

ФОСФОМИЦИН – НОВОЕ СЛОВО В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Н.В. Фёдорова, заслуженный ветеринарный врач РФ,
ветврач-консультант ООО «Хитон»

А.Н. Ильяшенко, к.б.н., продакт-менеджер ООО «МедпроВет»

АННОТАЦИЯ

На протяжении многих лет инфекционные заболевания являются основной причиной падежа в животноводстве. Не смотря на существенный прогресс и достижения последних лет в области разработки антибактериальных лекарственных средств, эта проблема по-прежнему актуальна и сегодня, в первую очередь из-за выработки резистентности у патогенных организмов. Один из путей решения данной проблемы – использование препаратов на основе новых действующих веществ.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время появляется все больше данных, подтверждающих активность *in-vitro*, эффективность в экспериментах *in-vivo* так называемых «старых-новых» антибиотиков (*an old-new antibiotics*) - термин предложен R. Raz). К ним, в частности, относятся фосфомицин.

Фосфомицин (цис-1,2-эпоксифосфоновая кислота), изначально известный как «фосфономицин» – природный бактерицидный антибиотик широкого спектра действия, структурно не относящиеся к другим классам антимикробных веществ. Впервые фосфомицин был изолирован в 1966 году из штамма *Streptomyces fradiae*,

а позже из *St. viridochromogenes*, *St. Wedmorensis*, *Pseudomonas viridiflava* и *Penicillium strains*. В настоящее время фосфомицин получают исключительно путем химического синтеза [1, 2, 5, 8, 11].

СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА МОЛЕКУЛЫ

Принадлежность к органическим антибиотикам группы фосфорной кислоты придает фосфомицину ряд химических характеристик, как правило, не встречающихся в других антибиотиках – это делает его особенно уникальным.

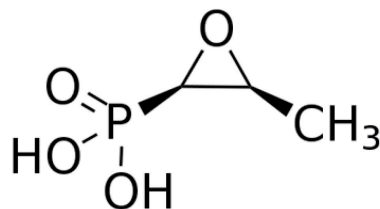


Рис. 1. Структурная формула молекулы фосфомицина

Таблица 1. Спектр действия фосфомицина

Тип бактерии	Минимальная подавляющая концентрация, ppm		
	< 16	< 16-64	< 64
Аэробные грамположительные бактерии	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus (spynnus) C-F-G</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Enterococcus faecium</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> , <i>Staphylococcus agalactiae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Mycobacterium spp.</i> , <i>Nocardia sp.</i>
Аэробные грамотрицательные бактерии			<i>Moraxella spp.</i> , <i>Bordetella spp.</i> , <i>Legionella spp.</i>
Факультативные аэробные анаэробные грамотрицательные бактерии	<i>Histophilus somni</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Citrobacter spp.</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Salmonella spp.</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>Aeromonas spp.</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i>		<i>Corynebacterium spp.</i> , <i>Bruceella spp.</i>
Микроаэрофильные бактерии	<i>Campylobacter jejuni</i>		
Анаэробные грамотрицательные бактерии	<i>Peptococcus spp.</i> , <i>Fusobacterium spp.</i>		<i>Mycobacterium spp.</i> , <i>Bacteroides</i>
Грамотрицательные без клеточной стенки			<i>Coxiella burnetii (A)</i> , <i>Rickettsia spp. (A)</i> , <i>Chlamydia spp. (A)</i> , <i>Mycoplasma spp. (FAA)</i> , <i>Ureaplasma pp. (FAA)</i>

Примечание: А – аэробные, FAA – факультативные аэробные анаэробные.

Отличительными особенностями фосфомицина являются простое строение молекулы и предельно низкий для антибиотика молекулярный вес (Рис.1). Если сравнивать ее вес (194,1 г/моль) с аналогичными веществами, то окажется, что она меньше доксициклина (444,4 г/моль) в 2,3 раза, марбофлоксацина (254,3 г/моль) в 1,3 раза, флорфеникола (358,2 г/моль) в 1,9 раза, Гентамицин [4]. Фосфомицин сохраняет стабильность в широком интервале pH – от 4 до 11 Максимум активности проявляется при pH=6,2.

Фосфомицин плохо связывается с белками (<0,5%). Благодаря этому, он хорошо распространяется в тканях внутри- и внеклеточных жидких средах организма [1].

Исследования фармакокинетики фосфомицина показали, что в плазме крови он находится в несвязанном виде, т.е. не задерживается ее белками. Благодаря этому он способен оказывать ингибирующий эффект на бак агенты в течение 3-5 часов и не зависит от преодоления максимальной концентрации в плазме крови. Для сравнения, бета-лактамы антибиотики способны работать не более 2 часов [6, 10, 12].

СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ

Фосфомицин оказывает бактерицидное воздействие на широкий спектр грамположительных и грамотрицательных бактерий, превосходя возможности антибиотиков пеницилиновой и цефалоспориновой группы [1] (Таблица 1).

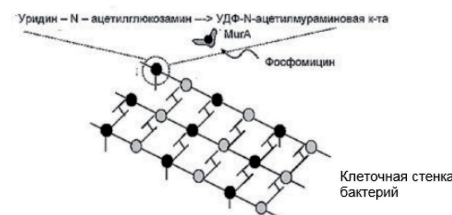


Рис. 2. Механизм действия фосфомицина

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Фосфомицин с помощью двух систем пермеаз, одна из которых переносит L-α-глицерилфосфат, а другая является индуцибельной и переносит D-глюкозо-6-фосфат в бактериальную цитоплазму. Фосфомицин воздействует на размножение бактерий путем ингибирования

Таблица 2. Резистентность 674 изолятов *E. coli* птиц к противомикробным препаратам

Действующее вещество	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
Ампициллин	40	46	56	59	57	60	61
Хлорамфеникол	8	15	17	21	20	23	21
Энрофлоксацин	0.3	15	30	35	44	52	53
Фосфомицин	1	2	2	2	4	3	4
Норфлоксацин	2	8	20	23	21	24	33
Стрептомицин	86	82	90	74	85	80	83
Сульфаметоксазол и триметоприм	31	29	36	32	33	33	36
Тетрациклин	73	78	80	91	90	93	95

Источник: Научно исследовательский центр ветеринарной медицины г. Пилар (Аргентина)

создания клеточной стенки и начала синтеза пептидогликана (муреина). Фосфомицин является структурным аналогом фосфоенолпирувата. Инактивирует N-ацетил-глюкозамино-3-о-энолпирувил-трансферазу, необратимо блокирует конденсацию уридиндифосфат-N-ацетил-глюкозамина с фосфоенолпируватом, подавляет синтез УДФ-N-ацетилмуравовой кислоты, ингибирует таким образом начальный этап образования пептидогликана клеточной стенки бактерий [8].

Фосфомицин обладает высокой селективностью, он не ингибирует реакции, требующие фосфоенолпирувата в животных клетках. У животных, ферментативная атака происходит вдали от фосфоенолпирувата и фермент не признает фосфомицин в качестве субстрата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ АНТИБИОТИКАМИ

Фосфомицин может действовать синергически с другими антибиотиками, особенно с теми, которые подавляют поздние стадии синтеза клеточной стенки. Он действует синергически с другими противомикробными препаратами, в основном, с бета-лактамами, аминогликозидами, хлорамфениколом, тетрациклином, эритромицином, котримоксазолом и хинолонами [3].

Совместно с пенициллином он имеет синергический эффект на *S. aureus* и *S. pneumoniae*, с ампициллином он оказывает синергическое действие на *S. aureus* и *E. coli*, и с цефалоспорином он оказывает синергическое действие на *S. aureus* и *P. aeruginosa*. Кроме того, синергизм с ванкомицином был проявлен на *S. aureus* и *S. epidermidis*, с имипенем на *S. epidermidis* и *K. pneumoniae*, с рифампицином на *S. epidermidis* и *E. faecalis*, с ципрофлоксацином на *S. aureus*, *S. epidermidis* и *E. Faecalis*, со стрептомицином он оказывает синергическое действие на *E. coli* и аддитивно синергическое на *S. aureus* и *P. aeruginosa* [1].

Фосфомицин действует синергически с антибиотиками, которые подавляют поздние стадии синтеза клеточных стенок. Патогенные микробы в большей степени подверженные синергическому воздействию: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *E. coli*.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Чувствительность к фосфомицину напрямую зависит от проницаемости клеточной мембраны. Устойчивость бактерий к фосфомицину наследуется хромосомами. Чтобы произошли мутации, необходимо преодолеть два транспортных механизма, описанных ранее.

Поскольку фосфомицин впервые был использован в медицине, врачи первыми проводили испытания на

Таблица 3. Резистентность 134 изолятов *S. enteritidis* птиц к противомикробным препаратам

Действующее вещество	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998
Ампициллин	4	6	8	8	9	10	10
Хлорамфеникол	5	7	10	10	11	10	10
Энрофлоксацин	0,3	1	3	4	4	5	5
Фосфомицин	0	1	0	0	0	1	0
Фуразолидон	8	9	12	20	21	23	25
Норфлоксацин	1	3	4	5	6	7	7
Оксилиновая кислота	1	4	6	8	9	9	9
Сульфаметоксазол и триметоприм	8	9	9	10	13	14	14
Тетрациклин	22	19	23	26	24	26	28

Источник: Научно исследовательский центр ветеринарной медицины г. Пилар (Аргентина)

Таблица 4. Резистентность 120 штаммов *E. coli* птиц к противомикробным препаратам

Действующее вещество	Резистентность, %	Средняя чувствительность, %	Высокая чувствительность, %
Амоксициллин	70 (58,0)	-	50 (42,0)
Ампициллин	70 (58,0)	-	50 (42,0)
Цефалексин	65 (54,6)	6 (5,00)	49 (40,4)
Цефалотин	65 (54,6)	6 (5,00)	49 (40,4)
Ципрофлоксацин	75 (62,5)	-	45 (37,5)
Энрофлоксацин	74 (62,0)	-	46 (38,0)
Фосфомицин	10 (8,70)	-	110 (91,3)
Норфлоксацин	69 (57,6)	-	51 (42,4)
Сульфаметоксазол и триметоприм	59 (49,5)	-	61 (50,5)
Тетрациклин	97 (76,0)	-	29 (24,0)

Источник: Институт биологии г. Сан-Паулу (Бразилия, 2004)

развитие чувствительности бактерий к препарату; эти испытания проводятся до сих пор в Европе и США, и показывают отрицательную динамику к развитию резистентности.

Более 30 лет компания БЕДСОН С.А. занимается производством фосфомициновых антибиотиков для ветеринарного применения и на протяжении всего этого времени осуществляет постоянный контроль, и поощряет диагностические лаборатории, как государственные, так и частные за мониторинг чувствительности изолированных в природе бактериальных штаммов (Табл. 1).

В 2005 на конференции Национальной ассоциации ученых-специалистов по птицам – ANECA (Мексика) было представлено исследование по 121 штаммам *Escherichia coli*. Эти штаммы были изолированы из больных цыплят и отмечены как мультирезистентные. Штаммы были произведены в Мексике, Южной Африке и Латинской

Америке в период 2000–2004 гг. 98,3 % изученных штаммов оказались чувствительны к фосфомицину.

ТОКСИЧНОСТЬ И ПЕРИОД ВЫВЕДЕНИЯ

Низкая токсичность и потенциальная эффективность фосфомицина – основные факторы, которые способствуют его использованию для человека и животных. Для сравнения, полудетальная доза для мышей (внутрибрюшинно) – 4 г/кг для натриевой соли и 20 г/кг для фосфомицина кальция. Отсутствие тератогенного действия на кроликов и мышей привело к выводу, что фосфомицин можно безопасно применять в течение младенчества и, возможно, во время беременности [9].

Последние исследования по изучению остаточных концентраций в тканях домашней птицы подтверждают его высокую скорость выведения из организма (табл. 5).

Таблица 5. Средняя концентрация фосфомицина в органах и тканях цыплят-бройлеров в разное время после перорального введения действующего вещества в количестве 40 г/кг живой массы [7].

Образец	Концентрация фосфомицина, мкг/г		
	24 часа	48 часов	72 часа
Мышца бедра	0,28	<0,10	<0,10
Грудная мышца	<0,10	<0,10	<0,10
Печень	<0,10	<0,10	<0,10
Почка	0,23	<0,10	<0,10

ФОСФОМИЦИН В РОССИИ

На сегодняшний день в России зарегистрирован единственный препарат на основе фосфомицина для применения в ветеринарии – ФОСБАК ПЛЮС Т. Препарат разработан компанией Бедсон С.А. (Аргентина) и широко применяется в сельском хозяйстве в 50 странах мира. В последнее время наибольший интерес наблюдается в странах Европы – Италии, Германии, Португалии, Испании и др. Мировые лидеры производства мяса, такие как, CP Group, Produmix, Procavi, Granja Tres Arroyos, Alcon (Cargill), Rasic, Sadia, Tyson оценили высокую эффективность препарата и используют его для лечения свиней и домашней птицы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gobernado M. Fosfomicina // Rev. Esp. Quimioter. 2003. – 16. – P. 15-40.
2. Grassi G. Fosfomycin Trometamol: Historical Background and Clinical Development. Discussion 1: Fosfomycin Trometamol // Preclinical Studies. Infect. 1990. – 18. P. 57-59.
3. Gudiol F. Facts and myths about fosfomycin. Oral presentations. 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases and 25th International Congress of Chemotherapy 17th ECCMID/25th ICC. Munich, Germany. 2007.
4. Gutiérrez O.L. et al. Pharmacokinetics of disodium – fosfomycin in mongrel dogs. // Res. Vet. Sci. 2008. – 85(1). – P. 156-161.
5. Hendlin D. et al. Phosphomycin, a new antibiotic produced by strains of Streptomyces // Science. 1969. – 166(3901). – P. 122-123.
6. Labarca J. Nuevos conceptos en farmacodinamia debemos repensar cómo administramos antimicrobianos? // Rev. Chil. Infectol. 2002. – 19(1). – P. 28-32.
7. Perez D.S. et al. Determination and Withdrawal Time of Fosfomycin in Chicken Muscle, Liver and Kidney // Int. J. Poult. Sci. 2011. – 10 (8). – P. 644-655.
8. Popovic M. et al. Fosfomycin: an old, new friend? // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2010. – 29. – P. 127-142.
9. Prieto A. 1986. Fosfomycin: first phosphonic antibiotic used in the clinic. Proceedings of the International Symposium. Mexico. Libro Resumen. 1-5.
10. Sauerermann R. et al. Antibiotic abscess penetration: fosfomycin levels measured in pus and simulated concentration-time profiles // Antimicrob. Agents. Chemother. 2005. – 49(11). – P. 4448-4454.
11. Shi J. et al. The epoxidation of cis-propenylphosphonic acid to fosfomycin by *Penicillium* sp. // Wei Sheng Wu Xue Bao. 2001. – 41(3). – P. 353-356.
12. Zozaya D.H. Pharmacokinetics of a single bolus intravenous, intramuscular and subcutaneous dose of disodium fosfomycin in horses // J. Vet. Pharmacol. Ther. 2008. – 31(4). – P. 321-327.

Хлорелла

КОРМОВАЯ ДОБАВКА ДЛЯ ЖИВОТНОВОДСТВА

Одноклеточная планктонная зеленая водоросль, которая отличается быстрой размножения, богатством биомассы аминокислотами, витаминами, ферментами, минералами.





Суспензия хлореллы – природная кормовая добавка для животных, которая стимулирует обменные процессы в организме.

Показатель	Средний размер клеток, мкм	5,91 ± 0,15
Форм-фактор		1,003 ± 0,03

Биохимический состав и ферментативный комплекс хлореллы

	Биохимический состав хлореллы (в % от абсолютной сухой биомассы)					
	сырой протеин	сырая клетчатка	сырой жир	сырая зола	кальций	фосфор
Хлорелла, парковая с помощью нашей технологии	43,66	2,4	4,52	7,7	0,26	0,87
ТУ 9284-001-12001826-05	40,60	2,5	4,7	5,8	0,15-0,35	0,45-1

Ферментативный комплекс

Активность каталазы, МЕ/г	0,13
Активность СОД, МЕ/г	24,5

Хлорелла в животноводстве

Эффект использования хлореллы в животноводстве:

1. Увеличение среднесуточных приростов при откорме молодняка КРС на 20-55 %.
2. Увеличение удоев коров до 25 %, жирности молока до 0,3%.
3. Увеличение среднесуточных приростов при откорме свиней – 30-40%.
4. Стабилизация выводимости яиц на уровне 90%.
5. Сокращение падежа бройлеров от 3 до 4 раз.
6. Увеличение забойной массы птицы на откорме до 20%.
7. Увеличение выживаемости сеголетков карпа до 90%.
8. Экономия расходования кормов до 22% за счет повышения их усвояемости.

Биостатика

ООО «Биостатика»: 150042, Ярославская область, г. Ярославль, Туаевское шоссе, д. 58, оф. 244
Тел.: (4852) 92-56-38
E-mail: biostatika@yandex.ru

ФОСБАК® ПЛЮС Т

решает самые сложные проблемы



колибактериоз

► единственный в России препарат на основе фосфомицина

► не вырабатывает резистентности у *Escherichia coli* и *Salmonella spp.*

► проникает во все ткани организма, в том числе в суставы

► безопасен для супоросных и лактирующих свиноматок

► поддерживает энергетический обмен в процессе лечения

► удобен в применении: растворим в воде, термостабилен в корме



4, 5, 20 кг

ХИТОН

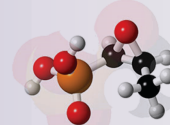
bedson
Always by your side...

ФОСБАК® ПЛЮС Т

уникальный состав и механизм работы

ФОСФОМИЦИН (20%)

Самая маленькая и «молодая» молекула среди антибиотиков

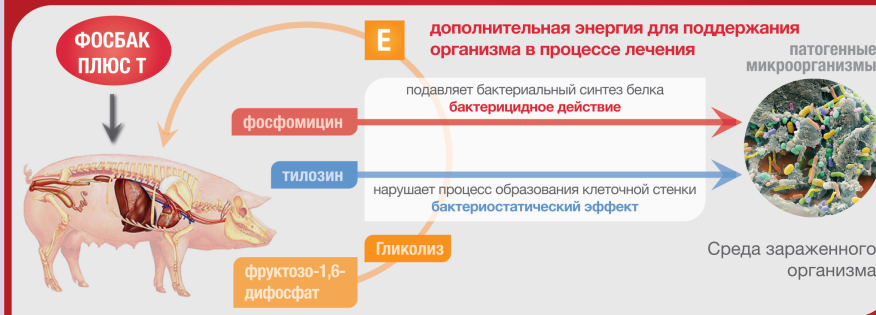


Обладает бактерицидным действием против грамположительных (*Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*) и грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Morganella morganii*; *Proteus mirabilis*; *Proteus vulgaris*; *Serratia spp.*) возбудителей.

ТИЛОЗИН (5%)

Эффективен против большинства возбудителей: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Diplococcus*, *Micrococcus*, *Corynebacterium*, *Clostridium*, *Erysipelothrix*, *Moraxella bovis*, *Fusobacterium spp.*, *Leptospira*, *Bacteroides*, *Spherothorus*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus*, *Pasteurella* и *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma teleagradis*, *Mycoplasma synoviae*, *Mycoplasma arthritidis*, *Mycoplasma hyosynoviae*, *Mycoplasma suis pneumoniae*, *Mycoplasma hyorhinis*.

97% назначенной дозы полностью всасывается в ЖКТ



Для лечения свиней применяют ФОСБАК ПЛЮС Т из расчета:

- 160 мг/кг живой массы, если живая масса < 5 кг.
- 120 мг/кг живой массы, если живая масса > 5 кг.

Лекарственный препарат вводят орально, смешивая ФОСБАК ПЛЮС Т с питьевой водой или кормом. Курс лечения от 5 до 7 дней.

В профилактических целях для свиней применяют ФОСБАК ПЛЮС Т из расчета:

- 60 мг/кг живой массы, если живая масса < 5 кг.
- 30 мг/кг живой массы, если живая масса > 5 кг.

Лекарственный препарат вводят орально, смешивая ФОСБАК ПЛЮС Т с питьевой водой или кормом. Курс профилактического применения зависит от выбора программы.

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
ХИТОН

По вопросам приобретения обращайтесь:
ООО «ХИТОН»
150044, г. Ярославль, ул. Промышленная, д. 16
Тел./факс: (4852) 67-27-40, 67-27-41, 67-27-49
8-800-100-01-76 (звонок по РФ бесплатный)
E-mail: hiton_corp@mail.ru www.hiton.ru

bedson
Always by your side...