

Научная статья

УДК 619-615.33

DOI: 10.36871/vet.zoo.bio.202603102

«Амоксиантарь гранулы»: оценка эффективности режимов дозирования на основе фармакокинетико- фармакодинамического (РК/PD) анализа при смешанных желудочно-кишечных и респираторных инфекциях у свиней

**Денис Николаевич Филимонов¹, Сергей Владимирович Енгашев²,
Александр Анатольевич Комаров³**

¹ ООО «НВЦ Агроветзащита», Москва, Россия

² Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии –
МВА имени К. И. Скрябина, Москва, Россия

³ Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ), Москва, Россия

¹ dfilimonov@vetmag.ru;

² admin@vetmag.ru;

³ akomarov1965@gmail.com

Автор, ответственный за переписку:

Денис Николаевич Филимонов, dfilimonov@vetmag.ru

Аннотация

В статье представлена оценка эффективности режимов дозирования на основе фармакокинетико-фармакодинамического (РК/PD) анализа инновационного препарата «Амоксиантарь гранулы» (*Amoxiyantar granules*) при смешанных желудочно-кишечных и респираторных инфекциях у свиней.

Результаты РК/PD-анализа свидетельствуют о высокой эффективности препарата «Амоксиантарь гранулы» в дозах 100 и 200 мг/кг. Доза 100 мг/кг обеспечивает фармакокинетический параметр $C_{\max}$ /МИК (103-916×) и AUC/МИК (281-2340) для основных патогенов, что значительно превышает терапевтический уровень «окна селекции мутаций» (4–10×МИК). Повышение дозы до 200 мг/кг создает терапевтический резерв, достаточный для подавления микроорганизмов с меньшей чувствительностью. Выбор подходящего режима зависит от тяжести инфекционного процесса и спектра возбудителей, которые его вызвали.

Полученные результаты обосновывают позиционирование препарата «Амоксиантарь гранулы» в качестве препарата первого выбора для терапии смешанных респираторных и кишечных инфекций у свиней. Ключевым результатом исследования является достижение плазменных концентраций амоксициллина, превышающих целевой фармакодинамический порог «окна селекции мутаций» в 26–229 раз. Подобное многократное превышение критического РК/PD-индекса не только гарантирует выраженную бактерицидную активность *in vivo*, но и формирует значительный терапевтический запас, минимизирующий вероятность селекции резистентных клонов, что особенно актуально для микроорганизмов с исходно сниженной чувствительностью.

Ключевые слова: «Амоксиантарь гранулы» (*Amoxiyantar granules*), амоксициллин, эффективность, режим дозирования, РК/PD, свиньи

Для цитирования: Филимонов Д. Н., Енгашев С. В., Комаров А. А. «Амоксиантар гранулы»: оценка эффективности режимов дозирования на основе фармакокинетико-фармакодинамического (PK/PD) анализа при смешанных желудочно-кишечных и респираторных инфекциях у свиней // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. 2026. № 3. Т. 1. С. 16–22. <https://doi.org/10.36871/vet.zoo.bio.202603102>

Original article

«Amoxiyantar granules»: evaluation of the effectiveness of dosage regimens based on pharmacokinetic and pharmacodynamic (PK/PD) analysis in mixed gastrointestinal and respiratory infections in pigs

Denis N. Filimonov¹, Sergey V. Engashev², Alexander A. Komarov³

¹AVZ Ltd, Moscow, Russia

²Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology –
MVA named after K. I. Skryabin, Moscow, Russia

³Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian
Biotechnological University, Moscow, Russia

¹ dfilimonov@vetmag.ru;

² admin@vetmag.ru;

³ akomarov1965@gmail.com

Corresponding author:

Denis N. Filimonov, dfilimonov@vetmag.ru

Abstract

The article presents an assessment of the effectiveness of dosing regimens based on a pharmacokinetic and pharmacodynamic (PK/PD) analysis of the innovative drug Amoxiyantar granules for mixed gastrointestinal and respiratory infections in pigs.

The results of the PK/PD analysis indicate the high efficacy of the drug “Amoxiyantar granules” in doses of 100 and 200 mg/kg. A dose of 100 mg/kg provides the pharmacokinetic parameters C_{max}/MPC (103-916×) and AUC/MIC (281-2340) for the main pathogens, which significantly exceeds the therapeutic level of the “mutation selection window” (4-10×MPC). Increasing the dose to 200 mg/kg creates a therapeutic reserve sufficient to suppress microorganisms with lower sensitivity. The choice of an appropriate regimen depends on the severity of the infectious process and the range of pathogens that caused it.

The results obtained substantiate the positioning of Amoxiyantar granules as the first choice drug for the treatment of mixed respiratory and intestinal infections in pigs. The key result of the study is the achievement of plasma concentrations of amoxicillin exceeding the target pharmacodynamic threshold of the “mutation selection window” by 26-229 times. Such a multiple excess of the critical PK/PD index not only guarantees pronounced bactericidal activity in vivo, but also forms a significant therapeutic reserve that minimizes the likelihood of breeding resistant clones, which is especially important for microorganisms with initially reduced sensitivity.

Keywords: «Amoxiyantar granules», amoxicillin, efficacy, dosage regimen, PK/PD, pigs

For citation: Filimonov D. N., Engashev S. V., Komarov A. A. (2026) «Amoxiyantar granules»: evaluation of the effectiveness of dosage regimens based on pharmacokinetic and pharmacodynamic (PK/PD) analysis in mixed gastrointestinal and respiratory infections in pigs. *Veterinary, animal science and biotechnology*. No. 3. Vol. 1. Pp. 16–22. <https://doi.org/10.36871/vet.zoo.bio.202603102>

Введение. Свиноводство, являясь стратегической отраслью агропромышленного комплекса (АПК), вносит существенный вклад в продовольственную безопасность. Конкурентоспособность производства свинины напрямую зависит от поддержания оптимального здоровья поголовья и достижения высоких показателей суточного привеса. В современной структуре патологий происходит смещение акцента с классических инфекций на ассоциативные респираторные и желудочно-кишечные, наиболее уязвимой группой для которых является молодняк. Патогенез этих заболеваний носит смешанный характер и определяется взаимодействием ассоциацией микроорганизмов, где условно-патогенная микрофлора играет ключевую роль в развитии и осложнении инфекционного процесса, вызванного первичными патогенами. Это требует применения терапевтических стратегий, обеспечивая как терапевтическую эффективность, так и долгосрочную эпизоотическую безопасность в замкнутой экосистеме животноводческого комплекса [1].

Ключевым фармакодинамическим условием для предотвращения селекции резистентности является создание и поддержание концентрации антибиотика, значительно превышающей верхнюю границу так называемого окна селекции мутаций (mutant prevention concentration, MPC). Согласно современным данным, MPC для большинства антибиотиков превышает минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) в 4–10 раз для бактериального патогена [2].

Для прогнозирования концентраций препарата в «окне селекции мутаций» при фармакокинетико-фармакодинамическом (PK/PD) анализе используют два основных расчетных показателя: индекс $AUC_{(0-24)}/МИК$, характеризующий общее время воздействия препарата выше уровня минимальной ингибирующей концентрации (МИК), и индекс $C_{max}/МИК$, отражающий соотношение его пиковой

концентрации к минимальной ингибирующей концентрации (МИК).

Достижение целевых значений фармакодинамических индексов $AUC_{(0-24)}/МИК > 100$ или $C_{max}/МИК > 8$ является фактором, сдерживающим развитие резистентности в популяциях микроорганизмов [2].

Таким образом, анализ PK/PD с использованием $C_{max}/МИК$ и $AUC/МИК$ позволяет прогнозировать, какие концентрации препарата предотвратят селекцию устойчивых мутантов, что важно для оптимизации дозировок и стратегий терапии с целью минимизации развития лекарственной устойчивости.

Фармакокинетический профиль амоксициллина в составе препарата «Амоксиантарь гранулы» был охарактеризован в рамках ранее проведенных исследований. Ключевые параметры, а именно максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC), составили 3,463 мкг/мл и 9,283 мкг ч/мл соответственно.

Цель исследования. Разработать и научно обосновать выбор рационального режима дозирования, направленного на обеспечение максимальной клинической эффективности и минимизацию риска селекции резистентности при смешанных бактериальных инфекциях свиней с использованием фармакокинетико-фармакодинамического (PK/PD) подхода.

Материалы и методы. Исследования проведены в соответствии с приказом Минсельхоза России от 14.03.2025 № 153 и Европейской конвенцией о защите позвоночных животных (ETS 123, 1986) [3–7].

Работа выполнена на базе филиала «Нуклеус» ООО «Агропромкомплектация–Курск» (Курская обл.). В исследовании использовали 60 клинически больных поросят (возраст 30–35 сут, живая масса 7,5–8,5 кг, порода крупная белая-ландрас-дюрок). Животные содержались в групповых станках сектора дорастивания при стандартном кормлении.

В исследовании были сформированы четыре однородные опытные группы клинически больных поросят (по 15 гол. в каждой группе). Для терапии применялся препарат «Амоксиантарь гранулы» групповым способом с кормом. Схема эксперимента представляла собой программу терапии, где варьировались суточная доза (100 и 200 мг/кг) и продолжительность курса лечения (5 и 10 дней). Состав выделенных возбудителей смешанной инфекции различался между группами, что позволило оценить эффективность препарата против различных бактериальных ассоциаций.

Результаты и обсуждение. Эффективность режимов дозирования препарата оценивали в четырех группах поросят (n=15) с бактериальными ассоциациями различного состава.

Группе 1 препарат применяли в суточной дозе 100 мг/кг массы тела в течение 5 дней; бактериологический анализ до применения препарата выявил *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*. В группе 2 при той же суточной дозе (100 мг/кг) курс терапии был увеличен до 10 дней; у животных до приме-

нения препарата дополнительно был выделен *Haemophilus parasuis*. Увеличение дозы (до 200 мг/кг) и курса (до 10 дней) применяли на фоне более сложного спектра бактериальных патогенов. В группе 3 суточную дозу препарата увеличили до 200 мг/кг (курс 5 дней), что сопровождалось расширением спектра возбудителей: *Streptococcus suis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Haemophilus parasuis*. В группе 4 применяли максимальные суточную дозу препарата (200 мг/кг) и курс (10 дней), на фоне которых до применения препарата был идентифицирован наиболее широкий спектр патогенов: *Streptococcus suis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus parasuis*, включая *Bordetella bronchiseptica*.

Для определения фармакодинамического профиля активности препарата «Амоксиантарь гранулы» была установлена минимальная ингибирующая концентрация (МИК) в отношении ключевых респираторных и кишечных патогенов. Полученные значения МИК составили: *E. coli* – 0,004 мкг/мл; *P. aeruginosa* – 0,006; *H. parasuis* – 0,008; *S. suis* и *B. bronchiseptica* – 0,032 мкг/мл.

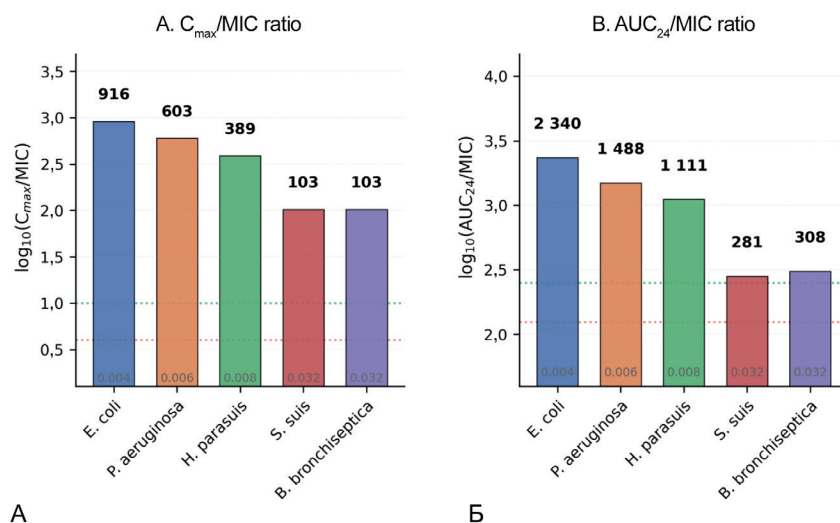


Рис. 1. Моделирование значений индексов C_{max}/MIC (логарифмическая шкала) и AUC/MIC для препарата «Амоксиантарь гранулы» в сравнении с минимальными и оптимальными фармакодинамическими уровнями «окна селекции мутаций» для основных патогенов свиней:

А – C_{max}/MIC ratio; Б – AUC_{24}/MIC ratio

Примечание: на графике А показано соотношение C_{max}/MIC (максимальная концентрация в воротке к минимальной подавляющей концентрации), на графике Б – соотношение AUC_{24}/MIC (площадь под кривой «концентрация – время» за 24 ч к минимальной подавляющей концентрации). Значения представлены в логарифмической шкале по основанию 10. Пунктирными линиями обозначены целевые пороговые значения: для C_{max}/MIC – 4 (красная линия, минимальный целевой уровень) и 10 (зеленая линия, оптимальный уровень); для AUC_{24}/MIC – 125 (красная линия, минимальный уровень) и 250 (зеленая линия, оптимальный уровень)

Результаты исследования показали, что в опытных группах 1 и 2, получавших препарат в стандартной дозе 100 мг/кг в течение 5 и 10 дней соответственно, отмечено полное купирование клинических проявлений инфекции и существенное снижение бактериальной нагрузки.

Анализ эффективности данного режима с точки зрения фармакокинетики и фармакодинамики (РК/РД) показал исключительно высокие значения индексов $C_{\max}/\text{МИК}$ (103–916 раз) и $\text{AUC}/\text{МИК}$ (281–2340), которые значительно превышают верхнюю границу так называемого окна селекции мутаций (mutant prevention concentration, МРС), превышающую минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) в 4–10 раз для большинства антибиотиков и бактериальных патогенов.

В опытных группах 3 и 4, получавших повышенную дозу 200 мг/кг в течение 5 и 10 дней соответственно, отмечено более быстрое устранение бактериальной нагрузки и предотвращение развития осложнений [8–9]. РК/РД-анализ подтверждает создание дополнительного терапевтического запаса, обеспечивающего надежную эффективность даже против менее чувствительных патогенов, таких как *Streptococcus suis* и *Bordetella bronchiseptica* ($\text{МИК}=0,032$ мкг/мл), для которых значения $C_{\max}/\text{МИК}$ составляют $103\times$, а $\text{AUC}/\text{МИК}$ – 308.

Ключевым результатом исследования является достижение плазменных концентраций амоксициллина, превышающих целевой фармакодинамический порог $4\times\text{МИК}$ в 26–229 раз. Подобное многократное превышение критического РК/РД-индекса не только гарантирует выраженную бактерицидную активность *in vivo*, но и формирует значительный терапевтический запас, минимизирующий вероятность селекции резистентных клонов, что особенно актуально для микроорганизмов с исходно сниженной чувствительностью.

Заключение. Полученные результаты обосновывают позиционирование препарата «Амоксиантарь гранулы» (ООО «АВЗ С-П», Россия) в качестве препарата первого выбора для терапии у свиней смешанных респираторных и кишечных инфекций, ассоциированных с *Streptococcus suis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus parasuis* и *Bordetella bronchiseptica*.

Развитие антибиотикорезистентности может быть сдерживаемо за счет оптимизации РК/РД-параметров, в частности, достижения значений $\text{AUC}/\text{МИК}>100$ или $C_{\max}/\text{МИК}>8$ [10–11]. Многократное превышение верхней границы «окна селекции мутаций» создает значительный фармакодинамический барьер, который существенно снижает риск возникновения устойчивых штаммов бактерий к используемой дозировке препарата.

Список источников

1. *Енгашев С. В., Енгашева Е. С., Новак М. Д. и др.* Эффективность лекарственного препарата «АНАНДИН®» 10 % раствор для инъекций при респираторных и желудочно-кишечных заболеваниях свиней // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. 2025. № 3. С. 59–69. DOI: 10.36871/vet.zoo.bio.202503107.
2. *Енгашев С. В., Комаров А. А., Удавлиев Д. И. и др.* Изучение переносимости препарата «Амоксиантарь 150» при применении крупному рогатому скоту // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. 2025. № 3. С. 41–49. DOI: 10.36871/vet.zoo.bio.202503105.
3. *Енгашев С. В., Новак М. Д., Енгашева Е. С. и др.* Гематологические и биохимические показатели при респираторных и желудочно-кишечных заболеваниях теллят после применения иммуномодулятора «АНАНДИН®» 10 % // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. 2023. № 7. С. 14–24. DOI: 10.36871/vet.zoo.bio.202307002.
4. *Енгашев С. В., Савинков А. В., Садов К. М.* Эффективность 5-дневной терапии комплексным антибиотиком Тилдокс АВЗ при бронхопневмонии поросят // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. 2023. № 12 (1). С. 187–192. DOI: 10.48612/sbornik-2023-1-45.
5. *Комаров А. А.* Роль изучения фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов в снижении темпов распространения антибиотикорезистентности в ветеринарии // Ветеринарный Фармакологический Вестник. 2024. № 3. С. 8–24.
6. МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибак-

териальным препаратам. Методические указания». URL: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293754/4293754463.pdf?ysclid=ltsivassxl980788317>

7. Приказ Минсельхоза России от 14.03.2025 № 153 Об утверждении правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71802576/?ysclid=lpi26uxscn977807832>
8. Филимонов Д. Н., Енгашев С. В., Комаров А. А. Фармакокинетические и фармакодинамические индексы для оценки клинической эффективности противомикробного препарата «Ципровентор» // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. 2025. № 3. С. 22–30. DOI: 10.36871/vet.zoo.bio.202503103.
9. EMA/CVMP/VICH/463202/2009 VICH topic GL49: Studies to evaluate the metabolism and residues kinetics of veterinary drugs in human food-producing animals: validation of analytical methods used in residue depletion studies. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl49-studies-evaluate-metabolism-residue-kinetics-veterinary-drugs-food-producing-animals_en.pdf.
10. EMEA. Guideline in bioanalytical method validation. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use: London (2011). URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf.
11. Jacobs M. R. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters // Clin Microbiol Infect. 2001. Nov. Vol. 7 (11). Pp. 589–596. DOI: 10.1046/j.1198-743x.2001.00295.x. PMID: 11737083.

References

1. Engashev S. V., Engasheva E. S., Novak M. D. et al. (2025) The effectiveness of the drug «ANANDIN®» 10 % solution for injection in respiratory and gastrointestinal diseases of pigs. *Veterinary, animal science and biotechnology*, no. 3, pp. 59–69. DOI: 10.36871/vet.zoo.bio.202503107 (In Russ.).
2. Engashev S. V., Komarov A. A., Udavliev D. I. et al. (2025) Study of the tolerability of the drug “Amoxiyantar 150” when used in cattle. *Veterinary, animal science and biotechnology*, no. 3, pp. 41–49. DOI: 10.36871/vet.zoo.bio.202503105 (In Russ.).
3. Engashev S. V., Novak M. D., Engasheva E. S. et al. (2023) Hematological and biochemical parameters in respiratory and gastrointestinal diseases of calves after the use of the immunomodulator “ANANDIN®” 10%. *Veterinary, animal science and biotechnology*, no. 7, pp. 14–24. DOI: 10.36871/vet.zoo.bio.202307002 (In Russ.).
4. Engashev S. V., Savinkov A. V., Sadov K. M. (2023). The effectiveness of 5-day therapy with the complex antibiotic Tildox AVZ in piglet bronchopneumonia. *Collection of scientific papers of the Krasnodar Scientific Center for Animal Science and Veterinary Medicine*, vol. 12 (1), pp. 187–192. DOI: 10.48612/sbornik-2023-1-45 (In Russ.).
5. Komarov A. A. (2024) The role of studying the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs in reducing the spread of antibiotic resistance in veterinary medicine. *Veterinary Pharmacological Bulletin*, no. 3, pp. 8–24 (In Russ.).
6. MUK 4.2.1890-04 «Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs. Methodological guidelines». URL: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293754/4293754463.pdf?ysclid=ltsivassxl980788317>
7. Order No. 153 dated March 14, 2025 On Approval of the Rules for Conducting a Pre-clinical Study of a Medicinal Product for Veterinary Use, a Clinical Study of a Medicinal Product for Veterinary Use, and a Bioequivalence Study of a Medicinal Product for Veterinary Use. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71802576/?ysclid=lpi26uxscn977807832>
8. Filimonov D. N., Engashev S. V., Komarov A. A. (2025) Pharmacokinetic and pharmacodynamic indices for evaluating the clinical efficacy of the antimicrobial drug Ciproventor. *Veterinary, animal science and biotechnology*, no. 3, pp. 22–30. DOI: 10.36871/vet.zoo.bio.202503103 (In Russ.).

9. EMA/CVMP/VICH/463202/2009 VICH topic GL49: Studies to evaluate the metabolism and residues kinetics of veterinary drugs in human food-producing animals: validation of analytical methods used in residue depletion studies. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl49-studies-evaluate-metabolism-residue-kinetics-veterinary-drugs-food-producing-animals_en.pdf.
10. (2011) EMEA. Guideline in bioanalytical method validation. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use: London. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf.
11. Jacobs M. R. (2001) Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect.*, Nov., vol. 7 (11), pp. 589–596. DOI: 10.1046/j.1198-743x.2001.00295.x. PMID: 11737083.

Информация об авторах:

Д. Н. ФИЛИМОНОВ – кандидат биологических наук, заместитель директора научного департамента по регистрации препаратов за рубежом;

С. В. ЕНГАСHEB – доктор ветеринарных наук, академик РАН, профессор, профессор кафедры паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы;

А. А. КОМАРОВ – доктор биологических наук, член-корреспондент РАН, профессор кафедры ветеринарной медицины.

Information about the authors:

D. N. FILIMONOV – Candidate of Biological Sciences, Deputy Director of the Scientific Department for Registration of Drugs abroad;

S. V. ENGASHEV – Doctor of Veterinary Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Professor of the Department of Parasitology and Veterinary and Sanitary Expertise;

A. A. KOMAROV – Doctor of Biological Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Veterinary Medicine.

Вклад авторов:

ФИЛИМОНОВ Д. Н. – проведение исследований, сбор статистических данных, анализ полученных результатов и формирование выводов исследования;

ЕНГАСHEB С. В. – формирование идеи, ключевых целей и задач, принятие ответственности за все аспекты выполненной работы, целостности всех частей статьи и ее окончательный вариант;

КОМАРОВ А. А. – разработка концепции статьи, критический анализ литературы, интерпретация полученных данных.

Contribution of the authors:

FILIMONOV D. N. – conducting research, collecting statistical data, analyzing the results and forming conclusions of the study;

ENGASHEV S. V. – formation of the idea, key goals and objectives, taking responsibility for all aspects of the work performed, the integrity of all parts of the article and its final version;

KOMAROV A. A. – development of the concept of the article, critical analysis of the literature, interpretation of the data obtained.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 06.01.2025; одобрена после рецензирования 11.01.2025; принята к публикации 16.01.2025.

The article was submitted 06.01.2025; approved after reviewing 11.01.2025; accepted for publication 16.01.2025.