

АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ НОВОГО АНТИБАКТЕРІАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ ЦЕФТІОФУРУ І КЕТОПРОФЕНУ ТА ЙОГО ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРИ ЛІКУВАННІ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У СВИНЕЙ

*В. П. Музика, канд. вет. наук
Т. І. Стецько, канд. с.-г. наук
Л. Л. Островська, канд. вет. наук
О. З. Балян, науковий співробітник*

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів
та кормових добавок,
вул. Донецька, 11, м. Львів, 79019, Україна

У статті представлені результати вивчення антимікробної активності нового антибактеріального препарату на основі цефалоспоринового антибіотика третього покоління цефтіофуру і нестероїдної протизапальної речовини кетопрофену. Результати тесту на чутливість до цефтіофуру мікрофлори біоматеріалу, взятого від хворих на респіраторне захворювання свиней, а також визначення мінімальної інгібуючої концентрації препарату для бактерій-ізолятів, засвідчили високий рівень антимікробної активності нового антибактеріального засобу щодо збудників пневмонії у свиней. Клінічне випробування препарату в дозах, рекомендованих фірмою-виробником і тривалості застосування показало його ефективність при лікуванні респіраторних захворювань бактеріальної етіології у свиней.

Ключові слова: ЦЕФТІОФУР, КЕТОПРОФЕН, РЕСПІРАТОРНІ ЗАХВОРЮВАННЯ, СВИНІ, АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ, ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ.

Бактеріальні інфекції сільськогосподарських тварин є однією з основних причин економічних втрат у промисловому тваринництві в світі. Ці економічні збитки зумовлені підвищеним падежем, зниженням приросту живої маси тварин, а також витратами на лікування та профілактику захворювання. Одними з найпоширеніших хвороб бактеріальної етіології є респіраторні захворювання. На сьогодні для етіотропної терапії респіраторних захворювань у свиней використовується широкий асортимент антибактеріальних препаратів. Широкої популярності в останні роки набули препарати цефалоспоринового ряду, до яких відноситься антибіотик третього покоління цефалоспоринів цефтіофур. Перевагою цефтіофуру при виборі препарату для антибіотикотерапії є те, що він застосовується для парентерального введення лише у ветеринарній медицині [1]. Цефтіофур володіє широким спектром антимікробної активності проти грампозитивних та більшості грамнегативних мікроорганізмів. Він активний проти бета-лактамазо-продукуючих штамів мікроорганізмів, а також анаеробів, таких як *Fusobacterium necrophorum* і *Bacteroides melaninogenicus* [2].

Патогенез бактеріальних інфекцій включає розвиток запального процесу. Від ступеня його розвитку залежить, чи призведе захворювання до загибелі, хронічного відставання в рості та розвитку або до одужання тварини за легким перебігом. Боротьба з інфекцією і ослаблення запального процесу зменшують пірексію, що збільшує ймовірність одужання. Останнім часом широке застосування в ветеринарній медицині знайшли нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), які мають виражену протизапальну, аналгетичну і жарознижувальну дію, при цьому практично не надають побічної дії організм тварини [3, 4].

Препарати на основі нестероїдного протизапального засобу ефективно призводять до швидкого зменшення піремії, що супроводжує бактеріальні інфекції дихальних шляхів. Аналіз перебігу клінічної картини показує, що застосування нестероїдних протизапальних лікарських препаратів разом з антибіотиками значно ефективніше при лікуванні інфекційного захворювання бактеріальної етіології у тварин, у тому числі гострих респіраторних інфекцій [5 – 7].

У зв'язку з цим, існує потреба в зручних для введення, стабільних композиціях антибіотика і нестероїдної протизапальної речовини, які можуть усувати дію інфекційного агенту і попереджати її, а також зводити до мінімуму запальний процес, що супроводжує респіраторні захворювання у тварин, а також інші інфекційні захворювання бактеріальної етіології, водночас зводячи до мінімуму біль і стрес у тварини, пов'язані з лікуванням, а також можливість ураження тканини у ділянці ін'єкції.

Мета роботи: дослідити чутливість мікроорганізмів, збудників респіраторних захворювань у свиней, до нового комбінованого антимікробного препарату Процефен 100 (суспензія для ін'єкцій), виробництва ТОВ «Ветсинтез», діючими речовинами яких є цефтіофур і нестероїдна протизапальна речовина кетопрофен, а також вивчити ефективність препарату при лікуванні інфекцій дихальних шляхів бактеріальної етіології у поросят.

Матеріали і методи. Дослідження проводилися на базі Науково-навчального виробничого центру «Комарнівський» Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького на поросятах віком від 2 до 3 місяців з симптомами гострого респіраторного захворювання. Діагноз ставили на основі даних анамнезу, клінічних ознак захворювання та результатів бактеріологічного дослідження.

Від хворих тварин відбирали біоматеріал (гнійно-катаральні виділення з носових отворів) для мікробіологічного дослідження. Проводили тест на чутливість мікрофлори біоматеріалу до цефтіофуру диско-дифузійним методом з використанням стандартного диску з цефтіофуrom (30 мкг) [8]. Отримані результати інтерпретували наступним чином: зона затримки росту ≥ 21 мм — мікроорганізм чутливий; зона затримки росту 18-20 мм — мікроорганізм помірно-чутливий; зона затримки росту ≤ 17 мм — мікроорганізм резистентний. Виділення і ідентифікацію мікроорганізмів з біоматеріалу проводили за загально прийнятими методиками [9]. Визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) препарату для бактерій-ізолятів, збудників респіраторного захворювання у свиней, проводили методом серійних розведень у рідкому поживному середовищі (м'ясо-пептонний бульйон) [10]. Значення МІК антибіотика для бактерій-ізолятів інтерпретували наступним чином: МІК ≤ 2 мкг/мл — мікроорганізм чутливий; МІК 4 мкг/мл — мікроорганізм помірно чутливий; МІК ≥ 8 мкг/мл — мікроорганізм резистентний [11].

Для вивчення терапевтичної ефективності препарату Процефен 100 у виробничих умовах свиноферми був поставлений дослід на 25-ти хворих на гостре респіраторне захворювання поросятах віком від 2 до 3 місяців. Тваринам вводили препарат внутрішньом'язово з розрахунку 1 мл на 16 кг маси тіла (3 мг цефтіофура та 3 мг кетопрофену на 1 кг маси тіла тварини) один раз на добу протягом 3 діб. Для порівняння іншим 25-ти поросятам вводили окремо препарат Цефтіофур-ВС (діюча речовина – цефтіофур гідрохлорид) — внутрішньом'язово з розрахунку 1 мл на 16 кг маси тіла (3 мг цефтіофуру на 1 кг маси тіла тварини) один раз на добу протягом 3 діб, і препарат Аїніл Кетопрофен (діюча речовина – кетопрофен) — внутрішньом'язово із розрахунку 3 мл препарату на 100 кг ваги тварини, що відповідає 3 мг кетопрофену на 1 кг маси тварини, 1 раз на добу впродовж 3 діб.

У період антибіотикотерапії та протягом 14 діб після введення препарату вели постійне спостереження за клінічним станом дослідних тварин, фіксуючи будь-які відхилення від фізіологічної норми та поведінки.

Результати й обговорення. Згідно з анамнезом захворювання почалося у поросят через 2–3 тижні після відлучки (у 1,5–2 місячному віці), що можна пояснити зменшенням у цей період рівня вродженого імунітету, а відтак молодняк був більш чутливим до інфекцій. Появі хвороби сприяли і інші фактори: висока щільність стада, змішування свиней після відлучення, висока вологість та слабе вентиляція повітря, зменшення споживання води, стресові фактори.

Клінічний стан тварин характеризувався послабленням апетиту, схудненням. Тварини ставали менш рухливими, часто лежали на животі. Характерною ознакою гострого респіраторного захворювання була лихоманка (температура тіла тварин становила 41–41,5⁰С). Хвороба супроводжувалася кашлем, чханням, прискореним диханням, спостерігалися виділення ексудату з носових отворів катарально-гнійного характеру. У деяких поросят з’являлася кульгавість, як наслідок розвитку поліартриту, а у деяких — нервові розлади (тремтіння, судоми). У кількох тварин захворювання переходило в хронічну форму без яскраво виражених клінічних симптомів. Тварини були виснажені, малорухливі, температура тіла була або незначно підвищеною, або перебувала в межах норми. Для виділення мікроорганізмів проводили первинний посів біоматеріалу (мокротиння, виділення з носа) на м’ясо-пептонний агар (МПА).

Результати тесту на чутливість виділеної мікрофлори до цефтіофуру, проведеного диско-дифузійним методом, наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Діаметри зон затримки росту мікрофлори, виділеної від хворих на пневмонію поросят, навколо диску з цефтіофуrom, мм (n = 17)

| № проби | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |
|-----------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Диск з цефтіофуrom (30 мкг) | 25 | 24 | 31 | 15 | 27 | 25 | 24 | 28 | 30 | 19 | 28 | 29 | 20 | 24 | 23 | 28 | 25 |
| Інтерпретація результатів | Ч | Ч | Ч | Р | Ч | Ч | Ч | Ч | Ч | пЧ | Ч | Ч | пЧ | Ч | Ч | Ч | Ч |

Примітка: «Ч» - чутлива; «пЧ» - помірно чутлива; «Р» - резистентна.

Як видно з отриманих результатів, мікрофлора 14-х з 17-ти зразків біоматеріалу була чутлива до цефтіофуру (82,3%), двох — помірно чутлива (11,8%), і лише одного — резистентною (5,9%).

Для подальшої ідентифікації та отримання чистих культур було проведено посіви на м’ясо-пептонний бульйон (МПБ) та чашки з МПА. В усіх 17 зразках біоматеріалу були виділені й ідентифіковані стрептококи. На МПА вони давали ріст дрібних круглих, з рівними краями колоній, на МПБ — легке помутніння, слабкий пристінний ріст та невеликий осад, на кров’яному агарі — зони гемолізу. Мікроскопія мазків виявила типові грампозитивні овальні або кулеподібні клітини 1 мкм в діаметрі, що розташовуються попарно або ланцюжками різної довжини. В подальшому культури мікроорганізмів підлягали біохімічним та серологічним дослідженням.

Проаналізувавши клінічну картину захворювання, результати патологоанатомічного розтину та мікробіологічного дослідження, а також судячи з даних наукової літератури, було зроблено висновок, що видом стрептококу, який викликає респіраторні захворювання свиней у нашому випадку є *Streptococcus suis*.

Також, мікробіологічним дослідженням встановлено, що у деяких випадках захворювання стрептококова інфекція супроводжувалася присутністю в організмі хворих тварин інших умовно-патогенних мікроорганізмів — *Staphylococcus aureus*, *Bordetella bronchiseptica*, *Escherichia coli*.

Так, *Staphylococcus aureus* на МПА утворювали круглі, з рівними краями, випуклі колонії з золотистим відтінком, діаметром 2–5 мм. У рідкому поживному середовищі (МПБ) мікроорганізми давали інтенсивний ріст — спостерігалося рівномірне помутніння

середовища з утворенням пухкого осаду. Посів на кров'яний агар дав чіткі зони гемолізу навколо колоній. У мазках із агару, фарбованих за Грамом, знаходили грампозитивні коки, які за морфологічними ознаками можна віднести до *Staphylococcus aureus*.

Escherichia coli на МПБ давала значне помутніння середовища з невеликим осадом та пристіночним кільцем, а на МПА — утворювала прозорі колонії з сірвато-бликитним відтінком. На середовищі Ендо культури утворювали плоскі червоні колонії середньої величини з металевим блиском. При мікроскопії мазків знаходили грамнегативні палички із злегка закругленими кінцями розміром 0,5–2 мкм.

Bordetella bronchiseptica на поживному агарі давала ріст характерних колоній бірюзового кольору з темно-синім центром розміром від 2 до 4 мм. При мікроскопії мазків, фарбованих по Граму, виявляли дрібні грамнегативні кокобацили, рівномірно розташовані в мазку поодинокі, по парах або короткими ланцюжками. При культивуванні ізольованих колоній на щільних поживних середовищах отримували ріст дрібних, випуклих, круглих з рівними краями напівпрозорих блискучих колоній. Такі культуральні та морфологічні властивості характерні для *Bordetella bronchiseptica*.

На рисунку показані результати визначення мінімальної інгібуючої концентрації препарату Процефен 100 (МІК цефтіофуру) для ізолятів *Streptococcus suis*, виділених від хворих на пневмонію поросят.

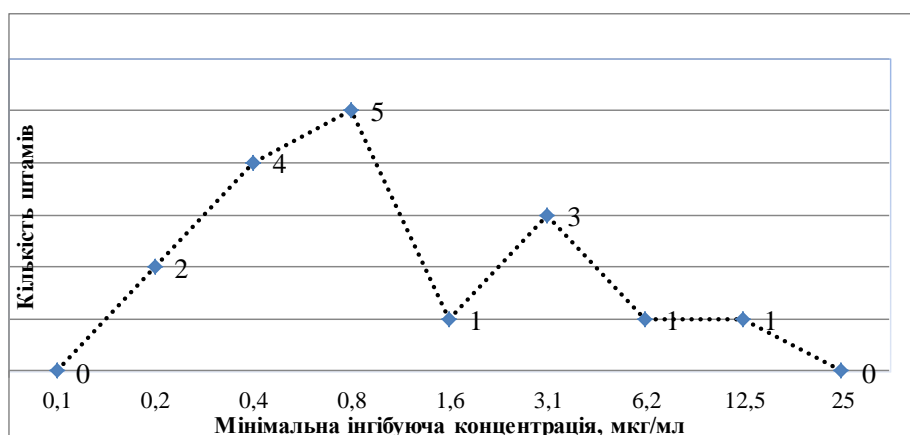


Рис. МІК препарату Процефен 100 для ізолятів *Streptococcus suis*, виділених від хворих на пневмонію поросят, n = 17

Результати, показані на рисунку, свідчать про високий рівень бактеріостатичної активності препарату по відношенню до виділених штамів стрептококу. За значення МІК антибіотика 12 із 17 ізолятів *Streptococcus suis* були чутливими до цефтіофуру (70,6%), 4 — помірно чутливими (23,5%), і лише 1 штам — резистентний (5,9%). Середнє значення МІК препарату (цефтіофуру) для бактерій-ізолятів *Streptococcus suis* становило 2,09 мкг/м (діапазон — від 0,2 до 12,5 мкг/мл). Отримані дані корелюють з результатами тесту на чутливість мікрофлори біоматеріалу до цефтіофуру, проведеного диско-дифузійним методом.

Результати визначення МІК препарату Процефен 100 для ізолятів *Staphylococcus aureus*, *Bordetella bronchiseptica*, *Escherichia coli* наведені у таблиці 2.

Як видно з результатів, наведених у таблиці 2, усі польові штами *Staphylococcus aureus* виявилися чутливими до препарату (МІК цефтіофуру становили 1,6; 1,6 і 0,8 мкг/мл), тоді як ізоляти *Escherichia coli* виявилися резистентними (МІК цефтіофуру становили 25 і 6,2 мкг/мл). За рівнем бактеріостатичної активності цефтіофуру найвищий ступінь чутливості виявлений у ізолятів *Bordetella bronchiseptica* (МІК цефтіофуру – 0,2 і 0,4 мкг/мл).

МІК препарату для бактерій-ізолятів *Staphylococcus aureus*, *Bordetella bronchiseptica*, *Escherichia coli*, виділених від хворих на пневмонію поросят (n=7)

| Розведення, мкг/мл | <i>Staphylococcus aureus</i> | | | <i>Bordetella bronchiseptica</i> | | <i>Escherichia coli</i> | |
|-----------------------|------------------------------|---|---|----------------------------------|---|-------------------------|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 100 | — | — | — | — | — | — | — |
| 50 | — | — | — | — | — | — | — |
| 25 | — | — | — | — | — | — | — |
| 12,5 | — | — | — | — | — | + | — |
| 6,2 | — | — | — | — | — | + | — |
| 3,1 | — | — | — | — | — | + | + |
| 1,6 | — | — | — | — | — | + | + |
| 0,8 | + | + | — | — | — | + | + |
| 0,4 | + | + | + | — | — | + | + |
| 0,2 | + | + | + | + | — | + | + |
| 0,1 | + | + | + | + | + | + | + |

Примітка: «—» - ріст відсутній (бульйон прозорий); «+» - ріст присутній (помутніння бульйону).

Високий рівень антимікробної активності нового комбінованого антибактеріального препарату підтвердили результати його клінічного випробування на хворих на пневмонію поросят. Так, клінічний огляд тварин показав, що вже на 3-ю добу лікування препаратом Процефен 100 у тварин знизилася температура тіла тварин до фізіологічних меж, тварини перестали чхати та кашляти, зменшилися виділення з носових отворів. У наступні 3-4 доби у більшості тварин зникли усі клінічні симптоми захворювання. Клінічний огляд поросят на 5-у добу після антибіотикотерапії виявив по 2 тварини у кожній з груп, у яких залишалися залишкові симптоми респіраторного захворювання (вони продовжували періодично кашляти та відставали у розвитку). На 14-у добу після закінчення антибіотикотерапії серед пролікованих тварин не було виявлено клінічно хворих поросят. Ознаки кульгавості та нервові порушення, які спостерігалися, після проведеної антибіотикотерапії тварини, поступово зникли. У тварин обох груп наступило повне одужання. Процес одужання проходив приблизно однаково як при застосуванні комбінованого препарату Процефен 100, так і при застосовуванні окремо препаратів на основі цефтіюфуру і кетопрофену. Побічних ефектів застосування Процефену 100 та препаратів порівняння зафіксовано не було.

Ще одним є доказом терапевтичної ефективності препарату Процефен 100 при лікуванні респіраторних захворювань бактеріальної етіології у свиней була відсутність росту на поживних середовищах (МПА, МПБ) мікрофлори при посіві крові, взятої на 14-у добу після закінчення антибіотикотерапії від тварин, характерною клінічною ознакою захворювання у яких була висока температура тіла. Терапевтична ефективність препарату Процефен 100 у виробничому експерименті на поросятах підтвердила отримані дані високого рівня його антибактеріальної активності щодо мікроорганізмів, збудників респіраторних захворювань у свиней.

ВИСНОВКИ

1. Новий комбінований антимікробний препарат на основі цефтіюфуру і кетопрофену проявляє високу антимікробну активність щодо мікроорганізмів, збудників інфекцій дихальних шляхів у свиней.

2. Антимікробний препарат на основі цефтіюфуру і кетопрофену у рекомендованих дозах та тривалості його застосування є ефективним хіміотерапевтичним засобом при лікуванні респіраторних захворювань бактеріальної етіології у свиней.

Перспективи подальших досліджень. Розробка нових препаратів для ветеринарної медицини на основі антибіотиків і нестероїдних протизапальних речовин підвищить ефективність лікування бактеріальних захворювань сільськогосподарських тварин.

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NEW ANTIBACTERIAL MEDICINAL PRODUCT CONTAINING CEFTIOFUR AND KETOPROFEN AND ITS EFFICACY IN TREATMENT OF RESPIRATORY DISEASES IN PIGS

V. P. Muzyka, T. I. Stetsko, L. L. Ostrovska, O. Z. Balyan

State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives,
11, Donetska str., Lviv, 79019, Ukraine

S U M M A R Y

In the article the results of the study of antimicrobial activity of new antibacterial preparation based on third-generation cephalosporin antibiotic ceftiofur and nonsteroidal anti-inflammatory substance ketoprofen are presented. The results of the test for microbial sensitivity of biomaterial taken from patients with respiratory disease of pigs, to ceftiofur and determining the minimum inhibitory concentration of preparation for bacteria-isolates showed high antimicrobial activity of new antibacterial agent against pathogens of pneumonia in pigs. A clinical trial of the drug in the way of administration, dose and duration of use recommended by the manufacturer, showed its effectiveness in the treatment of respiratory diseases of bacterial etiology in pigs.

Keywords: CEFTIOFUR, KETOPROFEN, RESPIRATORY DISEASES, SWINE, ANTIMICROBIAL ACTIVITY, THERAPEUTIC EFFICIENCY.

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ЦЕФТИОФУРА И КЕТОПРОФЕНА И ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У СВИНЕЙ

В. П. Музыка, Т. И. Стецко, Л. Л. Островская, О. З. Бальян

Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарных препаратов и кормовых добавок
ул. Донецкая, 11, г. Львов, 79019, Украина

А Н Н О Т А Ц И Я

В статье представлены результаты изучения антимикробной активности нового антибактериального препарата на основе цефалоспоринового антибиотика третьего поколения цефтиофура и нестероидного противовоспалительного вещества кетопрофена. Результаты теста на чувствительность к цефтиофуру микрофлоры биоматериала, взятого от больных на респираторное заболевание свиней, а также определение минимальной ингибирующей концентрации препарата для бактерий-изолятов, засвидетельствовали высокий уровень антимикробной активности нового антибактериального средства в отношении возбудителей пневмонии у свиней. Клиническое испытание препарата касательно способа введения, доз и длительности применения, рекомендованных фирмой-производителем, показало его эффективность при лечении респираторных заболеваний бактериальной этиологии у свиней.

Ключевые слова: ЦЕФТИОФУР, КЕТОПРОФЕН, РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВИНЬИ, АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Salmon S. A.* In vitro activity of ceftiofur and its primary metabolite desfuroylceftiofur, against organisms of veterinary importance / S. A. Salmon, J. L. Watts, R. J. Yancey. // *J. Vet. Diagn. Invest.* — 1996. — Vol. 8(3). — P. 332-6.
2. Ceftiofur package insert (Excenel RTU, Pharmacia Animal Health—US). Available at www.pfizerah.com.
3. *Landoni M. F.* Comparative pharmacodynamics of flunixin, ketoprofen and tolfenamic acid in calves / M.F. Landoni, F.M. Cunningham, P. Lees // *Vet. Rec.* — 1995. — Vol. 137(17). — P. 428-31.
4. *Lees P.* Pharmacokinetics and dosage regimens of anti-inflammatory drugs / P. Lees, S.A. May, D. White // *Ann. Rech. Vet.* — 1990. — 21(Suppl 1). — P. 735-85.
5. *Johnston S. A.* Mechanisms of action of anti-inflammatory medications used for the treatment of osteoarthritis / S.A. Johnston, S.M. Fox // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* — 1997. — Vol. 210(10). — P. 1486-92.
6. *Roussel A. J.* Effect of ketoprofen on Escherichia coli heat-stable enterotoxin-induced diarrhea of calves / A. J. Roussel, S. L. Dodson, G. W. Brumbaugh et al. // *Am. J. Vet. Res.* — 1993. — Vol. 54(12). — P. 2088-90.
7. *Shpigel N. Y.* Anti-inflammatory ketoprofen in the treatment of field cases of bovine mastitis / N. Y. Shpigel // *Res. Vet. Sci.* — 1994. — Vol. 56. — P. 62-84.
8. Методичні вказівки по визначенню чутливості мікроорганізмів до антимікробних препаратів методом дифузії в агар за допомогою стандартних дисків з антибіотиками (затверджені науково-методичною радою ДКВМ України від 20.12.2007 р.) — Львів, 2010. — 12 с.
9. Микробиологические и вирусологические методы исследования в ветеринарной медицине : справ. пособие / Под ред. А. Н. Головки. — Х.: НТМТ, 2007. — 511 с.
10. Методичні вказівки по визначенню бактеріостатичної та бактерицидної концентрації антибактеріальних препаратів методом серійних розведень (затверджені науково-технічною радою ДДВМ України Міністерства агрополітики України від 19.12.2002 р.) — Київ, 2007.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; informational supplement. NCCLS document M31-S1 (ISBN 1- 56238-534-8). Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2004. — P. 12.

Рецензент — О. П. Панич, к. вет. н., ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок.