального или тиреостатического действия и бета-стимуляторов и отменяющие Директивы 81/602/ЕЕС, 88/146/ЕЕС и 88/299/ЕЕС (ОJ L 125, 23.5.1996, стр. 3).

- Здоровье животных. Последний обзор проблем со здоровьем животных, связанных с применением β -стимуляторов, доступен на веб-сайте Ассоциации американских врачей-ветеринаров (AVMA, 2014).

Есть отчеты о ряде случаев, когда скот, получавший ЗН, терял копыта при сильной жаре. Фактическая причина потери копыт на данный момент не установлена, но исследователи заключили, что здесь могло быть задействовано несколько факторов (Thomson et al., 2015). После публикации отчетов о потере копыт компания Merck временно приостановила продажу Zilmax и разместила на своем веб-сайте заявление: «после публикации этих очень разрозненных отчетов компания Merck Animal Health тесно сотрудничала с производителями кормов над решением проблем при помощи различных практик ведения фермерского хозяйства и протоколов, обеспечивающих правильное применение продукта. Это ответственность, к которой мы относимся очень серьезно». Одно экспериментальное исследование показало, что β -адреностимуляторы, «скорее всего, связаны с растущим количеством случаев, заболеваемостью и угрозой смерти в тех случаях, когда они применяются согласно одобренным FDA показаниям на этикетке» (Loneragan, Thomson and Scott, 2014). Компания Merck отвергла это исследование (FeedNavigator, 2014).

Применение ЗН противопоказано для лошадиных, пероральный прием зилпатерола лошадьми в дозировке, указанной для скота, может привести к длительным побочным эффектам, включая тахикардию, мышечные треморы и травмы почек (Wagner et al., 2008).

- Использование ресурсов. ЗН искусственно усиливает рост у здоровых животных. Прием Zilmax обеспечивает от 10 до 15 кг дополнительной массы парной туши и прирост живой массы от 5-9 кг. Производитель ЗН указывает, что поскольку Zilmax позволяет улучшить естественную способность скота перерабатывать корм в более постную говядину вместо излишков жира, постольку требуется меньше скота и, как результат, меньше природных ресурсов, что позволяет сохранять мясо доступным (www.zilmax.com).
- Восприятие потребителей. В европейском регионе большинство потребителей предпочитает иметь возможность выбирать продукт в зависимости от способа его производства и не питаться по незнанию животноводческой продукцией, изготовленной с использованием стимуляторов роста. Согласно исследованиям, они готовы платить больше за необработанные продукты (Опрос спроса на продукты питания, США, май 2016, Lusk et al, 2003)
- Торговые конфликты. На данный момент для ЗН не установлено международных МДУ, поэтому страны могут запрещать продукты, содержащие ЗН, на основании их собственного законодательства. По принятии МДУ Кодекса ситуация коренным образом изменится.

Ссылки

- AVMA, 2014. Обзор литературы по рискам для здоровья, связанным с применением β -адреностимуляторов. 9 мая 2014 г. <https://www.avma.org/KB/Resources/LiteratureReviews/Documents/Welfare%20Implications%20of%20the%20Use%20of%20B-Adrenoreceptor%20Agonists.pdf>
- Анкетирование спроса на продукты питания, май 2016 г. <http://agecon.okstate.edu/faculty/publications/5345.pdf>
- FeedNavigator, 2014. <http://www.feednavigator.com/Regulation/Merck-rejects-study-linking-Zilmax-to-thousands-of-cattle-deaths>
- FeedNavigator, 2015. <http://www.feednavigator.com/Manufacturers/Despite-new-research-into-beta-agonists-Zilmax-still-out-of-US-market>
- Loneragan, Thomson and Scott, 2014. Увеличение смертности в группах скота при приеме β -адреностимулятора рактопамина гидрохлорида и зилпатерола гидрохлорида. Plos One, 2014 9(3), e91177.
- Lusk, Roosen and Fox, 2003. Спрос на говядину от скота, получавшего гормоны роста либо генетически модифицированные корма: Сравнение потребителей во Франции, Германии, Великобритании и США. American Journal of Agricultural Economics Февраль 2003 г.
- Thomson, Loneragan, Henningson, Ensley and Bawa. Описание нового синдрома усталости откормленного скота на кормовых площадках после транспортировки. JAVMA, том 247, №1, 1 июля 2015 г., стр. 66.
- Wagner et al., 2008 Journal of Equine Veterinary Science том 28, №4 (2008)