# Линкомицин и спектиномицин – оптимальная комбинация для лечения ассоциированных инфекций у свиней

*в период доращивания и откорма*

*М.Л. БЕРДНИКОВ, заместитель директора департамента продвижения свиноводства ГК ВИК*

Респираторный симптомокомплекс у свиней является 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*, а также *Streptococcus suis*. Кроме того, в развитии респираторных заболеваний участвуют *Mycoplasma hyopneumoniae, Mycoplasma hyorhinis* и *Bordetella bronchiseptica*. Респираторный симптомокомплекс у животных широко распространен в странах с развитым свиноводством и причиняет значительный экономический ущерб хозяйствам за счет высокой смертности поголовья и затрат на лечение больных животных, проведение ветеринарно-санитарных мероприятий.

Высокая активность *in vitro* к аминопенициллинам (амоксициллин) и фторхинолонам в отношении ведущих респираторных патогенов (*Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Glaesserella parasuis* и *Streptococcus suis*), а также фармакокинетические характеристики представленных групп антибиотиков обуславливают их широкое применение для контроля респираторного симптомокомплекса в период доращивания. Однако на многих свиноводческих предприятиях амоксициллин годами используется без схем ротации антибактериальных препаратов (АБП), что способствует формированию устойчивых штаммов микроорганизмов.

Согласно статистике, более 75% антибактериальных препаратов приходится на лечение респираторных инфекций, поэтому вопрос их применения при лечении патологий с локализацией в респираторной системе является одним из приоритетных в плане сохранения высоких производственных показателей [13]. В связи с широким распространением лекарственной устойчивости доступные в ветеринарной практике АБП становятся менее эффективными и более затратными, а риски неблагоприятных исходов лечения животных возрастают. Это подчеркивает необходимость более глубокого изучения данной проблемы с учетом фармакокинетики, фармакодинамики антибиотиков и чувствительности микрофлоры, а также внедрения стратегий рациональной антибиотикотерапии, включая ротацию препаратов и комбинированные схемы лечения.

На сегодняшний день антибактериальные препараты по-прежнему являются первой линией борьбы с бактериальными инфекциями разной этиологии как в медицине, так и в ветеринарии.

Антибиотики для лечения болезней животных впервые стали доступны в ветеринарии в 1940-х годах, а вскоре, в 1950-е годы, были одобрены в качестве стимуляторов роста [2–4]. Сульфонамид был первым действующим веществом, одобренным для лечения животных, но в 1943 году Ваксман обнаружил, что стрептомицин гораздо эффективнее против большинства заболеваний [1].

Для антимикробной активности существует большое разнообразие способов действия антибиотиков, которые включают нарушение основных бактериальных структур или путей биосинтеза макромолекул, таких как бактериальная клеточная стенка, ДНК, РНК или белки, тем самым угрожая существованию микробной клетки. Однако наряду с весьма изобретательными механизмами антибиотиков природа также разработала сопоставимый набор механизмов устойчивости, которые помогают бактериям становиться резистентными к действию антибиотиков.

Это явление послужило причиной для разработки множества антибактериальных препаратов за 80 лет с момента первого применения антибиотиков. В настоящее время в ветеринарии лицензировано около 30 различных классов антибактериальных препаратов [5].

Примерно 70% от объема всех антибиотиков, производимых сегодня, используется для борьбы с бактериальными инфекциями в животноводстве и рыболовстве. Преимущества антибиотикотерапии несут с собой и дополнительные риски, а растущее распространение устойчивых к антибиотикам микробов бросает вызов современной медицине, создавая серьезную угрозу для здоровья людей и животных [6]. Промышленное свиноводство не осталось в стороне, и практикующие специалисты все больше сталкиваются с поиском новых стратегий преодоления резистентности и сохранения эффективности терапии без риска снижения интенсивности производства.

Одним из эффективных решений этой задачи является рациональное использование комбинированных препаратов с учетом дозировки, пути введения, фармакокинетических и фармакодинамических особенностей каждого из действующих веществ.

Преимущество антибактериальных комбинаций заключается в совокупном действии компонентов, значительно превышающих суммарную ингибирующую способность при их раздельном применении. Одним из таких примеров является сочетание 2,2 мг **линкомицина** и 2,2 мг **спектиномицина** в 1 г готового препарата. Эта комбинация успешно используется в мировом промышленном свиноводстве, но при этом несправедливо недооценена российскими ветеринарными специалистами. Именно эффективному применению этого препарата с учетом опыта США, Канады и стран Европейского союза, а также данных фармакопей пойдет речь в статье.

Линкомицин в сочетании с спектиномицином в пропорциях 2,2 мг + 2,2 мг доказал свою высокую терапевтическую эффективность против *Streptococcus spp., Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Brachyspira hyodysenteriae,* микоплазменных инфекций, при метафилактике синдрома ММА, а также при *Lawsonia intracellularis* [8].

Препарат предназначен для использования в смеси с кормом, что позволяет достигать ингибирующего эффекта в сравнительно небольших концентрациях – 4,4 мг суммарного содержания действующих веществ на 1 кг живой массы [7]. При индивидуальном использовании каждого из действующих веществ через воду данные антибиотики рекомендуется применять в дозировках 5,5–11 мг на 1 кг живой массы для линкомицина и 10 мг на 1 кг живой массы – для спектиномицина.

Существенная разница в рекомендованных дозировках обусловлена тем, что применение препарата с кормом в течение дня дает более низкую, но более плоскую кривую фармакокинетической концентрации в плазме крови, чем при потреблении с водой или инъекционно. Это идеальные условия для контроля системных или респираторных (микоплазмоз, стрептококкоз), а также внутриклеточных (пролиферативная энтеропатия) инфекций, поскольку линкомицин и спектиномицин обладают ингибирующим действием. Их антибактериальный эффект зависит от времени потребления и стабильности концентраций в отличие от фторхинолонов, которые оказывают сильное бактерицидное действие в высоких концентрациях, особенно при инъекции.

В комбинации двух веществ линкомицин играет ведущую роль в терапевтическом действии. Линкомицин относится к классу линкозамидов, имеет много общих свойств с плевромутилинами и стрептограминами, несмотря на структурные отличия. Одним из важнейших качеств данного химического соединения является высокая растворимость в липидах с проникновением через слизистую кишечника, преодолением клеточных барьеров, чем и обусловлена высокая биодоступность при использовании с кормом. Наряду с макролидами линкомицин имеет перекрывающиеся сайты связывания на 50S-субъединице рибосомы, что имеет важное значение при лечении таких заболеваний, как энзоотическая пневмония и стрептококкоз [9].

Важно отметить, что препараты, содержащие линкомицин, не окажут должного терапевтического эффекта при использовании на предприятии в смеси с кормом тилозина в микродозах. Это обусловлено схожими механизмами действия. Линкомицин – противомикробный препарат умеренного спектра действия. Обладает высокой чувствительностью (MIC≤2,0 мг/мл) к грамположительным аэробам (*Bacillus spp., Corynebacterium spp., Erysipelothrix rhusiopathiae*, стафилококкам, стрептококкам (кроме энтерококков), многим анаэробам (*Serpulina hyodysenteriae, Lawsonia intracellularis, Actinomyces spp., Bacteroides spp.*, включая *B.fragilis* и *C.perfringens*, но не все виды клостридий) [10]. Комбинация со спектиномицином существенно повышает активность против микоплазм, смешанных бактериальных инфекций за счет увеличения абсорбции линкомицина бактериальной клеткой.

Спектиномицин представляет собой аминоциклитоловый антибиотик, который лишен большей части токсических эффектов, свойственных аминогликозидным антибиотикам, но его применение как монопрепарата ограничено из-за быстрого развития резистентности.

Спектиномицин является бактериостатическим антибиотиком относительно широкого спектра действия. При увеличении дозы в четыре раза, превышающей минимально ингибирующую концентрацию, оказывает бактерицидное действие. По своим фармакодинамическим свойствам, как и линкомицин, является времязависимым препаратом. Активен в отношении грамположительных анаэробов *(Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes)*, грамотрицательных аэробов *(Actinobacillus pleuropneumoniae, B.bronchiseptica, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pasteurella multocida, Proteus spp., Salmonella spp.)*, а также микоплазм, в том числе *M.hyopneumoniae, M.hyosynoviae* и *M.hyorhinis*.

Спектиномицин плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте, абсорбция составляет около 30% от общей дозы, при этом 70% действует в просвете кишечника. Восприимчивые бактерии активно транспортируют спектиномицин в клетку. Это инициируется кислородзависимым взаимодействием между катионами антибиотика и отрицательно заряженными ионами липополисахаридов бактериальных мембран. В результате этого взаимодействия происходит вытеснение двухвалентных катионов ($Ca^{++}$, $Mg^{++}$), что влияет на проницаемость мембраны. Попав внутрь бактериальной клетки, спектиномицин связывается с 30S-субъединицей рибосомы, прерывая нормальный синтез белка, что приводит к изменениям проницаемости клеточных мембран и дополнительному поглощению антибиотиков, дальнейшему разрушению клеток и в конечном итоге – к их гибели. В результате увеличения проницаемости клеточной мембраны микроорганизма линкомицину кратно быстрее достичь клетки мишени, что обуславливает синергидное действие двух компонентов [9].

Немаловажное значение при использовании комбинации описываемых антибиотиков с кормом имеет следующий фактор: применение линкомицина в течение длительного периода вызывает кумулятивный эффект в подвздошной кишке – 11% от суточной дозы, ободочной – 46% от суточной дозы, что в совокупности с долей спектиномицина, не подвергшейся абсорбции, – 70% от суточной дозы позволит достичь антибактериального эффекта на чувствительные патогены в просвете кишечника [12].

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что применение комбинации линкомицина и спектиномицина с кормом является эффективным решением при смешанных инфекциях во второй половине стадии доращивания и начале откорма. Кроме этого, она служит отличной альтернативой бета-лактамным антибиотикам, в частности амоксициллину, для лечения стрептококковых инфекций.

Этот комплексный препарат предоставляет ветеринарным специалистам возможность применения экономически эффективных ротационных схем, направленных на предотвращение возникновения резистентных штаммов к амоксициллину, тилозину, тиамулину и многим другим действующим веществам, массово используемым в промышленном свиноводстве Российской Федерации.

Кроме применения на товарном поголовье сочетание линкомицина и спектиномицина прекрасно зарекомендовало себя при санации свиноматок в смеси с СК-2 в течение всего периода лактации с нормой ввода 1,5 кг препарата на 1 т корма. Результатом является не только кратное снижение проявлений послеродовых заболеваний, но и сокращение клиники неонатальной диареи за счет работы комбинации в толстом отделе кишечника и, как следствие, снижение бактериального фона *Escherichia coli* и *Clostridium*. Неоспоримым плюсом при использовании сочетания линкомицина и спектиномицина для санации маточного поголовья является короткий период выведения препарата из организма, что не создает препятствий для выбраковки животных.

При выборе препарата на основе линкомицина и спектиномицина в современных реалиях отечественного рынка ветеринарной фармацевтики необходимо обратить внимание на **Спелинк® 44** (в 1 г препарата в качестве действующих веществ содержится спектиномицина гидрохлорид – 22 мг и линкомицина гидрохлорид – 22 мг).

Препарат Спелинк® 44 изготовлен по стандартам GMP. В основе производства использованы технологии и решения компании Upjohn, которая с 1886 года по настоящее время занимается разработкой и выпуском фармацевтических препаратов.

Технологичность разработки Спелинк® 44 обеспечивает удобство применения препарата за счет отсутствия резистентности, возможность использования на всех этапах выращивания, в том числе на финише откорма (убой животных на мясо гарантированно разрешается через трое суток), стабильность в готовом корме не менее трех месяцев.

Оптимальное содержание действующих веществ гарантирует абсолютную безопасность применения препарата за счет максимального метоболизирования в организме животного, что исключает его накопление в печени. Отсутствие эмбриотоксического и эмбриолетального действия позволяет использовать препарат в период супоросности и лактации. Свойства Спелинк® 44 не только выделяют его из множества рядовых дженериков и монопрепаратов, но и обеспечивают высокий терапевтический эффект в результате применения.

Комплексный подход, который сочетает контроль предрасполагающих факторов с применением комбинации линкомицина и спектиномицина (например, препарат Спелинк® 44), является эффективным и безопасным решением для лечения смешанных инфекций у свиней на этапах доращивания и откорма. Такая комбинация действующих веществ помогает снизить зависимость от амоксициллина и фторхинолонов, уменьшает риски развития антибиотикорезистентности и повышает экономическую эффективность в условиях промышленного свиноводства.

***Литература***


1. Waksman S.A. 1947. What is an antibiotic or an antibiotic substance. Mycologia, 1947. 39:565–569.
2. Jukes T.H., Williams W.L. Nutritional effects of antibiotics. Pharmacological Reviews, 1953. 5:381–420.
3. Castanon J.I.R. History of the use of antibiotic as growth promoters in European poultry feeds. Poultry Science, 2007. 86:2466–2471.
4. Ogle M. Riots, rage and resistance: A brief history of how antibiotics arrived on the farm. New York, USA: Scientific American, 2013.
5. Collignon P., Powers J.H., Chiller T.M., Aidara-Kane A., Aarestrup, F.M. World health organization ranking of antimicrobials accoring to their importance in human medicine: A critical step for developing risk management strategies for the use of antimicrobials in food production animals/Angulo F.J. (ed.). Clinical Infectious Diseases, 2009. P. 132–141.
6. Самарин Г.Н. Актуальные тенденции применения антимикробных препаратов в сельском хозяйстве/ Г.Н. Самарин, М.В. Беляков, Ю.О. Лящук. Отходы и ресурсы, 2023. Т. 10.
7. Alexopoulos C. et al. First experience on the effect of in-feed lincomycin for the control of proliferative enteropathy in growing pigs. J. Vet. Med. A. Physiol. Pathol. Clin. Med., 2006. 53:157.
8. Bradford J.R. et al. Evaluation of lincomycin in drinking water for treatment of induced porcine proliferative enteropathy using a swine challenge model. Vet. Ther., 2004. 5:239.
9. Antimicrobial therapy in veterinary medicine/S. Giguère, J.F. Prescott, P.M. Dowling (eds).
10. Brown S.A., Riviere J.E. Comparative pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics. J. Vet. Pharmacol. Ther., 1991. 14:1.
11. McOrist S. et al. 2000. Therapeutic efficacy of water-soluble lincomycin-spectinomycin powder against porcine proliferation enteropathy in a European field study. Vet. Rec., 2000. 146(3):61.
12. DeGeeter M.J., Barbiers A.R. and Stahl G.L. Concentration of lincomycin in body tissues and fluids of swine fed diets fortified with the antibiotic// Proceedings of the International Pig Veterinary Society Congress, Copenhagen, Denmark, 1980. P. 283.
13. E. Hernandez-Cuellara, A.L. Guerrero-Barreraa, F.J. Avelar-Gonzalez, J.M. Diazc, J. Chavez-Reyesd, 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.