

Краткий курс лечения респираторного симптомокомплекса у свиней:

роль фармакокинетики и фармакодинамики в стратегии сдерживания антибиотикорезистентности



М.Л. БЕРДНИКОВ, заместитель директора департамента продвижения ГК ВИК,
e-mail: berdnikov@vicgroup.ru

Респираторные заболевания, вызываемые *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* и *Glaesserella parasuis*, наносят значительный экономический ущерб свиноводству. В статье рассматривается стратегия применения короткого курса антибиотикотерапии на основе марбофлоксацина, соответствующего концепции SISAAB (Single Injection Short Acting AntiBiotic).

Ключевые слова: респираторный симптомокомплекс, марбофлоксацин, свиноводство.

Short course treatment of respiratory symptom complex in pigs: The role of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the strategies to contain antibiotic resistance

M.L. BERDNIKOV, deputy director of promotion department, VIC Group, e-mail: berdnikov@vicgroup.ru

Respiratory diseases caused by *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, and *Glaesserella parasuis* lead to significant economic losses in pig farming. This article explores the strategy of short-course antibiotic therapy using marbofloxacin, aligned with the SISAAB (Single Injection Short Acting AntiBiotic) concept.

Key words: respiratory symptom complex, marbofloxacin, pig production.

■ Введение

Респираторный симптомокомплекс у свиней считается одной из наиболее значимых проблем в промышленном свиноводстве. Основными возбудителями системного респираторного заболевания являются *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* и *Glaesserella parasuis* – известные патогены из семейства Pasteurellaceae. Респираторный симптомокомплекс у животных широко распространен в странах с развитым свиноводством и наносит значительный экономический ущерб хозяйствам за счет высокой смертности поголовья и затрат на лечение больных животных, проведение ветеринарно-санитарных мероприятий.

Согласно статистике, более 75% АБП (антибактериальных препаратов) направлено на лечение респираторных инфекций, поэтому вопрос применения АБП при лечении инфекций

с локализацией в легочной системе является одним из приоритетных в плане борьбы с распространением резистентности [9].

В связи с широким распространением лекарственной устойчивости микроорганизмов доступные АБП в ветеринарной практике становятся менее эффективными и затратными, а риски неблагоприятных исходов лечения животных растут. Это подчеркивает необходимость более глубокого изучения данной проблемы с учетом фармакокинетики и фармакодинамики антибиотика [1].

Заслуживает внимания такое действующее вещество, как марбофлоксацин, который бактерицидно влияет на основные возбудители респираторного тракта – *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* и *Glaesserella parasuis* с низким риском развития резистентности у патогенов. Он обладает высокой био-

доступностью (более 90%), хорошим тканевым проникновением, особенно в ткани легких [12]. Создает высокие концентрации в лейкоцитах, что важно при лечении внутриклеточных инфекций, например *Mycoplasma* spp.

Марбофлоксацин – это антибиотик из группы фторхинолонов III поколения, обладающий широким спектром антибактериальной активности. Фторхинолоны относятся к концентрационно-зависимым антибиотикам. Для них характерна корреляция между эффективностью и величиной отношения площади под фармакокинетической кривой (ПФК, или AUC) к минимальной подавляющей концентрации (МПК) [11]. Рост соотношения коррелирует с усилением терапевтического эффекта.

Механизм действия марбофлоксацина основан на ингибировании ключевых бактериальных ферментов –

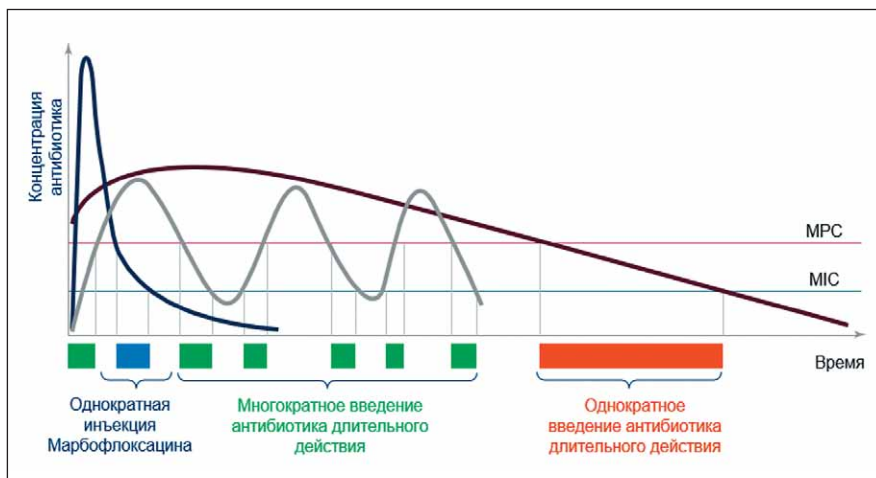


Рис. Сравнение времени преселекции мутаций при однократном введении марбофлоксацина (SISAAB) и многократном использовании пролонгированных антибиотиков [7]

ДНК-гиразы (топоизомеразы II) и топоизомеразы IV, которые участвуют в репликации, транскрипции и разделении дочерних хромосом. Связываясь с этими ферментами, марбофлоксацин нарушает суперспирализацию ДНК и вызывает накопление разрывов в двойной цепи, что приводит к остановке репликации и транскрипции.

Это вызывает необратимые повреждения генетического материала, активируя механизмы апоптоза или лизиса клетки и обеспечивая быстрый бактерицидный эффект [4]. Таким образом, даже после выведения антибиотика из схемы лечения бактерии не могут быстро восстановить свою ДНК, что продлевает их угнетение. То есть марбофлоксацин повышает чувствительность к фагоцитозу и после снижения концентрации антибиотика иммунная система продолжает уничтожать ослабленные бактерии.

Период полувыведения действующего вещества — марбофлоксацина длится до 14 часов. Например, у свиноматок период полувыведения составляет 8–10 часов, а у молодых свиней — 13 часов [10]. Это позволяет вводить препарат один раз в сутки. Данное фармакокинетическое свойство было использовано учеными еще в 2009 году, когда однократно применяли ударную дозу антибиотика — 10% марбофлоксацина.

Так была создана концепция лечения, основанная на однократном введении антибиотика короткого действия (SISAAB — Single Injection Short Acting AntiBiotic). Она позволяет быстро достичь терапевтического эффекта при минимальном времени

воздействия антибиотика на организм животного, способствуя активации естественного иммунитета после бактерицидного действия [2].

Концепция SISAAB строится на принципе концентрации, предотвращающей мутации (MPC — mutant prevention concentration). Это минимальная концентрация антибиотика, которая подавляет рост самого устойчивого штамма бактерий и исключает возникновение резистентных мутантов. Методика предполагает использование дозы антибиотика, которая в четыре-восемь раз превышает концентрацию, необходимую для подавления 90% бактерий в популяции [3].

Экспериментальные данные К. Nedbalcova et al. (2018) подтверждают, что именно 10%-ная концентрация марбофлоксацина обеспечивает достижение начальной терапевтической концентрации, соответствующей ключевому требованию концепции SISAAB — созданию достаточной ударной дозы для эффективного подавления бактериальной популяции при однократном введении [8].

Как видно из рисунка, однократное введение марбофлоксацина обеспечивает быстрый пик концентрации, значительно превышающей минимальную ингибирующую концентрацию (MIC), с последующим стремительным снижением до субтерапевтического уровня в течение 24 часов. Такой профиль существенно ограничивает временное окно, в котором концентрация антибиотика находится в диапазоне между MIC и концентрацией, предотвращающей мутации (MPC) — период, наиболее опасный с точки зрения селекции резистентных штаммов.

В отличие от схем с многократным введением или использованием пролонгированных препаратов, при которых антибиотик длительно сохраняется в опасной зоне (между MIC и MPC), стратегия SISAAB минимизирует такой критический период. Это объясняет ее преимущество в снижении риска развития резистентности, так как время потенциального отбора мутантов первого порядка сокращается до минимально возможного.

Являясь липидорастворимой органической кислотой с умеренной связывающей способностью к белкам плазмы, марбофлоксацин демонстрирует глубокую степень проникновения в ткани и широкое распределение в организме. Особенно большие терапевтические концентрации антибиотика наблюдаются в легочной ткани, превышая его уровень в плазме крови [5, 6]. Результаты исследований подтверждают, что марбофлоксацин характеризуется благоприятными фармакокинетическими параметрами при парентеральном введении.

В Европе в период 2005–2013 годов в рамках исследования, посвященного мониторингу чувствительности респираторных патогенов к марбофлоксацину, было установлено, что уровень чувствительности к действующему веществу остается значительным [7]. Селекция устойчивости наблюдалась лишь у 0,4% изолятов *Streptococcus suis*, который также является ключевым агентом в развитии респираторного симптомокомплекса. Для других патогенов, таких как *Actinobacillus pleuropneumoniae* и *Bordetella bronchiseptica*, случаев селекции зарегистрировано не было. У *Pasteurella multocida* уровень селекции составил 0,1%, а у *Glaesserella parasuis* — 1,4%.

Высокая эффективность марбофлоксацина в борьбе с респираторными патогенами, подтвержденная европейскими исследованиями, находит свое отражение и в ветеринарной практике РФ. Среди средств, содержащих марбофлоксацин и представленных на российском рынке, стоит отметить ветеринарный препарат «Марбофлоцин 10%», производимый компанией «АлексАнн» под брендом «Новая Группа».

Данный отечественный продукт изготавливается с использованием субстанции, соответствующей фармакопейным стандартам, с правильно подобранными эксципиентами,

что обеспечивает 100%-ную стабильность препарата на протяжении всего срока годности, предотвращает деградацию действующего вещества и исключает токсичность.

Цель исследования – определение терапевтической эффективности «Марбофлоцина 10%» в сравнении с препаратом-аналогом.

■ **Материалы и методы**

Для подтверждения клинической эффективности ветеринарного препарата «Марбофлоцин 10%» на одном из промышленных свиноводческих предприятий Российской Федерации был проведен производственный опыт с определением терапевтической эффективности «Марбофлоцина 10%» в сравнении с препаратом-аналогом.

На предприятии у свиней в возрасте 120 дней с клиникой респираторного синдрома был лабораторно подтвержден диагноз «пневмония». Были выделены из легких павших животных и идентифицированы бактерии *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Glaesserella parasuis* и *Streptococcus suis*.

Далее из животных с клиническими симптомами было сформировано две группы – контрольная (препарат-аналог) и опытная («Марбофлоцин 10%»). Свиньи были размещены в санитарных станках по 600 голов в каждом. Оба препарата применялись согласно инструкции и концепции терапии SISAAВ однократно в дозировке 8 мг/кг по действующему веществу. Животные в контрольной и опытной группе (1200 голов) имели одинаковые условия содержания и кормления, возраст, вес.

Как видно из **таблицы**, применение препарата «Марбофлоцин 10%» продемонстрировало более высокую эффективность: количество павших животных составило 3 против 10 голов в группе препарата-аналога, а число повторных обработок снизилось до 15 случаев по сравнению с 50. Сохранность животных в группе, в которой использовали «Марбофлоцин 10%», была 98,80%, что на 3% превышает показатель группы препарата-аналога (95,80%).

Несмотря на более высокую стоимость обработки, применение «Марбофлоцина 10%» обеспечило экономическую выгоду за счет сохранения большего количества животных, что подтверждается расчетами стоимости сохраненных голов.

Таблица. Результаты применения препарата «Марбофлоцин 10%» при респираторном симптомокомплексе у свиней

Показатель	«Марбофлоцин 10%»	Препарат-аналог
Кол-во животных, подвергшихся лечению, гол.	600	600
Возраст, дн.	120	120
Вес, кг	90	90
Пало с патологическими признаками, характерными для респираторного симптомокомплекса, гол.	3	10
Выбраковано, гол.	4	15
Кол-во животных, подвергнутых повторному лечению, гол.	15	50
Сохранность, %	98,80	95,80
Стоимость сохраненных голов, руб.	237 600,00	

■ **Выводы**

Таким образом, препарат «Марбофлоцин 10%» в производственном опыте продемонстрировал не только высокую клиническую эффективность, но и экономическую целесообразность. Преимущество терапевтической эффективности «Марбофлоцина 10%» над аналогичным препаратом обусловлено постантибиотическим эффектом (ПАЭ), который играет ключевую роль в концепции терапии SISAAВ.

Согласно исследованиям, длительность ПАЭ напрямую зависит от скорости достижения концентрации препарата, превышающей MIC90 целевого штамма не менее чем в четыре раза. При этом сбалансированный состав и хорошее качество вспомогательных компонентов обеспечивают «Марбофлоцину 10%» повышенную биодоступность и ускоренное всасывание в отличие от аналогичных препаратов [8]. Это способствует быстрому созданию терапевтических концентраций в очаге инфекции.

Постантибиотический эффект – это период подавления роста бактерий, который сохраняется после кратковременного воздействия антимикробного препарата, даже когда его концентрация в организме становится неопределяемой.

Знание длительности ПАЭ имеет важное значение для клинической практики, так как позволяет оптимизировать режимы дозирования и повысить эффективность лечения инфекций бактериальной этиологии.

Длительный ПАЭ in vitro с высокой вероятностью указывает на благоприятный клинический исход, тогда как короткий ПАЭ может быть связан с неудовлетворительными результатами лечения. ПАЭ марбофлоксацина на *Actinobacillus pleuro-*

pneumoniae, *Pasteurella multocida* и *Glaesserella parasuis* сохранялся в течение более долгого периода по сравнению с ампициллинами и прочими фторхинолонами [13].

Продолжительность постантибиотического эффекта является важным параметром, дополняющим фармакокинетический и фармакодинамический профиль антимикробных препаратов наряду с минимальной ингибирующей концентрацией.

■ **Заключение**

«Марбофлоцин 10%» является перспективным препаратом для лечения респираторного симптомокомплекса у свиней благодаря широкому спектру антибактериальной активности в отношении возбудителей, поражающих респираторную систему. Его применение обосновано оптимальными фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками, включая высокую скорость всасывания, биодоступность, хорошее тканевое проникновение в легкие, бактерицидное действие, период полувыведения и выраженный постантибиотический эффект.

Указанные свойства в сочетании с рациональным подходом к лечению свиней респираторной патологии также способствуют снижению риска развития антимикробной резистентности.

В представленном производственном опыте препарат продемонстрировал высокий уровень терапевтической эффективности и безопасности, обеспечивая быстрое достижение клинического улучшения.

Таким образом, соблюдение научно обоснованных протоколов применения антимикробных средств – ключевой фактор сохранения эффективности лечебных схем и устойчивого развития свиноводства.

Литература

1. E. Hernandez-Cuellara, A.L. Guerrero-Barrera, F.J. Avelar-Gonzalez, J.M. Diaz, J. Chavez-Reyes, A. Salazar de Santiago. Adhesion mechanisms of *Actinobacillus pleuropneumoniae* to the porcine respiratory system and biofilm formation. *Austral. J. Vet. Sci.*, 2022. Vol. 54. №3. Valdivia set. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0065291120300278>.
2. Hoeltig D., Rohde J., Brunner B., Hellmann K., Grandemange E. & Waldmann K.-H. Efficacy of a one-shot marbofloxacin treatment on acute pleuropneumonia after experimental aerosol inoculation of nursery pigs. *Porcine Health Management*, 2018. 4(1):1–10. DOI: 10.1186/s40813-018-0089-2.
3. Grandemange E., Perrin P.A., Cvejic D., Haas M., Rowan T. & Hellmann K. Randomised controlled field study to evaluate the efficacy and clinical safety of a single 8 mg/kg injectable dose of marbofloxacin compared with one or two doses of 7.5 mg/kg injectable enrofloxacin for the treatment of *Actinobacillus pleuropneumoniae* infections in growingfattening pigs in Europe. *Porcine Health Management*, 2017. 3(1):1–12. DOI: 10.1186/s40813-017-0057-2/FIGURES/1.
4. Brown S.A. Fluoroquinolones in animal health. *J. Vet. Pharm. Ther.*, 1996. 19:1.
5. Lees P. & Shojaee Aliabadi F. Rational dosing of antimicrobial drugs: Animals versus humans. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2002. 19(4):269–284. DOI: 10.1016/S0924-8579(02)00025-0.
6. Dorey L., Pelligand L. & Lees P. Prediction of marbofloxacin dosage for the pig pneumonia pathogens *Actinobacillus pleuropneumoniae* and *Pasteurella multocida* by pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling. *BMC Veterinary Research*, 2017. 13(1):1–10. DOI: 10.1186/s12917-017-1128-y.
7. El Garch F., Kroemer S., Galland D., Morrissey I. & Woehrle F. Survey of susceptibility to marbofloxacin in bacteria isolated from diseased pigs in Europe. *Veterinary Record*, 2017. 180(24):34–60. DOI: 10.1136/vr.103954.
8. Nedbalcova K., Zouharova M., Sperling D. Post-antibiotic effect of marbofloxacin, enrofloxacin and amoxicillin against selected respiratory pathogens of pigs. *Veterinarni Medicina*, 2019. P. 64.
9. Anon. EMEA/CVMP/627/01-Final Guideline for the demonstration of efficacy for veterinary medicinal products containing antimicrobial substances. 2001.
10. Marbofloxacin In subject area: Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutical Science. <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/marbofloxacin>.
11. Ball P. Quinolone generations: Natural history or natural selection. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2000. 46(Suppl T1):17.
12. Bryskier A. Fluoroquinolones/ Bryskier A. (ed.)//Antimicrobial Agents: Antibacterials and Antifungals. Washington, DC: ASM Press, 2005. P. 668.
13. Carbone M. et al. Activity and postantibiotic effect of marbofloxacin, enrofloxacin, difloxacin and ciprofloxacin against feline *Bordetella bronchiseptica* isolates. *Vet. Microbiol.*, 2001. 81:79.

ЛЕНТА НОВОСТЕЙ



Минсельхоз предложил увеличить субсидии на покупку сельхозтехники

По льготным кредитам могут начать субсидировать 70% ключевой ставки ЦБ.

Недоступность заемного финансирования не позволяет аграриям инвестировать в обновление парка сельхозтехники. Минсельхоз предложил увеличить размер субсидии, предоставляемой уполномоченным банкам при выдаче льготных кредитов на покупку сельскохозяйственной техники российского производства, до 70% ключевой ставки ЦБ, следует из проекта приказа ведомства, опубликованного на портале проектов нормативных правовых актов.

Сейчас субсидируется 50% ключевой ставки. Проект приказа подготовлен в целях стимулирования приобретения техники российского производства и белорусской техники, выпущенной на территории РФ, говорится в справке к документу. Про-

дажи отечественной сельхозтехники в январе-апреле снизились на 32% в стоимостном выражении, ранее писал «Агроинвестор».

«Отечественные предприятия сталкиваются с рухнувшим спросом, ростом себестоимости выпускаемой продукции, необходимостью сокращать или полностью останавливать инвестиционные программы», – сообщила ассоциация «Росспецмаш» по итогам заседания совета директоров объединения.

Вероятное понижение статуса свиноводческого предприятия в Воронежской области

Управление Россельхознадзора по Воронежской, Белгородской и Липецкой областям осуществляет постоянный контроль за соблюдением ветеринарных норм на свиноводческих фермах, чтобы предотвратить распространение опасных заболеваний среди животных. В мае в ходе контрольного мероприятия было проведено выездное обследование свиноводческого хозяйства в Воронежской области, информирует Meatinfo.

В результате инспекции ветеринарные специалисты обнаружили нарушения ветеринарных правил. На основании данных выявленных нарушений ведомством было принято решение о понижении зоосанитарного статуса предприятия до I компартмента. Это решение обусловлено наличием открытых пространств в ограждениях периметра свиноводческого комплекса, что создает риск проникновения диких животных и нарушает требования биологической безопасности. Ранее это предприятие было отнесено к IV компартменту, что являлось наивысшим уровнем биозащиты.

В Воронежской области насчитывается 78 свиноводческих ферм, и в 2025 году были проведены контрольные мероприятия на каждом из них. На большинстве ферм был подтвержден IV уровень биобезопасности, однако данный случай стал единственным с понижением статуса.

Ведомство напоминает хозяйствующим субъектам о важности соблюдения ветеринарных норм для обеспечения эпизоотического благополучия как на уровне хозяйства, так и на уровне региона.