РОСБИОТЕХ
РОССИЙСКИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1930

Расширенное заседание научного совета секции зоотехнии и ветеринарии отделения сельскохозяйственных наук РАН по теме:
«Проблемы и пути решения развития антибиотикорезистентности в продуктивном животноводстве и птицеводстве»

Роль изучения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов в снижении темпов распространения антибиотикорезистентности в ветеринарии

Комаров Александр Анатольевич
Профессор РАН, доктор биологических наук,
профессор кафедры ветеринарной медицины
ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ»

МАСШТАБ ПРОБЛЕМЫ

World Organisation for Animal Health
Founded as OIE

Антибиотикорезистентность- одна из самых острых проблем современности, несущая биологические и экономические угрозы для всех стран. При сохранении темпов роста антибиотикорезистентности к 2050 году ежегодная смертность от болезней, вызванных резистентными бактериями может составить около 10 млн человек.

Шаги, предпринимаемые международным сообществом по борьбе с антибиотикорезистентностью:

- ***Политическая декларация Генеральной Ассамблеи ООН по проблеме устойчивости к противомикробным препаратам, принятая на 71-ой сессии 5 октября 2016г:***
  - *главы государств приняли обязательство развернуть координированную деятельность по борьбе с глубинными причинами устойчивости к противомикробным препаратам в секторах охраны здоровья человека и животных;*
  - *подтвердили решимость разработать национальные планы действий по борьбе с антибиотикорезистентностью.*
- ***В мае 2015 г Всемирная ассамблея здравоохранения утвердила Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам в котором поставлены 5 стратегических задач:***
  - *повышение информированности населения и специалистов в вопросах устойчивости к противомикробным препаратам;*
  - *усиление эпидемиологического надзора и научных исследований в этой области;*
  - *сокращение количества случаев заражения;*
  - *оптимизация использования противомикробных препаратов;*
  - *обеспечение устойчивых инвестиций на цели противодействия устойчивости к противомикробным препаратам.*
- ***В 2016 году Всемирная организация здравоохранения животных (МЭБ) опубликовала собственную Стратегию по антибиотикорезистентности и разумному использованию антимикробных препаратов.***

РОСБИОТЕХ
РОССИЙСКИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1930

World Organisation for Animal Health
Founded as OIE

СТРАТЕГИЯ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ЖИВОТНЫХ ПО АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И РАЗУМНОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- ***Ключевая роль в противодействии распространения резистентности к противомикробным препаратам отводится ветеринарным службам государств. Стратегия ставит 4 задачи:***

- *повышение уровня озабоченности и понимания важности проблемы;*
- *наращивание суммы знаний путем проведения мониторинга и научных исследований в этой области;*
- *оказание поддержки в области рационального и ответственного использования противомикробных препаратов;*
- *способствование внедрению международных стандартов*

- ***Частью Стратегии является разработка МЭБ базы данных с целью глобального надзора за использованием противомикробных препаратов при лечении животных, которая должна позволять:***

- *вести мониторинг использования типов противомикробных препаратов;*
- *отслеживать схемы обращения и применения лекарственных препаратов;*
- *отслеживать временные тренды применения противомикробных препаратов;*
- *оценивать качество и аутентичность применяемых противомикробных препаратов.*

РОСБИОТЕХ
1930
РОССИЙСКИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ШАГИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО БОРЬБЕ С АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

СТРАТЕГИЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НА ПЕРИОД ДО 2030 ГОДА

Утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017г. № 2045-р

❑ ***Основные задачи Стратегии:***

- *информирование населения по вопросам применения противомикробных препаратов и проблемам антимикробной резистентности;*
- *повышение уровня подготовки специалистов в области борьбы с антимикробной резистентностью;*
- *разработка и совершенствование мер по предупреждению и ограничению распространения возбудителей с антибиотикорезистентностью;*
- *обеспечение проведения системного мониторинга распространения антимикробной резистентности;*
- *изучение механизмов возникновения антимикробной резистентности и разработка средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний человека и животных;*
- *совершенствование мер контроля за оборотом противомикобных препаратов в медицине и ветеринарии;*
- *обеспечение межведомственного взаимодействия и развития международного сотрудничества в области ограничения распространения антимикробной резистентности.*

РОСБИОТЕХ
РОССИЙСКИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЗАКОН № 492 ОТ 30 декабря 2020 г
« О БИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»

❑ ***в целях снижения уровня распространения инфекционных болезней, вызываемых возбудителями, обладающими устойчивостью к лекарственным препаратам осуществляются следующие меры:***

- *проведение фундаментальных и прикладных научных исследований;*
- *разработка альтернативных методов, технологий и средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней человека и животных;*
- *введение ограничений, исключающих бесконтрольное применение антимикробных лекарственных препаратов:*

✓ **устанавливается запрет на применение лекарственных препаратов, предназначенных для лечения инфекционных и паразитарных болезней животных без клинического подтверждения диагноза, а также запрет на продолжение применения таких препаратов при отсутствии эффективности лечения;**

✓ **вводятся ограничения на применение в лечебных целях, в том числе для лечения сельскохозяйственных животных, лекарственных препаратов, перечень которых утверждается федеральным органом исполнительной власти в сфере агропромышленного комплекса, включая ветеринарию;**

- *создание и производство пищевых продуктов, кормов, кормовых добавок и лекарственных средств для животных, нормализующих микробиоту;*
- *устанавливается запрет на использование фармацевтических субстанций при разведении, выращивании и содержании животных;*
- *в целях профилактики и лечения болезней, связанных с нарушением нормальной микробиоты человека, сельскохозяйственных животных и растений, осуществляются меры по сохранению или восстановлению нормальной микробиоты.*

РОСБИОТЕХ
РОССИЙСКИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1930

МЕТАФИЛАКТИКА И ПРОФИЛАКТИКА

- ***Европейское медицинское агентство (ветеринарный отдел) предлагает для ветеринарных лекарственных препаратов вместо термина «лечение и профилактика» для предотвращения неправильного толкования, впредь использовать терминологию «лечение и метафилактика»***
- ***В новом Решении Европейского парламента 2019/6, которое отменяет Директиву 2001/82/ЕС, посвященную ветеринарным препаратам, введены новые термины, в том числе «метафилактика» и «профилактика»:***

- ***метафилактика****- введение лекарственного препарата группе животных после того, как части животных из этой группы был поставлен клинический диагноз заболевания, с целью лечения клинически больных животных или животных с субклиническими признаками заболевания и предотвращения распространения болезни на животных, находящихся в тесном контакте с больными животными и подвергающихся риску заражения;*
- ***профилактика****- введение лекарственного препарата животному или группе животных до появления клинических признаков заболевания, с целью предотвращения его возникновения.*

- ***Приказ МСХ РФ № 692 от 06.10.2021г «Об установлении случаев, в которых не устанавливается запрет на применение лекарственных препаратов, предназначенных для лечения инфекционных и паразитарных болезней животных, вызываемых патогенными микроорганизмами и условно-патогенными микроорганизмами, без клинического подтверждения диагноза…»*** *(вступил в силу 01.03.2022г):*

- *«назначение лекарственных препаратов в лечебно-профилактической дозе, указанной в инструкциях по ветеринарному применению… группе животных, контактирующих с животными, больными инфекционной или паразитарной болезнью животных, вызываемой патогенными микроорганизмами и условно-патогенными микроорганизмами, и не имеющих клинических признаков соответствующей болезни, в целях предотвращения распространения соответствующей болезни при групповом содержании животных или если для ухода за такими животными используется одно и то же оборудование и (или) инвентарь (**фактически это- метафилактика**).*

РОСБИОТЕХ
РОССИЙСКИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1930

ТРИ ГРУППЫ АНТИМИКРОБНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- ***Предназначенные для применения исключительно в медицине – не одобрены для использования в ветеринарии, формируют резерв уникальных антибиотиков для удовлетворения потребностей здравоохранения (цефалоспорины 5 поколения, глицилциклины, карбапенемы и др.)***

- ***Применяемые только в ветеринарии и не используемые в медицине (ионофорные антибиотики для профилактики и лечения кокцидиоза, тилозин и др.)***

- ***Антимикробные лекарственные средства, применяемые в медицине и ветеринарии (колистин, ципрофлоксацин, цефалоспорины третьего и четвертого поколения и др.) Для этой группы лекарственных средств особенно актуально разумное и ответственное использование под наблюдением ветеринарных врачей.***

РОСБИОТЕХ
РОССИЙСКИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ПРИКАЗ МИНСЕЛЬХОЗА РОССИИ от 18 ноября 2021 г № 771
«Об утверждении Перечня лекарственных препаратов, предназначенных для лечения инфекционных и паразитарных болезней животных, вызываемых патогенными микроорганизмами и условно-патогенными микроорганизмами, в отношении которых вводится ограничение на применение в лечебных целях, в том числе для лечения сельскохозяйственных животных»

- ***В соответствии с п.6 ч.4 ст.10 ФЗ № 492 «О биологической безопасности в Российской Федерации», приказываю утвердить: «Перечень лекарственных препаратов, предназначенных для лечения инфекционных и паразитарных болезней животных, … в отношении которых вводится ограничение на применение в лечебных целях…»***

1. ***Лекарственные препараты…, действующие вещества которых не применяются для лечения животных: азаглинафарелин*** *(для лечения лососевых рыб, икра которых предназначена в пищу людям);* ***амдинопенициллины*** *(мециллинам, пивмециллинам);* ***аминогликозиды*** *(амикацин, тобрамицин);* ***амфениколы*** *(для лечения с/х животных): хлорамфеникол;* ***гликопептиды*** *(ванкомицин);* ***гликоциклины*** *(тигециклин);* ***кабапенемы*** *(дорипенем, имипенем, меропенем, эртапенем);* ***карбоксипенициллин и уреидопенициллин*** *(пиперациллин + тазобактам);* ***лактоны резорциловой кислоты и их производные*** *(для лечения с/х животных: α-зеараленол, зеранол, талеранол);* ***липопептиды*** *(даптомицин);* ***монобактамы****;* ***нитроимидазолы*** *(кроме метронидазола для лечения с/х животных);* ***нитрофураны*** *(включая фуразолидон для лечения с/х животных);* ***оксозолидинон*** *(линезолид);* ***пенемы****;* ***препараты для лечения туберкулеза*** *(изониазид, пиразинамид, этамбутол, этионамид);* ***производные фосфоновой кислоты*** *(фосфомицин);* ***производные фосфорной кислоты*** *(мупироцин);* ***риминофеназины*** *(клофазимин);* ***рифамицины****;* ***сульфоны*** *(для лечения с/животных: дапсон);* ***фторхинолоны*** *(ломефлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, спарфлоксацин);* ***хиноксалины*** *(для лечения с/х животных: карбадокс, меквиндокс, олаквиндокс);* ***цефалоспорины*** *(цефепим, цефоперазон, цефотаксим, цефтазидим, цефтаролин, цефтриаксон).*

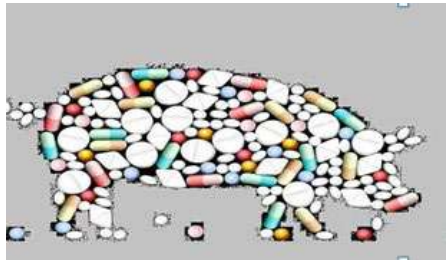
2. ***Антимикробные препараты, действующие вещества которых применяются в случаях, в которых не устанавливается запрет на продолжение применения… при отсутствии эффективности лечения…п.5, ч.4, ст.10 ФЗ № 492 : аминогликозиды*** *(апрамицин, гентамицин, дигидрострептомицин, канамицин, неомицин, паромомицин, стрептомицин, фрамицетин);* ***азалиды*** *(азитромицин);* ***пенициллины в комбинации:*** *аминопенициллины + ингибиторы беталактамазы (амоксициллин + клавулановая кислота), аминопенициллины + фторхинолоны, кроме ломефлоксацина, моксифлоксацина, офлоксацина, пефлоксацина, спарфлоксацина, пенициллины + аминогликозиды, кроме амикацина, тобрамицина);* ***линкозамиды*** *(клиндамицин, линкомицин, пирлимицин);* ***макролиды*** *(гамитромицин, спирамицин, тилвалозин, тилдипирозин, тулатромицин);* ***нитроимидазолы*** *(метронидазол);* ***полипептиды*** *(колистин, полимиксин B);* ***стрептограмины*** *(пристинамицин);* ***фторхинолоны*** *(данофлоксацин, дифлоксацин, левофлоксацин, сарафлоксацин, ципрофлоксацин);* ***цефалоспорины*** *(кроме цефипима, цефоперазона, цефотаксима, цефтазидима, цефтаролина, цефтриаксона)* ***и цефамицины.***

РОСБИОТЕХ
РОССИЙСКИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1930

ВКЛАД СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННОГО СЕКТОРА В ПРОБЛЕМУ РАСПРОСТРАНЕНИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

- ***Ключевую роль в проблеме распространения устойчивых к антимикробным препаратам возбудителей заболеваний людей играет бесконтрольное и неправильное применение антибиотиков в медицине.***
- ***Однако свой вклад вносит и широкомасштабное применение антимикробных препаратов в сельском хозяйстве:***

- *в США 80% от общего объема применения антибиотиков приходится на сельское хозяйство, из них 70% - классы антибактериальных средств, применяемых в медицине;*
- *в ЕС около 75% от общего количества применяемых антибиотиков используется в сельском хозяйстве;*
- *наибольшую озабоченность вызывает широкое применение во многих странах антибиотиков для стимуляции роста и профилактики заболеваний продуктивных животных;*
- *существуют многочисленные научные данные, подтверждающие, что широкое применение антимикробных препаратов в животноводстве является главным фактором появления и распространения резистентных бактерий в животноводческих хозяйствах;*
- **устойчивые формы зоонозных микроорганизмов могут заражать людей тремя путями:**



- **через прямой контакт с животными (работники животноводческих предприятий и ветеринарные специалисты);**
- **через пищевые продукты животного и растительного происхождения;**
- **через окружающую среду.**

- **Масштабное использование антимикробных средств явилось фактором увеличения селективного давления- явления, благодаря которому микроорганизмы имеющие гены устойчивости к антибиотикам или приобретшие их в результате мутаций или горизонтального переноса генов, получают конкурентное преимущество.**

РОСБИОТЕХ
РОССИЙСКИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ

- *В последние годы активно исследуются механизмы образования и распространения антибиотикорезистентности в окружающей среде.*
- *Показано* ***увеличение распространения устойчивых микроорганизмов и генов устойчивости в почве и водоемах*** *в результате попадания в неё антибиотиков с отходами животноводческих предприятий, больниц, канализационными стоками населенных пунктов.*
- *Попадая в окружающую среду, устойчивые микроорганизмы могут заражать людей и животных, загрязнять продукты* ***питания как животного, так и растительного происхождения.***
- *В процессе распространения антибиотикорезистентности играет роль совокупность в окружающей среде* ***патогенных, комменсальных и свободно живущих микроорганизмов и мобильных генетических элементов****, которая является* ***резервуаром резистентности – резистомой****.*
- ***Из резистомы патогенные микроорганизмы могут получать гены устойчивости к антибиотикам путем горизонтального переноса*** *(конъюгации, трансформации, трансдукции).*
- *Для некоторых клинически значимых генов резистентности была* ***показана возможность передачи их патогенным микроорганизмам от комменсальных и свободноживущих в окружающей среде.***

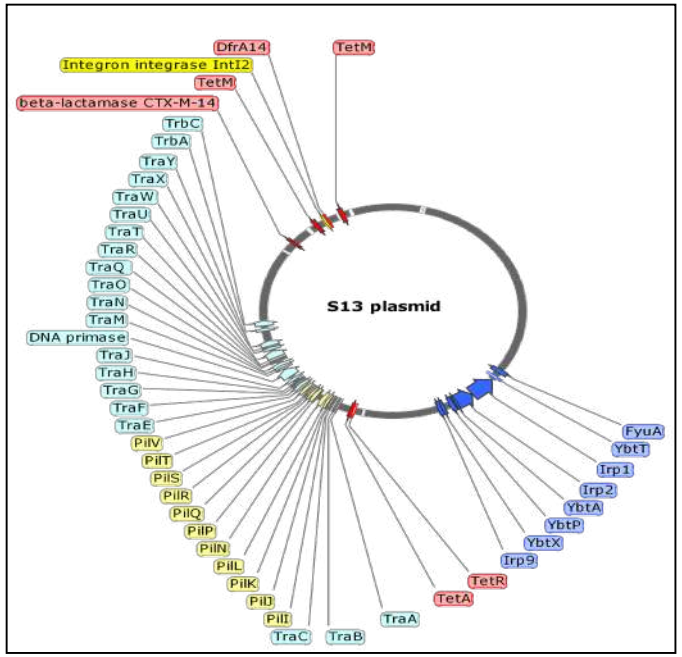
РОСБИОТЕХ
РОССИЙСКИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ИЗУЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕТЕРМИНАНТ РЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ К АНТИБИОТИКАМ

- Гены резистентности некоторых изолятов микроорганизмов исследовали **путем секвенирования целых геномов**. С помощью технологии **массивного параллельного секвенирования** (англ. NGS, next generation sequencing) на платформе MiSeq Illumina у трех полирезистентных изолятов Salmonella infantis были выявлены большие плазмиды (~200-280 kB) [1], сходные с плазмидами, ранее выделенными из S. Infantis от людей, продуктивных животных, и мяса птицы в Израиле [2], Италии [3] и США [4], соответственно. **Плазмиды обуславливают одновременную устойчивость к пенициллинам, цефалоспоринам, аминогликозидам, сульфаниламидам, и тетрациклинам**.
- **Большинство генов резистентности в обнаруженных плазмидах локализованы в составе интегронов,** представляющих собой природные системы **горизонтального переноса генов,** обладающие способностью к захвату фрагментов чужеродной ДНК**.** Важнейшим свойством интегронов является их способность интегрировать и экспрессировать новые гены. **Данный тип плазмид является эффективным вектором для переноса генов у S. infantis.** Также у трёх изолятов сальмонелл была обнаружена хромосомная мутация, дающая устойчивость к фторхинолонам.

Ген	Механизм устойчивости
dfrA14, sul1, gyrA (D87Y), (S83Y)	Изменение мишени антибиотика
blaCTX-M-14, aadA1, aac6-Iy, aac6-Iaa	Инактивация антибиотика
tet(A), tet(R), tet(M), golS, mdsABC, mdtK	Эффлюкс антибиотика

Изолят	Хромосомные факторы		Плазмидные факторы		
	Мутация	Устойчивость	Ген	Устойчивость	Гомология последовательности, %
S11	gyrA p.S83Y	Фторхинолоны	aad1	Аминогликозиды	99.75
			sul1	Сульфаниламиды	100
			tet(A)	Тетрациклины	100
			dfrA14	Триметоприм	99.79
S12	gyrA p.S83Y	Фторхинолоны	tet(A)	Тетрациклины	100
			dfrA14	Триметоприм	99.79
S13	gyrA p.S83Y	Фторхинолоны	blaCTX-M-14	Бета-лактамы	100
			tet(A)	Тетрациклины	100
			dfrA14	Триметоприм	99.79
S14	Не обнаружено известных мутаций		Не обнаружено		



РОСБИОТЕХ
РОССИЙСКИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1930

1.Bogomazova A.N., Gordeeva V.D., Krylova E.V., Soltynskaya I.V., Davydova E.E., Ivanova O.E., Komarov A.A. (2020) International Journal of Food Microbiology. doi.org /10.1016/j.ijfoodmicro.2019.108497 **(Q1; IF 5,4; публикация имеет 44 цитирования в Scopus и 41- в Web of Science)**

2. Aviv et al. (2014) . Environmental Microbiology, 16(4), 977-994. 3. Franco et al. (2015). PLoS One, 10(12), e0144802. 4.Tate et al. (2017). Antimicrob Agents Chemother 61: e00488-17. 4.

ЦЕЛЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ- ДОСТИЖЕНИЕ НАИБОЛЬШЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ МИНИМИЗАЦИИ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

- *Рациональное и ответственное применение лекарственных средств в ветеринарной медицине заключается не только в выборе эффективного ЛС, но и в определении* ***правильной дозы и режима дозирования*** *для достижения результата при минимизации побочных эффектов, обеспечении условий для получения безопасной продукции животноводства и снижении темпов распространения антибиотикорезистентности. Достижение этой цели возможно только при объединении и учете принципов фармакокинетики и фармакодинамики ЛС.*
- *Основная область практического применения данных о фармакокинетике ЛС – прогноз об их клинической эффективности. Успехи фармакокинетики последних лет позволили проводить количественный анализ закономерностей, связывающих терапевтические или токсические эффекты ЛС с их концентрацией в крови и тканях организма.*
- ***Наиболее важный показатель, от которого зависит эффективность антимикробных препаратов- степень резистентности микроорганизмов к их действию. Количественно определить резистентность возбудителя можно используя величину минимальной ингибирующей концентрации (minimal inhibitory concentration) – MIC.***
- ***Для характеристики фармакокинетики антимикробных препаратов ключевое значение имеют следующие фармакокинетические параметры:***

✓ *максимальная концентрация препарата в крови (**C_{max}**);*

✓ *время достижения максимальной концентраци (**T_{max}**)*

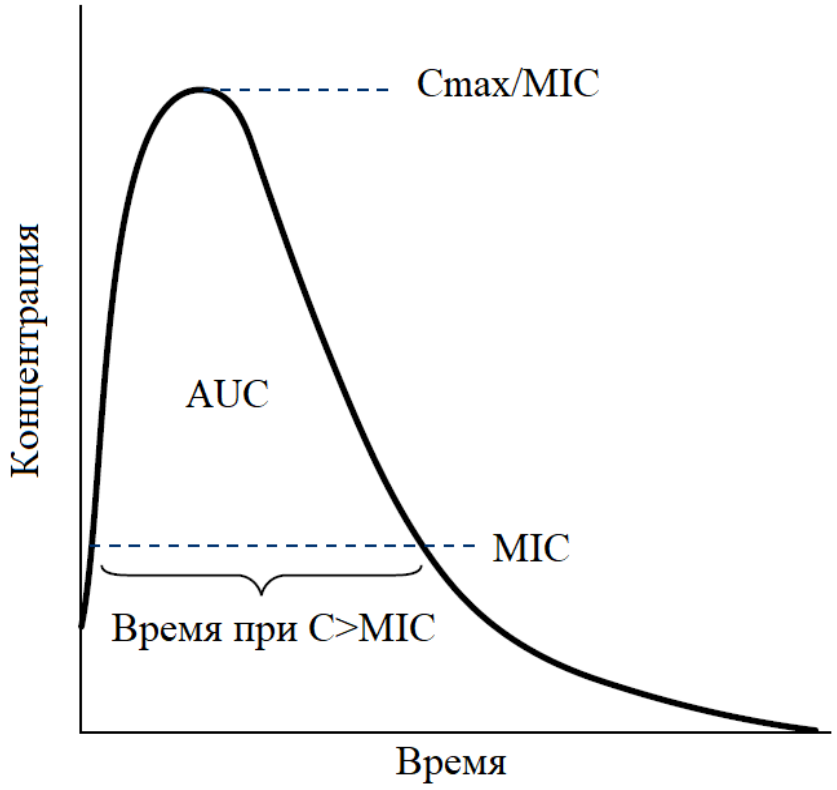
✓ *площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (area under curve) (**AUC**);*

✓ *время, в течение которого концентрация антимикробных препаратов превышает величину **MIC** для определенного возбудителя (**T> MIC**).*

РОССИЙСКИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ 1930

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЙ/ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- Фармакокинетический/фармакодинамический профиль (PK|PD-профиль) антимикробных лекарственных средств позволяет разделить их на две большие группы по типу антимикробной активности**: концентрация-зависимые и время-зависимые**

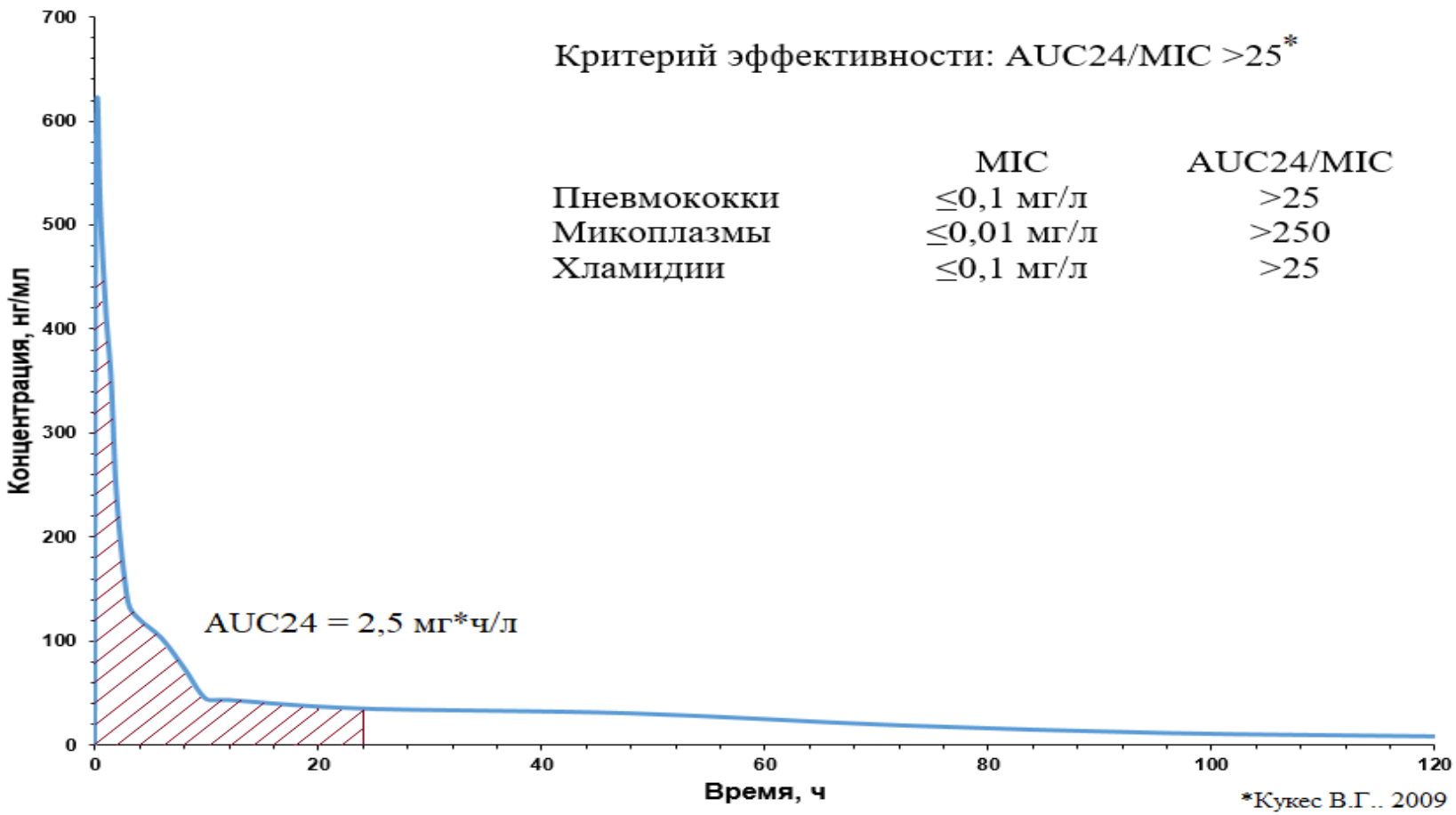


- *антимикробные препараты с выраженным **постантибиотическим эффектом, степень бактерицидного действия которых зависит от их концентрации в крови**, критерием эффективности которых являются величины **Cmax/MIC** или **AUC/MIC**. Примерами таких АМП являются: фторхинолоны, аминогликозиды, азалиды, нитроимидазолы, колистин и др. Следующие параметры фармакокинетики и фармакодинамики у этих АМП препаратов коррелируют с высокой эффективностью терапии: **C_{max}/MIC >10; AUC24/MIC >25**;*

- ***антимикробные препараты с минимально выраженным постантибиотическим эффектом, действие которых зависит от времени в течение которого концентрация препарата в крови превышает значение MIC для возбудителя инфекции (T>MIC).** К ним относятся β-лактамные антибактериальные препараты, макролиды (кроме азитромицина), клиндамицин, гликопептиды. Обычно они считаются эффективными при величине **T>MIC не менее 40-50%** интервала между введениями препарата. Эту особенность определяет механизм действия таких препаратов, которые преимущественно нарушают синтез клеточной стенки и не проникают в цитоплазму микроорганизмов.*

РОСБИОТЕХ
РОССИЙСКИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

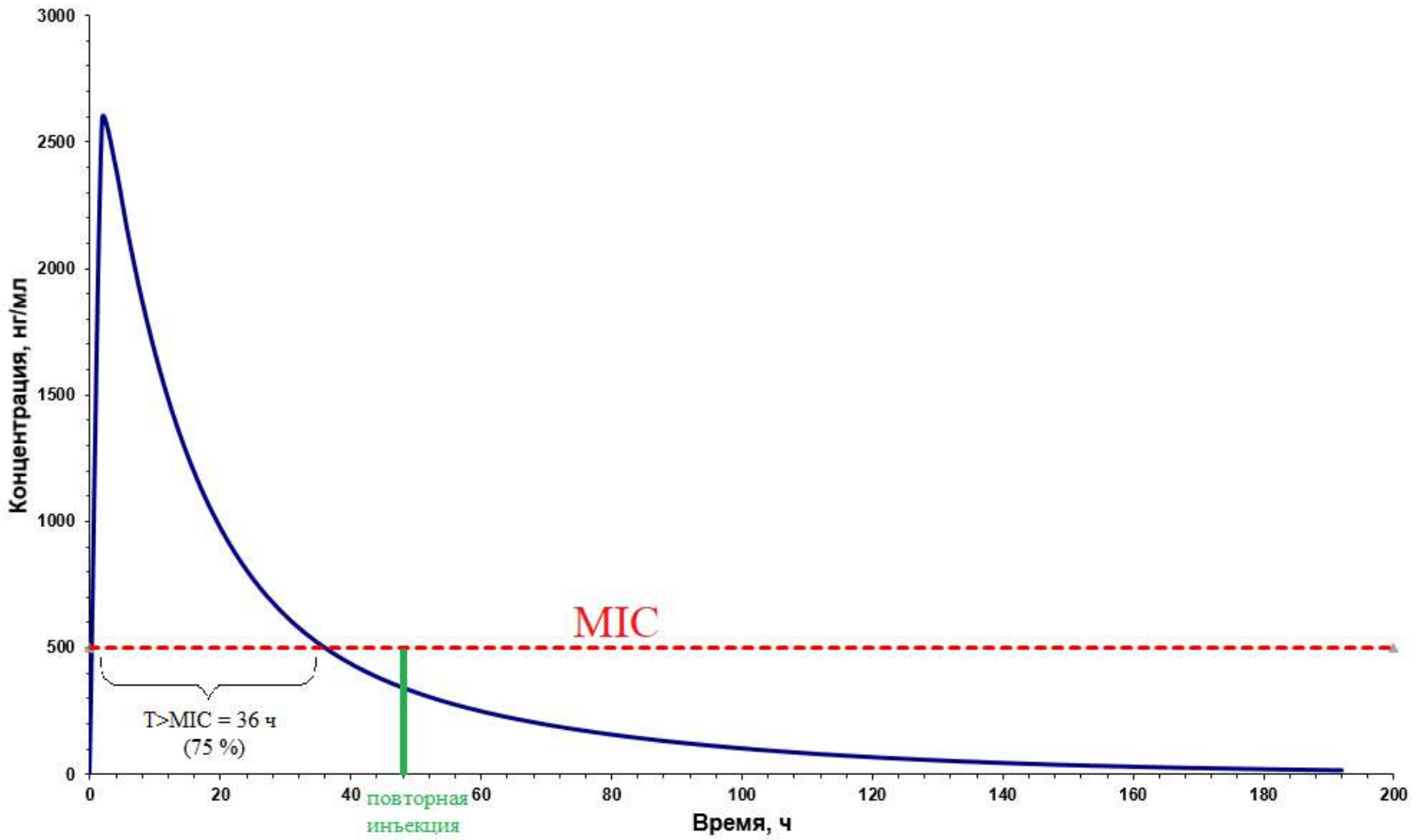
ФАРМАКОКИНЕТИКА АЗИТРОМИЦИНА ПОСЛЕ ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ВВЕДЕНИЯ КРС **



** По результатам собственных исследований

РОСБИОТЕХ
РОССИЙСКИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1930

ФАРМАКОКИНЕТИКА АМОКСИЦИЛЛИНА ПРИ ПОДКОЖНОМ ВВЕДЕНИИ КРС *

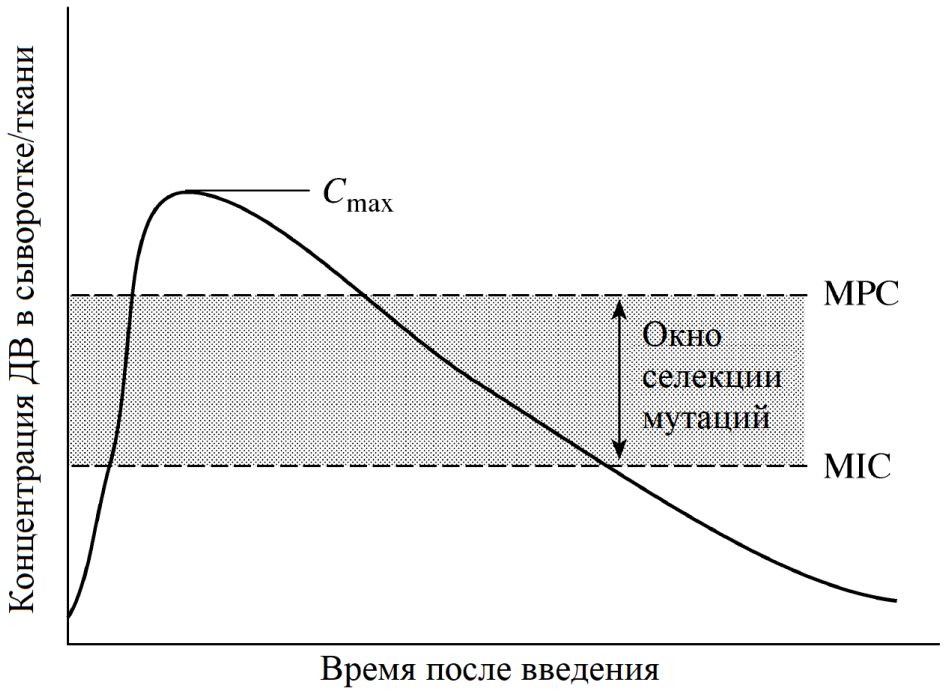


* По результатам собственных исследований

РОСБИОТЕХ
РОССИЙСКИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1930

PK/PD ПРОФИЛЬ И УСТОЙЧИВОСТЬ К АНТИМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ

- Если ранее для ветеринарных препаратов, используемых для лечения продуктивных животных главными **были показатели их эффективности и безопасности как для самих животных, так и продукции животноводства** с точки зрения обеспечения минимального приемлемого содержания остаточных количеств ДВ этих препаратов и их метаболитов в пищевой продукции, то сегодня добавляется требование оптимизации режима дозирования для **минимизации рисков развития антибиотикорезистентности**.
- При разработке новых и совершенствовании существующих ветеринарных ЛС ключевое внимание должно уделяться **PK/PD моделированию-** мощному инструменту для оптимизации стратегии дозирования лекарственных препаратов для обеспечения их эффективности, безопасности и снижения темпов развития антибиотикорезистентности.



K. Drlica, 2003

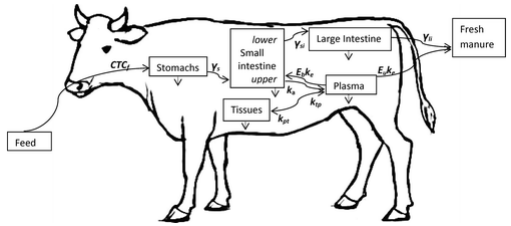
- ***Концентрация, предотвращающая мутации (mutant prevention concentration) MPC*** *– самая низкая концентрация антимикробных препаратов, способная предотвратить отбор мутирующих микроорганизмов в популяции, которую можно попытаться использовать для минимизации рисков появления антибиотикорезистентности.*
- *Обычно концентрация, предотвращающая мутации в* ***4-10 раз превышает величину MIC*** *для этого же микроорганизма.*
- *Диапазон концентраций антимикробных препаратов между MPC и MIC, в котором наблюдается селекция устойчивых к антибиотикам штаммов микроорганизмов получил название* ***«окно селекции мутаций»***
- ***Задача фармакотерапии- создание максимальных концентраций антимикробных препаратов, превышающих верхнюю границу «окна селекции мутаций».***
- *Ключевое значение в оптимизации дозирования антимикробных препаратов с целью снижения темпов распространения антибиотикорезистентности принадлежит изучению их PK/PD профиля.*

РОСБИОТЕХ
РОССИЙСКИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ЦЕНТР ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

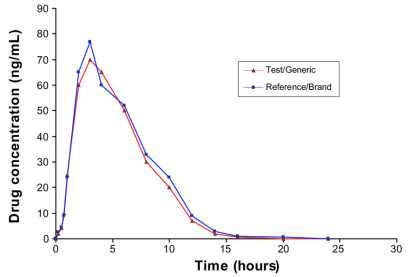
- ***Центр доклинических исследований (ЦДИ) ООО «МИП «Академия инноваций»,*** *созданный на базе Института ветеринарии, ветеринарно-санитарной экспертизы и агробезопасности ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», включает в свой состав* ***лабораторию изучения фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств и виварий***
- *Главной целью создания ЦДИ является разработка и создание лекарственных средств для ветеринарии, а также усовершенствование методических подходов с целью оценки их качества, безопасности и эффективного использования* ***для снижения темпов распространения антибиотикорезистентности****, обеспечение качества и безопасности продукции животноводства. Научные исследования в этой области соответствуют приоритетному направлению Стратегии научно-технологического развития РФ, п.20(г)*
- **ЦДИ выполняет научные исследования ветеринарных препаратов по следующим направлениям:**

Исследования фармакокинетики



Исследования сроков выведения остаточных количеств ДВ лекарственных препаратов из организма продуктивных животных

Исследования биоэквивалентности



РОСБИОТЕХ
РОССИЙСКИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1930

- **Лаборатория изучения фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств ЦДИ оснащена уникальным аналитическим оборудованием**, позволяющим не только проводить высокочувствительный количественный анализ, но и **идентифицировать структуру метаболитов действующих веществ лекарственных препаратов.**

- В лаборатории реализована полная технологическая цепочка для анализа биологических проб на содержание действующих веществ лекарственных препаратов и их метаболитов.

- Основу парка приборов составляют хроматомасс-спектрометры (ВЭЖХ-МС/МС). **Метод хромато-масс-спектрометрии является «золотым стандартом» в области биоаналитических исследований.**

- Лаборатория оснащена масс-спектрометрами модели LCMS 8050 производства корпорации «Shimadzu» с тройным квадрупольным масс-анализатором, а также уникальным масс-спектрометром 5500 QTRAP LC/MS/MS производства компании «Sciex» с гибридным анализатором масс- тройной квадруполь /линейная ионная ловушка, что позволяет не только проводить высокочувствительный количественный анализ, но и идентифицировать структуру новых метаболитов.

- В лаборатории внедрена система управления качеством в соответствии с **ГОСТ ISO/IEC 17025-2019 и ГОСТ 33044-2014 Принципы надлежащей лабораторной практики.**

РОСБИОТЕХ
1930
РОССИЙСКИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

За 3 года работы Центром доклинических исследований выполнены:

- *исследования фармакокинетики и динамики выведения остаточных количеств действующих веществ и метаболитов **24-х** химико-фармацевтических лекарственных препаратов для ветеринарного применения;*
- *изучена биоэквивалентность **5**-и лекарственных препаратов;*
- *разработано и валидировано **35** биоаналитических методик;*
- *проводятся работы по исследованию фармакокинетики, динамики выведения остаточных количеств действующих веществ- **13**-и и изучению биоэквивалентности- **2**-х лекарственных препаратов.*
- *В области проведения исследований на целевых видах с/х животных ЦДИ плодотворно сотрудничает с ФГБНУ «Всероссийским научно-исследовательским институтом физиологии, биохимии и питания животных»- филиалом ФГБНУ «Федерального исследовательского центра животноводства- ВИЖ имени академика Л.К. Эрнста»*

РОСБИОТЕХ
РОССИЙСКИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Выполнение НИОКТР в рамках реализации комплексного проекта по созданию высокотехнологичного производства (Постановление Правительства РФ № 218 от 09.04.2010г)

- *Ученые ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ» реализуют комплексный проект по созданию высокотехнологичного производства по теме:* ***«Разработка инновационных средств защиты здоровья с/х животных и внедрение их в производство».*** *В качестве индустриального партнера в этом проекте выступает производственная компания ООО « НВЦ АГРОВЕТЗАЩИТА С-П.».*
- ***Конкурентные преимущества*** *разрабатываемых препаратов заключаются в их* ***уникальном составе,*** *не имеющем аналогов у нас в стране и за рубежом,* ***за счет комбинации антимикробного средства с естественными компонентами живых клеток (янтарная кислота)****, обеспечивающем более эффективное действие на микроорганизмы, в т.ч. устойчивые за счет способности образовывать биопленки,* ***безопасности****, т.к. выбранное ДВ относится к антибиотикам первой линии (****амоксициллин****), которые рекомендовано в первую очередь использовать в ветеринарии в связи с проблемой антибиотикорезистентности,* ***удобных лекарственных формах****, которые позволяют наиболее эффективно и с минимальными потерями доставлять ДВ лекарственных препаратов различным видам с/х животных и* ***конкурентной ценой, обеспеченной масштабностью производства индустриального партнера****.*
- ***Научная новизна разработки защищена 2-я патентами РФ на изобретение № RU 2786335 C1 и RU 2786919 C1.***

РОСБИОТЕХ
РОССИЙСКИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

РАЗУМНОЕ И ОТВЕТСТВЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

- ***Отдельно взятое хозяйство:***
  - *документировать сведения о применяемых антимикробных препаратах с возможностью прослеживания до конкретных животных;*
  - *проведение периодического контроля чувствительности возбудителей к лекарственным средствам, в случае снижения чувствительности необходимо проводить замену лекарственного средства.*

- ***Субъектовые ветеринарные лаборатории:***
  - *проведение мониторинга чувствительности микроорганизмов, выделяемых от животных в хозяйствах и из пищевой продукции животного происхождения к разным группам антимикробных лекарственных средств.*

- ***Федеральный уровень (научные институты РАН, университеты и контролирующие органы):***
  - *на основании данных, полученных из субъектовых ветлабораторий и информации о применении конкретных препаратов в хозяйствах анализировать ситуацию и давать рекомендации относительно целесообразности использования тех или иных лекарственных средств;*
  - *формировать и поддерживать национальные коллекции резистентных штаммов микроорганизмов;*
  - *разрабатывать методики экспрессной диагностики детерминант резистентности и выявления микроорганизмов, несущих гены резистентности к антимикробным препаратам.*

РОСБИОТЕХ
РОССИЙСКИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1930

ПРАВИЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

- ***Соблюдение положений инструкции по применению лекарственного препарата:***

  - *назначение препарата строго по показаниям;*
  - *подтверждение правильности диагноза и эффективности лечения;*
  - *соблюдение режима дозирования и схемы применения;*
  - *соблюдение сроков предубойной выдержки животных*

- ***Запрет на применение антимикробных препаратов с ростостимулирующей и профилактической целью (за исключением кокцидиостатиков).***

- ***Введение в инструкцию по применению лекарственного средства понятия «метафилактика».***

- ***Запрет на введение лекарственных средств в корма без назначения ветеринарного врача.***

- ***Запрет на использование фармацевтических субстанций производителями кормов.***

РОСБИОТЕХ
РОССИЙСКИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

РАЦИОНАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ВЕТЕРИНАРИИ

- ***Осуществление мер по биологической безопасности, профилактике заболеваний, включая внедрение эффективной вакцинации и фаготерапии.***
- ***Создание надлежащих ветеринарно-санитарных условий и правильного ведения хозяйства (технологии, содержания, кормления животных).***
- ***Мониторинг антибиотикорезистентности зоонозных бактерий.***
- ***Обучение ветеринарных специалистов рациональному и правильному применению антимикробных препаратов.***
- ***Отказ от использования антибиотиков для стимулирования роста животных.***
- ***Поддержание качественного и количественного состава нормальной микробиоты кишечника животных.***
- ***Активное внедрение и увеличение объемов использования альтернативных средств профилактики и лечения заболеваний: пребиотиков, пробиотиков, синбиотиков, постбиотиков, фитобиотиков, органических кислот, антимикробных пептидов, ферментов, иммуномодуляторов, антиоксидантов, антисептиков и др.***
- ***Для оптимизации режимов дозирования химико-фармацевтических лекарственных препаратов с целью обеспечения их эффективности, безопасности и снижения темпов развития антибиотикорезистентности при разработке новых и совершенствовании существующих ветеринарных лекарственных средств ключевое внимание уделять изучению их фармакологического профиля с применением фармакокинетического моделирования.***

РОСБИОТЕХ
РОССИЙСКИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

«Ответственное использование не означает просто использование меньшего количества противомикробных препаратов. Следует использовать правильный препарат в правильном количестве, применяющийся правильным способом в течение правильного периода времени»*

Jackie Atkinson, 21 января 2012г

РОСБИОТЕХ
РОССИЙСКИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

РОСБИОТЕХ
РОССИЙСКИЙ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
1930

Благодарю за внимание!