

A florfenikol szerepe a BRDC kezelésében

A **BRDC (Bovine Respiratory Disease Complex)**, a szarvasmarhák légzőszervi betegség komplexje, világszerte ismert jelenség, különösen a borjúhizlalásban jelent nagy problémát. Bár borjaknál gyakoribb, de a BRDC a növendékeknél és a felnőtt szarvasmarháknál is jelentkezhet. A klinikai tünetek (nehezített légzés, köhögés, orrfolyás, láz, levertség, testtömeg-csökkenés) megjelenésekor az állatok antibiotikumos kezelése elengedhetetlen. A nem megfelelően kezelt betegség következményeként csökken az átlagos napi testtömeggyarapodás, csökken a takarmány-értékesítés, nő az elhullás, emelkednek az állatorvosi és gyógyszer költségek, valamint a munkai igény is. A betegségen átesett állatok tenyész-értéke jelentősen csökkenhet, illetve selejtezésre kerülhetnek.

Magyarországon a BRDC által a tejelő állományokban okozott becsült összes veszteség egy 2012-ben megjelent tanulmány szerint meghaladta az 1,7 milliárd Ft-ot, ami átlagtehenenként 5.300 Ft veszteséget jelentett. A borjúveszteségek között a BRDC igen meghatározó, mert az élet első 6 hónapjában a megbetegedések 70 %-át és az elhullások 22 %-át okozza, míg a teljes nevelés során a veszteségek 46 %-a erre vezethető vissza.

A **BRDC egy polifaktoriális**, komplex betegség, ahol egyszerre több tényező felelős a tünetegyüttes kialakulásáért: stressz, vírusok és baktériumok. A baktériumok közül a legfontosabb légzőszervi megbetegedést okozó baktériumok a ***Mannheimia haemolytica***, a ***Histophilus somni*** és a ***Pasteurella multocida***. Az első kettő a BRDC legvirulensebb bakteriális kórokozója, akár elsődleges kórokozók is lehetnének. A két baktérium előfordulási gyakorisága a fiatal borjak halálozási statisztikáiban igen magas: *M. haemolytica*: 30%, *H. somni* 14%. Egy 2009-es magyarországi kutatás során, a légzőszervi minták alapján a vizsgált állományok 100%-a pozitívnak bizonyult *H. somni* jelenlétére, míg a tamponminták és a tüdőminta vizsgálata során 26%-ban izolálták is a kórokozót. Az izolálás során a *H. somni* nagyon gyakran fordult elő *Pasteurella multocida*-val együtt. A *H. somni* a szokásos tenyésztési eljárással az esetek csak kb. 9%-ban mutatható ki, míg a legkorszerűbb PCR eljárás alkalmazása esetén ugyanazon minták 49%-a ad pozitív eredményt.

Florfenikol: hatékony antibiotikum a BRDC ellen

A florfenikol az egyike a szarvasmarhák légzőszervi betegség komplexének (BRDC, Bovine Respiratory Disease Complex) kezelésére széles körben alkalmazott antibiotikumoknak. A florfenikol az amfenikolok csoportjába, az ún. aromás antibiotikumok tartozó hatóanyag. Az eredeti molekula a *Streptomyces venezuelae* terméke, a chloramphenikol, amelynek félszintetikus változata a florfenikol. A chloramphenikolt már 1948-ban felfedezték, a florfenikol azonban csak sokkal később, 1991-ben jelent meg. A chloramphenikol számos mellékhatása miatt ma már haszonállatoknál nem használható, míg a florfenikol igen, amely a mellékhatások kiküszöbölése mellett is kiemelkedő farmakológiai tulajdonságokkal rendelkezik. A gyors felszívódás, a jó szöveti megoszlás, a széles hatásspektrum mellett lényeges tulajdonsága a molekulának, hogy a környezetre gyakorlatilag nincs hatással, mert vagy inaktív metabolitként távozik a szervezetből, vagy a környezetben gyorsan lebomlik. Emellett azonban a molekula kémiai tulajdonságai számos nehézséget jelentenek a termékfejlesztőknek, például az erős lipofil tulajdonsága, amely ugyan a farmakoninétikában

előny, de azt is jelenti, hogy csak zsíroldó szerekben vagy speciális szuszpenzióban tartható injekciós oldatban a florfenikol.

A florfenikol alapvetően bakteriosztatikus fehérjeszintézis gátló antibiotikum, amely magas koncentrációban baktericid tulajdonságokkal rendelkezik. A florfenikol antibiotikus hatását a riboszómák működésének gátlásával fejtí ki azáltal, hogy az 50S alegységhez kapcsolódva megakadályozza a mRNS transzlokációját, így a peptidiltranszferáz működését és ezzel az aminosavak közötti peptidkötés kialakulását.

A florfenikol nagyon jól szívódik fel mind parenterális, mind per os alkalmazás esetén. A szájon át alkalmazás esetén majdnem 100 %-os felszívódás és 70 % felett a biológiai hasznosulás jellemzi, míg injekciós kezelés esetén felszívódása extrém gyors. A C_{max} értéket 60 perc alatt eléri, míg **a szarvasmarha légzőszervi kórokozóknál jellemző hatékony 1µg/ml hatékony vérszint már 30 percen belül kialakul, tehát hatása szinte azonnali.** (1. sz. ábra) A molekula szöveti megoszlása nagyon jó, a plasma kötődése magas (60%), ami tartósan magas vérszintet biztosít. A florfenikol átjut az agy-vér barrieren is, azonban a legmagasabb szöveti koncentráció a légzőszervekben alakul ki. A florfenikol átjut a placentán és kiválasztódik a tejjel is. A tejben és liquorban a vérszint 50 %-a alakul ki (0,5-4 µg/ml), amit a tejtermelő tehenek és a szoptató kocák kezelése során figyelembe kell venni. A májban konjugálódik és az epében nem aktív metabolit formájában távozik, míg a vizeletben aktív molekulaként távozik.

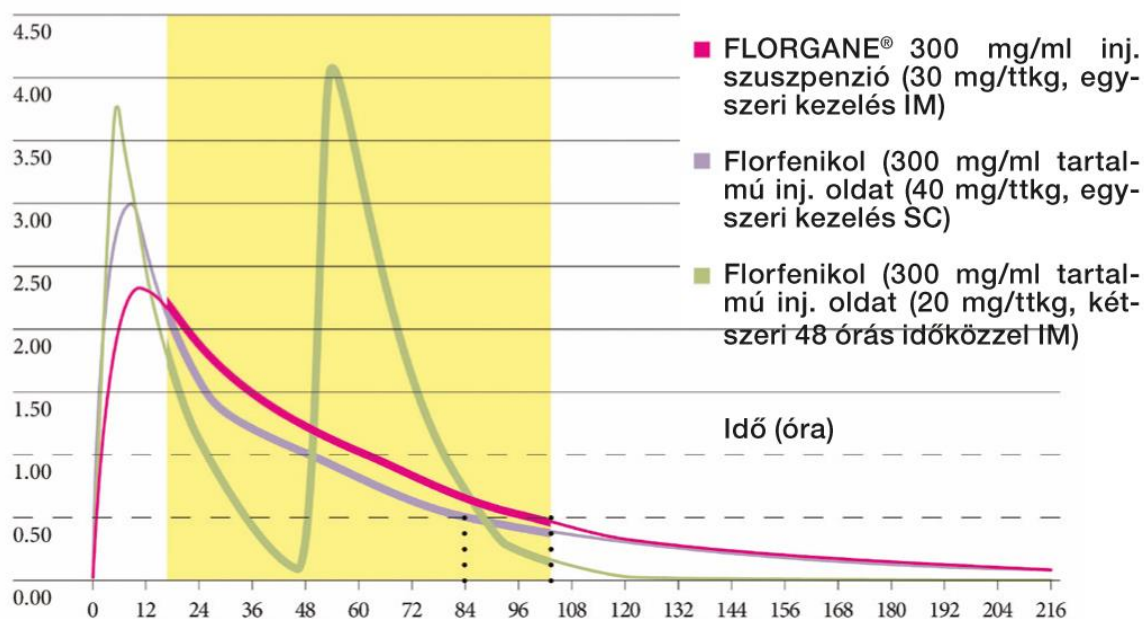
A florfenikol hatékony a legtöbb **Gram (+)** baktériumra, mint pl. *Corynebacterium pyogenes*, *Streptococcus suis*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Clostridium spp.*, a **Gram (-)** baktériumok jelentős részére, mint például *Escherichia coli*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* (*Haemophilus somnus*), *Actinobacillus pleuropneumonia*. A florfenikol nagy dózisban hatékony még **Mycoplasma** fajokra és a Chlamydiák többségére is.

FLORGANE®: Csak egyszerően a BRDC ellen

A FLORGANE® egy könnyen alkalmazható, tartós, elnyújtott hatású, florfenikolt tartalmazó injekciós készítmény szarvasmarhák és sertések részére. A FLORGANE® egy vizes szuszpenzió, míg a többi forgalomban lévő készítmény nem vizes oldat, hanem olajos injekció, és ez a tény számos farmakodinamikai és farmakokinetikai előnnyel jár. A FLORGANE® innovatív vizes szuszpenziójában eltérő méretű (kisebb – közepes) részecskék vannak, melyek a méretüktől függően különböző időben szívódnak fel, ezzel biztosítják a tartós hatást. **A FLORGANE® nem tartalmaz szerves oldószereket, így kitűnően injektálható és kevesebb szöveti reakciót is okoz.**

A kutatások azt bizonyítják, hogy a FLORGANE® egyedülálló farmakodinámiás tulajdonságainak köszönhetően a florfenikol plazmaszintje **szarvasmarhában** - a legfontosabb kórokozók esetében - mind az MIC₅₀, mind pedig az MIC₉₀ értékeket tekintve (1. sz. táblázat) **tovább marad a terápiás sávban már egyszeri IM alkalmazást követően,** mint a hagyományos készítmények egyszeri, emelt dózisú SC. injekciója után. Tehát FLORGANE® egyszeri IM alkalmazásával, kisebb mennyiségű florfenikol beadása mellett, **tartósabb hatást és magasabb plazmakoncentrációkat** lehet elérni, mint a hagyományos készítmények emelt dózisú SC. alkalmazásával. (1. ábra)

1. ábra A florfenikol plazmaszintje a FLORGANE® IM beadása esetében több, mint 2,5 napig marad 1 µg/ml, és több, mint 4 napig 0,5 µg/ml érték felett.

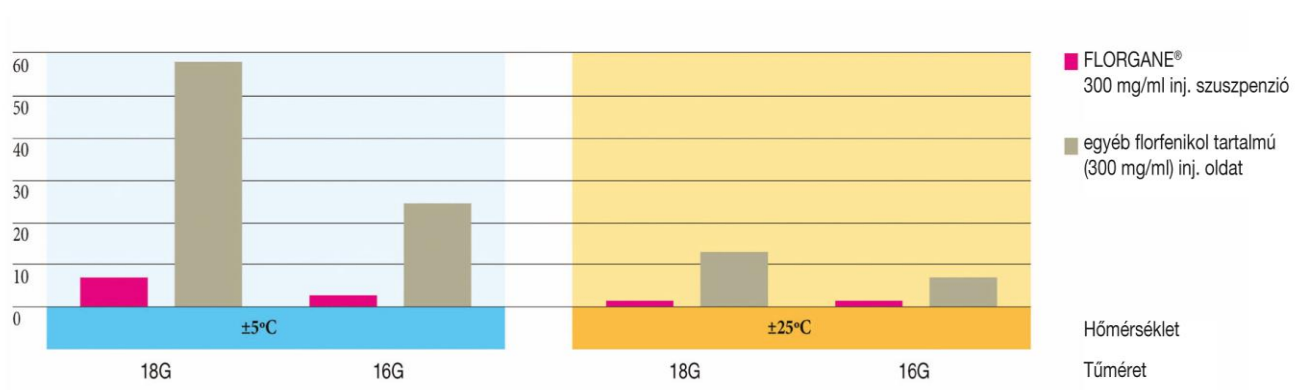


Kórokozó neve	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Mannheimia haemolytica</i>	0,5-(1)	1
<i>Pasteurella multocida</i>	0,5	0,5
<i>Histophilus somni</i>	0,5	0,5

(1. sz. táblázat)

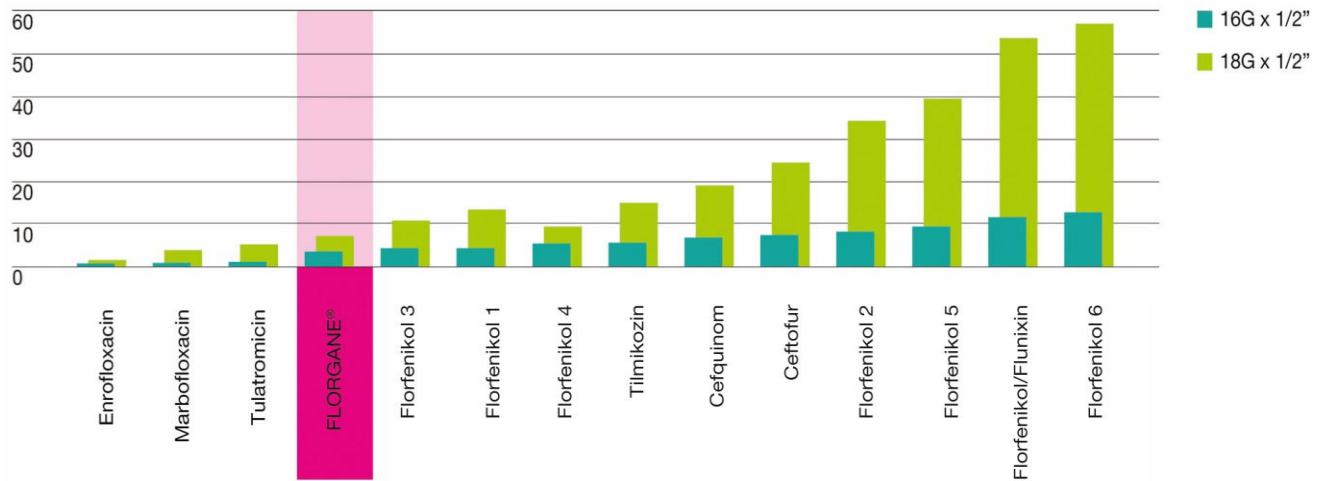
A florfenikol plazmaszintje **borjak esetén** a FLORGANE® im. beadása esetében több, mint **2,5 napig** marad 1 µg/ml és több, mint **4 napig 0,5 µg/ml érték felett, tehát a FLORGANE® egyszeri alkalmazás mellett is tartós hatást és hatékony kezelést eredményez.**

Mindezek mellett a **készítmény injektálhatósága is kitűnő**, így használatakor nincs szükség speciális türe. **A FLORGANE® inj. lényegesen könnyebben applikálható még hideg körülmények között is, mint a forgalomban lévő más florfenikol készítmények.*** (2. ábra) FLORGANE® inj. majdnem olyan könnyebben applikálható még hideg körülmények között, mint a forgalomban lévő más hatóanyag tartalmú injekció készítmények, mint pl. az enrofloxacin. ******(3. ábra)



2. ábra A FLORGANE® 300 mg/ml inj. szuszpenzió injektálhatóságának összehasonlítása más florfenikol tartalmú (300 mg/ml) inj. oldattal⁶

*Standardizált körülmények: 10 ml termék, 10 N erő, 18 G és 16 G átmérőjű tű, az idő a függőleges tengelyen másodpercben



3. ábra Különbféle hatóanyag tartalmú injekciós készítmények fecskendezhetőségének összehasonlítása⁶

**Standardizált körülmények: 10 ml termék, 10 N erő, 18 G és 16 G átmérőjű tű, 5 °C, az idő a függőleges tengelyen másodpercben

Miért a FLORGANE® injekciót válasszam a BRDC kezelésére ?

- Már akár **egy kezelés** is elég lehet a gyógyuláshoz
- **Kitűnő injektálhatóság még hideg körülmények között is**
- **Hosszan tartó hatékonyság (96 óra)**
- 30 perccel a beadás után kialakul a hatékony vérszint, akár a makrolidek esetében
- Új innovatív készítmény, vizes szuszpenzió
- Könnyen reszuszpendálható formuláció
- Kevesebb szöveti reakció a beadás helyén
- **Intramuszkuláris alkalmazás**
- Optimalizált adagolás

- Kiemelt hatékonyság a *Histophilus somni* ellen, az extrapulmonális folyamatok ellen is hatékony
- Hatékony a *Mycoplasma bovis*- szal szemben is
- Törhetetlen polipropilén palackban kerül forgalomba.

Felhasznált szakirodalom:

1. Florgane 300 mg/ml suspension: Unpublished report (2009) y Varma, K.J. Med. Vet. Vol. 12 No4 (1995)
2. Florgane 300 mg/ml suspension: Unpublished report (2008)
3. Determination of MIC for 6 antimicrobial agents against bacterial respiratory pathogens of cattle and swine. (2008)
4. Florgane 300 mg/ml suspension: Unpublished report (2009)
5. Susceptibility of *Mycoplasma bovis* field isolates to antimicrobial agents, J. Siugzdaite, A. Gabinaitiene, S. Kerziene, Veterinari Medicina, 57, 2012 (11): 575–582
6. 5th International Conference on Antimicrobial Agents In Veterinary Medicine, Tel Aviv (Israel) 2010