

# Chất kháng khuẩn (tt)

**PGS.TS. Võ Thị Trà An**

*BM Khoa học Sinh học Thú Y*

*Khoa Chăn nuôi Thú Y, Đại học Nông Lâm Tp.HCM*

## NHÓM TETRACYCLINES

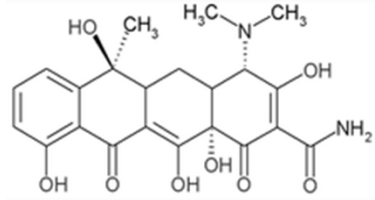
(tetracycline, chlortetracycline, oxytetracycline, doxycycline )

### 1. Nguồn gốc

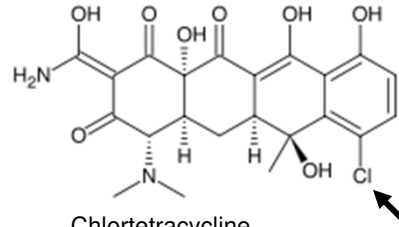
- Năm 1948, chlortetracycline (CTC) ← *Streptomyces aureofaciens* → được gọi là aureomycin.
- Năm 1950, oxytetracycline (terramycin) ← *Streptomyces rimosus*.
- Tetracycline (1952), doxycycline (1966) được bán tổng hợp.
- Năm 2005, sau 20 năm nghiên cứu, thử nghiệm và đăng kí, tigecycline được đưa vào sử dụng trong lâm sàng.
- Tên ← cấu tạo của chúng, là những dẫn chất (-ine) của 4 (tetra-) vòng (-cycl-) hydrocarbon

## Các tetracyclines

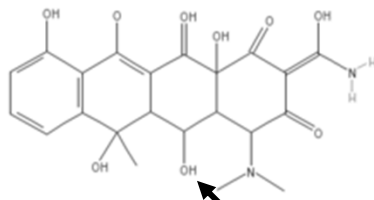
### 2. Cấu trúc hóa học



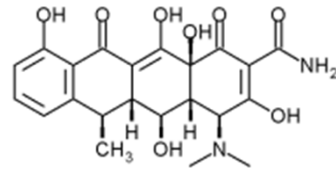
Tetracycline



Chlortetracycline



Oxytetracycline



Doxycycline

### Câu hỏi:

Tại sao thú non, trẻ em dùng tetracycline thì bị vàng răng?

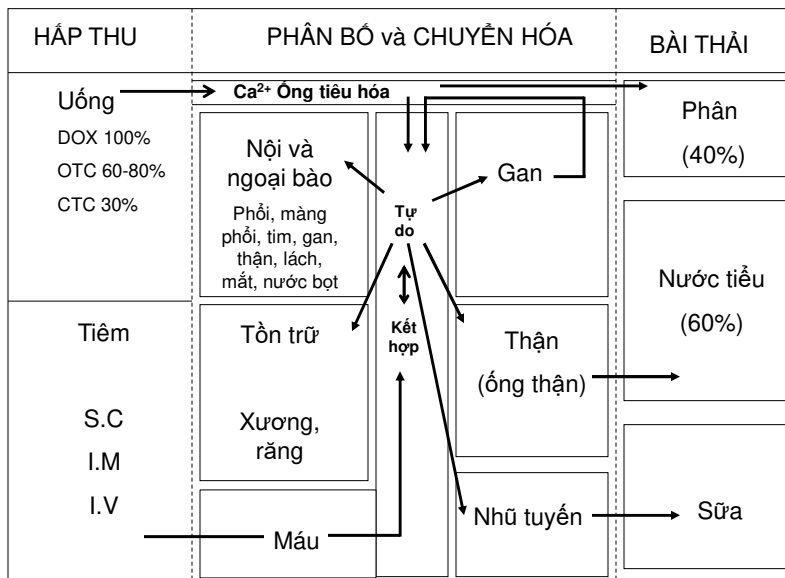
## Các tetracyclines

### 3. Lý hóa tính

- Hoạt động tốt ở pH 6-6,5, nhưng không bền ở pH > 7.
- Dạng tinh thể lưỡng tính, hoà tan trong nước kém, dạng muối chlohydrate tan nhiều hơn → bào chế dạng muối này.
- Oxytetracycline tan nhiều nhất (có nhiều nhóm OH).
- Có tính bắt (kelate hóa) với các ion kim loại hóa trị II (Ca, Mg...) → giảm hấp thu khi dạ dày chứa thức ăn có các kim loại này (ngoại trừ doxycyclin); tồn trữ ở xương, răng.
- Doxycycline và minocycline tan nhiều trong lipid.

## Các tetracyclines

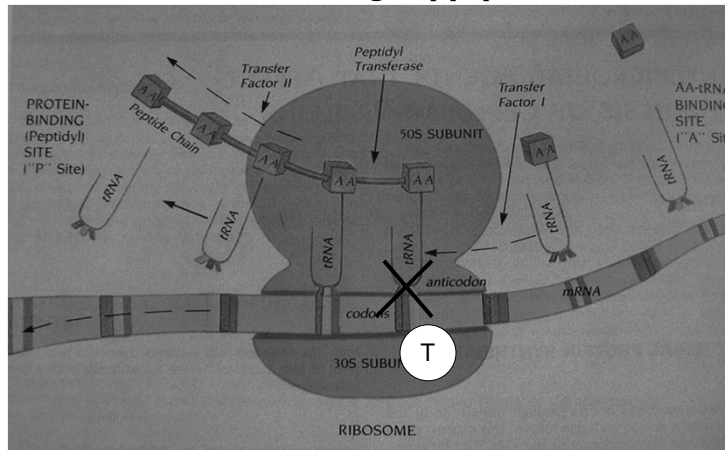
### 4. Dược động học



## Các tetracyclines

### 5. Tác động kháng khuẩn

#### Cơ chế ức chế tổng hợp protein



cản trở RNA vận chuyển aminoacyl (aminoacyl-transfer RNA) gắn với điểm tiếp nhận trên phức hợp ribosome-RNA thông tin.

## Các tetracyclines

### 6. Hoạt tính dược lực: tĩnh khuẩn

#### PHỔ KHÁNG KHUẨN

• **Rộng trên vi khuẩn G+** (staphylococci, streptococi, *Bacillus anthracis*, *Erythropelothrix rhusiopathiae*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacteria* spp., *Rodococcus equi*, kể cả vi khuẩn kỵ khí **G+** (*Clostridium* spp., *Actinomyces* spp.); **G-** (*Pasteurella* spp., Enterobacteriaceae, *Brucella* spp; vi khuẩn nội bào như *Mycoplasma* spp.,, *Rickettsia* spp., *Chlamydia* spp., *Leptospira* spp, Protozoa (*Coccidia*, *Toxoplasma*...))

## Các tetracyclines

### 7. Chỉ định

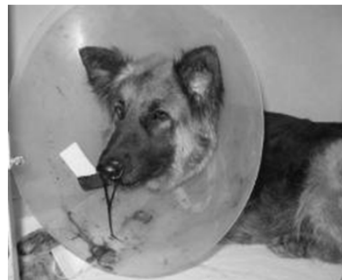
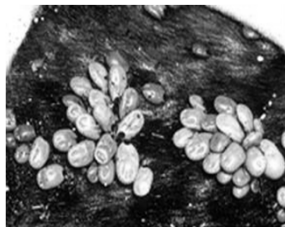
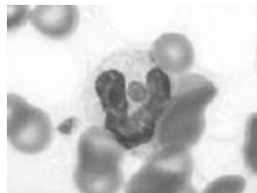
Do phổ kháng khuẩn rộng và những ưu điểm về dược động học → được dùng như kháng sinh hàng đầu (first line).

Hiện nay, sự lan tràn các chủng vi khuẩn đề kháng tetracycline → giới hạn sử dụng các tetracycline trong lâm sàng.

- Nhiễm trùng máu, nhiễm trùng đường hô hấp, tiết niệu, tiêu hóa, mắt, da, tai do các vi khuẩn nhạy cảm gây ra.
- Đặc biệt là *Borrelia*, *Brucella*, *Chlamidia*, *Ehrlichia*, *Leptospira*, *Listeria*, *Rickettsia*, *Anaplasma* và *Tularemia*.
- Doxycycline và minocycline: trị nhiễm trùng ở tuyến prostate.
- Chỉ có tác động kìm khuẩn → dùng trong giai đoạn đầu của nhiễm trùng + liệu trình dài.

Đọc thêm

**Bệnh do Ehrlichia**



Doxycycline: 10mg/kg, 3 tuần (trường hợp cận lâm sàng: 6 tuần)

Hoặc oxytetracyclines 25mg/kg mỗi 8h; tetracycline 22mg/kg mỗi 8h.  
Cho đến khi tiểu cầu bình thường

Sức khỏe &gt; Tin tức

Thứ tư, 10/6/2020,

## Suy đa tạng do sốt mò




Bệnh nhân được điều trị tại Bệnh viện Đa khoa Hòa Bình. Ảnh: *Bác sĩ cung cấp*

Bệnh nhân được điều trị bằng kháng sinh đặc hiệu. Sau hai ngày, hiện tình trạng sốt được kiểm soát, các tạng suy có dấu hiệu hồi phục.

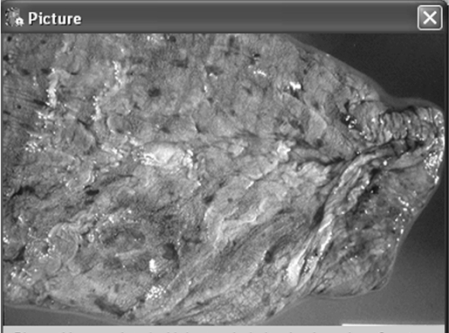
Bác sĩ Tình cho biết, sốt mò là bệnh truyền nhiễm cấp tính do vi khuẩn *Rickettsia orientalis* (*Orientia tsutsugamushi*) gây nên, tỷ lệ tử vong cao. Bệnh có biểu hiện đa dạng, rất dễ nhầm lẫn với các bệnh lý khác, không có xét nghiệm đặc hiệu để chẩn



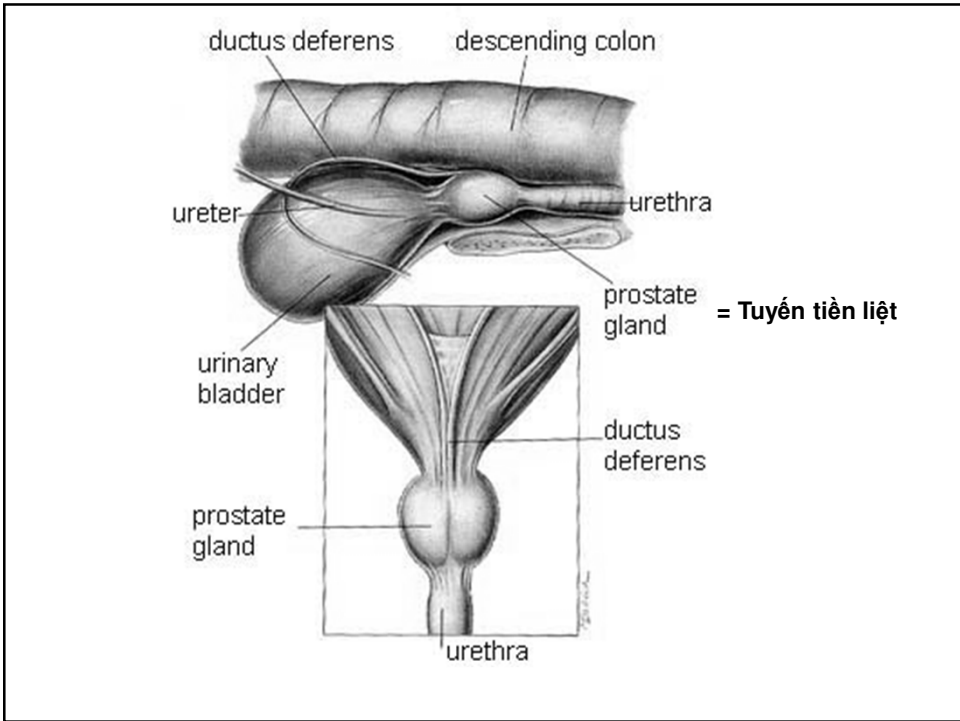
## Leptospirosis in pig



Gross lesions of interstitial nephritis associated with leptospiral infection in a pig. *Courtesy of the Department of Pathobiology, University of Guelph*



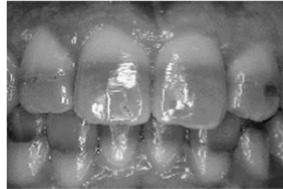
Placental lesions associated with leptospiral abortion in a pig. *Courtesy of the Department of Pathobiology, University of Guelph*



## Các tetracyclines

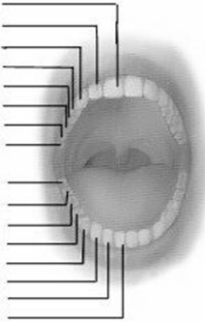
### 8. Độc tính

- kháng khuẩn rộng → rối loạn tiêu hóa (tiêu chảy), rối loạn quá trình lên men ở dạ cỏ.
- Bội nhiễm nấm mốc, thiếu vitamin B, K khi dùng lâu dài.
- Đổi màu men răng, chậm phát triển xương → chống chỉ định ở người mang thai và trẻ em dưới 8 tuổi, thú cảnh non.
- nhạy cảm quang học = tổn thương da khi tiếp xúc ánh sáng (nổi mẩn, viêm da)



"As a child I was given tetracycline ..."

	Primary Erupt	Permanent Erupt
<b>Upper Teeth</b>		
Central Incisor	8-12 mos.	7-8 yrs.
Lateral Incisor	9-13 mos.	8-9 yrs.
Canine (cuspid)	16-22 mos.	11-12 yrs.
First Premolar		10-11 yrs.
Second Premolar		10-12 yrs.
First Molar	13-19 mos.	6-7 yrs.
Second Molar	25-33 mos.	12-13 yrs.
Third Molar		17-21 yrs.
<b>Lower Teeth</b>		
Third Molar		17-21 yrs.
Second Molar	23-31 mos.	11-13 yrs.
First Molar	14-18 mos.	6-7 yrs.
Second Premolar		11-12 yrs.
First Premolar		10-12 yrs.
Canine (cuspid)	17-23 mos.	9-10 yrs.
Lateral Incisor	10-16 mos.	7-8 yrs.
Central Incisor	6-10 mos.	6-7 yrs.



From the 5th to 6th week of pregnancy, teeth begin to develop in the foetus. If the expectant mother takes tetracycline during pregnancy, the teeth of the foetus may be affected and become discoloured.

[www.kccdhn.org/stories/storyReader\\$127](http://www.kccdhn.org/stories/storyReader$127)



## Các tetracyclines

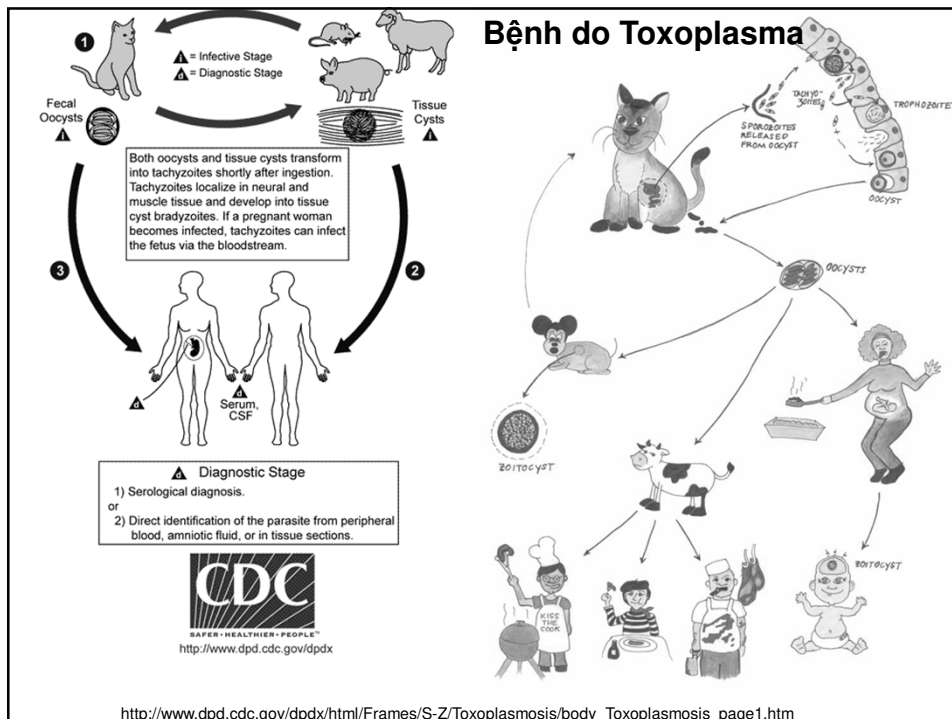
### 9. Tương tác

#### Hiệp lực

- với macrolide (tylosin, erythromycin, spiramycin), chloramphenicol và sulphonamide
- Doxycycline với rifampicin hoặc streptomycin để trị bệnh do *Brucella*.
- Doxycycline cũng hiệp lực với pyrimethamine trong điều trị toxoplasmosis.
- Với các polymyxin có thể có tác dụng hiệp đồng do tăng hấp thu tetracyclines vào tế bào

#### Đối kháng

- $\beta$ -Lactam, aminoglycoside, polypeptides (đang còn tranh cãi !)
- giảm hấp thu khi dùng chất có chứa cation hóa trị II, III hoặc  $\text{NaHCO}_3$ , kaolin, pectin, bismuth subsalicylate.
- tetracycline làm  $\uparrow$  độc tính của methoxyflurane;  $\downarrow$  tác dụng kháng đông máu của warfarin;  $\uparrow$  tác dụng phụ trên đường tiêu hóa của theophylline.



## Các tetracyclines

### 10. Liều dùng

• Oxytetracycline	Chó mèo	20 mg/kg	PO	8h
		7,5-10 mg/kg	IM, IV	12h
	Heo	5 mg/kg	IV, IM	24h
• Chlortetracycline	Chó, mèo	10 mg/kg	PO	8h
		25 -50 mg/kg	PO	6-8h
	Trâu, bò	6-10 mg/kg	IV	12h
	Heo	6-10 mg/kg	IV	12h
• Doxycycline	Chó mèo	2,5-5 mg/kg	PO	12h
	Chim, gia cầm	25-50 mg/kg (hoặc 1g/kg thức ăn)	PO	12h
	Bò sát	10 mg/kg	PO	24

## Các tetracyclines

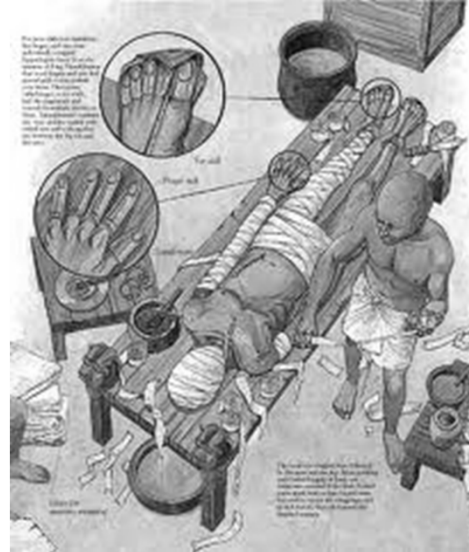
### 11. Thời gian ngưng thuốc

- Dung dịch tiêm oxytetracycline: 15-22 ngày đối với trâu bò; 20-26 ngày đối với heo; 5 ngày đối với gia cầm.
- Viên oxytetracycline (250mg) uống: 7 ngày đối với trâu bò
- Viên tetracycline (500 mg) uống: 12 ngày đối với bê; 5 ngày đối với cừu.
- Bột pha nước uống: 4 ngày đối với heo, gia cầm; 5 ngày đối với bê.

Đọc thêm

## Bí ẩn trong xác ướp Ai cập (!?)

- Cách đây 3000-4000 năm
- Hàm lượng tetracycline rất cao
- Tetracycline chỉ được tổng hợp (1952)



Thuốc và sức khỏe (442) 12/2011

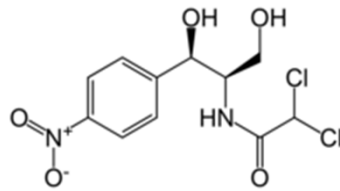
## NHÓM PHENICOL

(Chloramphenicol, florfenicol, thiamphenicol )

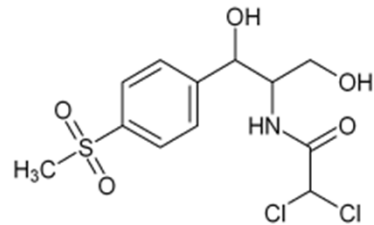
1. Nguồn gốc
  - **Năm 1947, chloramphenicol** ← ***Streptomyces venezuelae*** .
  - **1994** bị cấm sử dụng trong phòng trị bệnh cho thú sản xuất thực phẩm ở Hà lan và năm **2002** ở Việt nam.
  - **Thiamphenicol, florfenicol** là dẫn chất tổng hợp.

**Câu hỏi:**

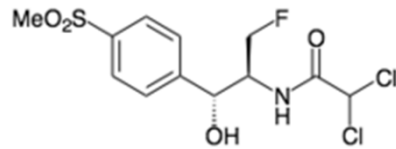
**Tại sao chloramphenicol bị cấm sử dụng cho vật nuôi sản xuất thực phẩm?**

**Các phenicol****2. Cấu trúc hóa học**

Chloramphenicol

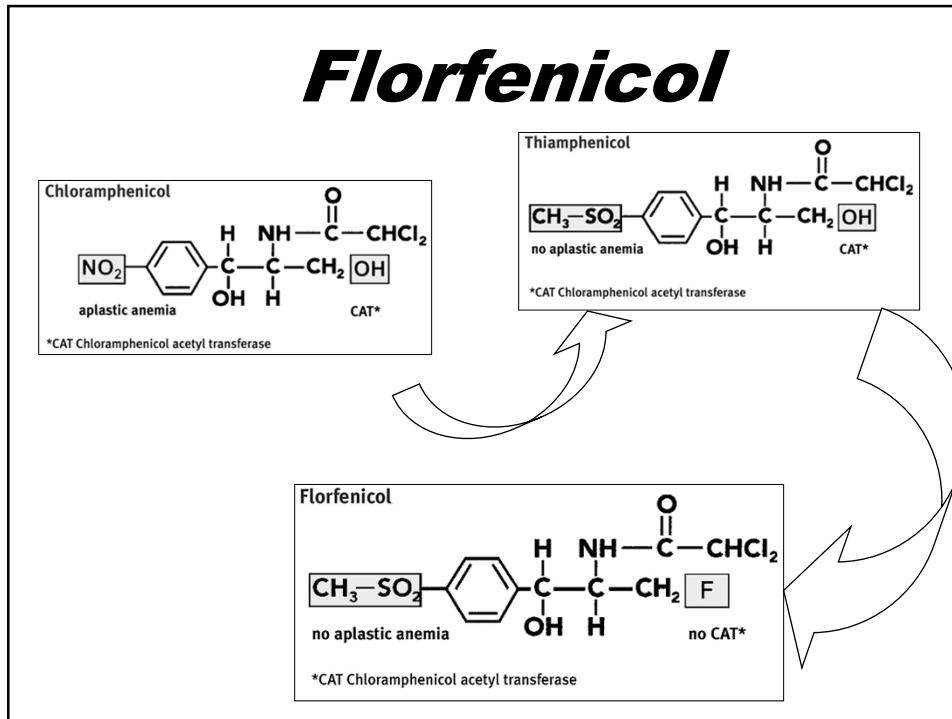


Thiamphenicol



Florfenicol

# Florfenicol



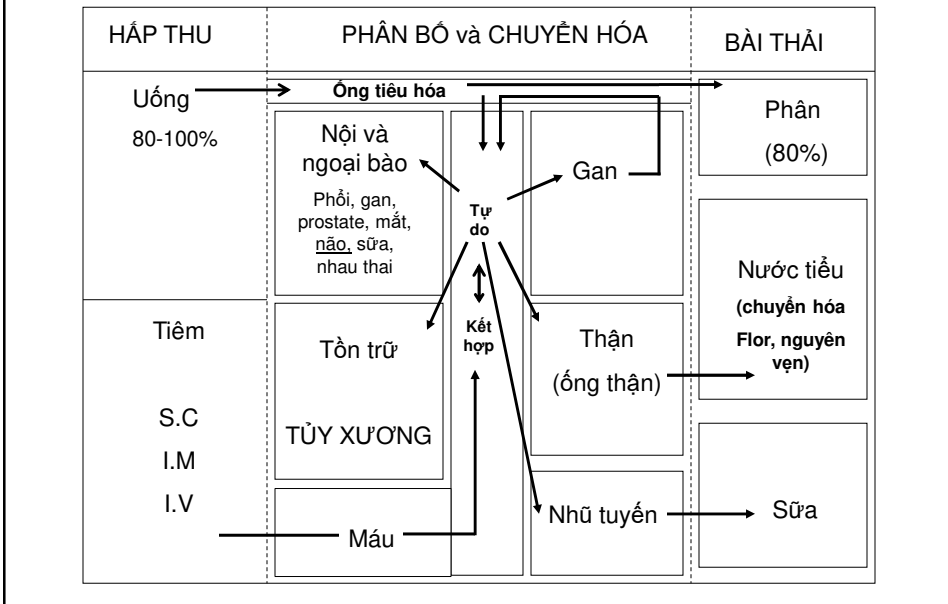
## Các phenicol

### 3. Lý hóa tính

- Hoạt động tốt ở pH 2-9, rất bền ở  $t^0 = 100^{\circ}\text{C}$ .
- Dạng dạng tinh thể không màu, lấp lánh, vị rất đắng.
- Tan nhiều trong lipid và dung môi hữu cơ, tan ít trong nước.
- Mất hoạt tính bởi tác nhân oxy hóa (nhóm alcohol nhị cấp), khử (nhóm nitro).

## Các phenicol

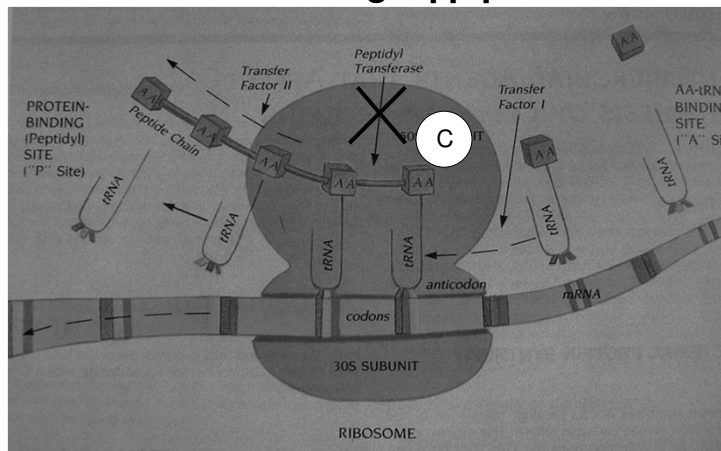
### 4. Dược động học



## Các phenicol

### 5. Tác động kháng khuẩn

#### Cơ chế ức chế tổng hợp protein



gắn kết với tiểu đơn vị 50S của ribosome, phong bế tác động của enzyme *peptidyltransferase*

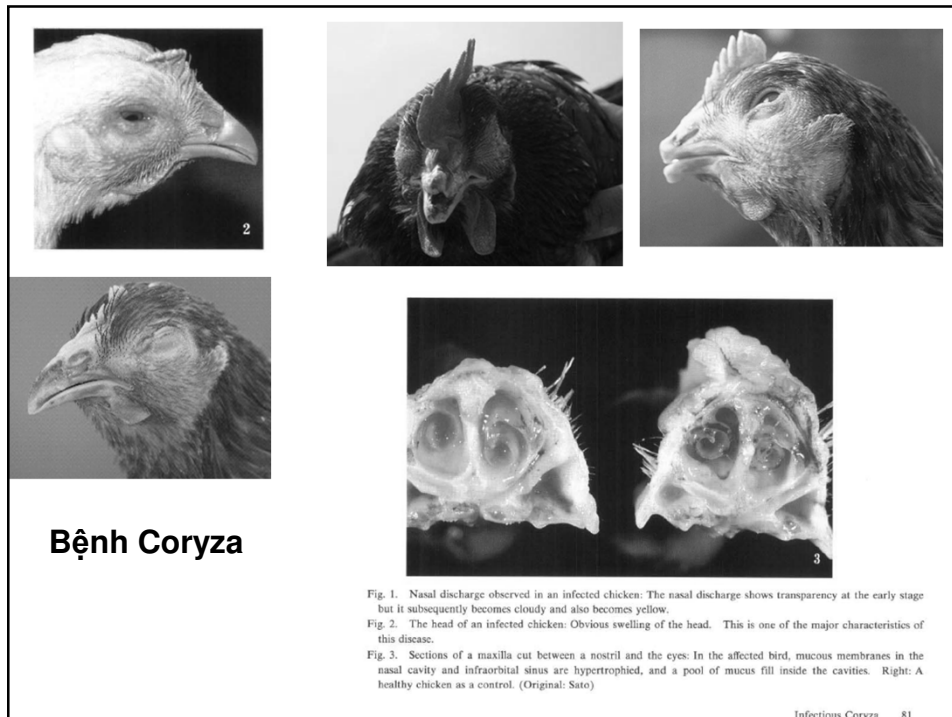
## Các phenicol

### 6. Hoạt tính dược lực: tính khuẩn trừ với *Hemophilus*, *Pasteurella*

#### PHỔ KHÁNG KHUẨN

• Rộng trên vi khuẩn G+ (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium pyogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Listeria*), G- (*E. coli*, *Shigella* spp., *Proteus* spp., *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp., *Actinobaccillus*, *Bordetella bronchiseptica*, *Brucella* spp., *Pasteurella multocida*, *Leptospira* spp.), vi khuẩn kỵ khí (*Clostridium* spp., *Bacteroides* spp), vi khuẩn nội bào (*Rickettsia*, *Chlamydia*) nhưng *Mycoplasma* spp ít mẫn cảm.

• Hoạt tính: chloramphenicol > florfenicol, thiamphenicol



## Các phenicol

### 7. Chỉ định

Do độc tính cao, chloramphenicol chỉ giới hạn sử dụng trong các trường hợp điều trị bệnh cho thú không sản xuất thực phẩm cho người như chó, mèo, ngựa... Kháng sinh này còn được chỉ định trong các nhiễm trùng mà việc dùng các kháng sinh khác không có hiệu quả.

- Thương hàn, phó thương hàn do *Salmonella*, viêm màng não, viêm thanh khí quản, viêm phổi do *Haemophilus*, nhiễm trùng kỵ khí (thay thế metronidazol, clindamycin), nhiễm rickettsia, nhiễm trùng tuyến prostate.
- Liệu pháp tại chỗ cũng được sử dụng (thuốc nhỏ mắt, tai, kem bôi da).

Introduction

Normal ear

Classification

Pathogenesis

Clinical

**Treatment**

Summary

References

Cases

General

Otic

Preventative maintenance

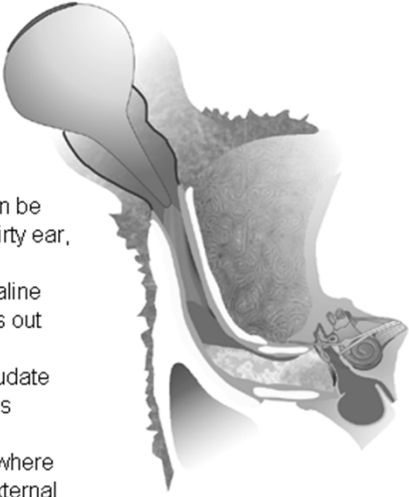
Indications for surgery

Page 1/2 ▶

Exit

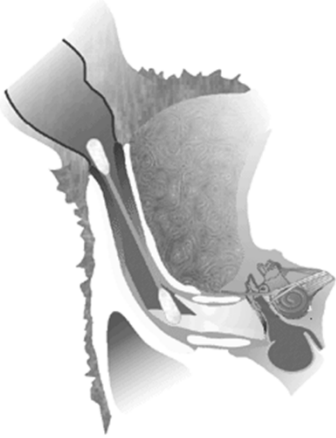
### Initial cleansing: bulb flushing


A **rubber ear bulb syringe** can be used to clean rapidly a mildly dirty ear, or one with cerumenolytics in. Flush with lukewarm water or saline and repeat until the fluid comes out clean. This will remove most of the exudate when the tympanic membrane is intact. Often a small clump will be left where the tympanic membrane and external canal meet.



[Play animation >](#)



<b>Introduction</b>	<h2>Initial cleansing: cerumenolytic agents</h2> <p>The use of cotton buds, with or without cerumenolytic agents should be avoided as it has the effect of pushing the material down towards the tympanic membrane.</p>  <p>Page 1/2 ▶</p> <p>Exit</p>
Normal ear	
Classification	
Pathogenesis	
Clinical	
<b>Treatment</b>	
Summary	
References	
Cases	
General	
Otic	
Preventative maintenance	
Indications for surgery	
Play >	
◀ ▶	



The technique of bulb flushing

## Các phenicol

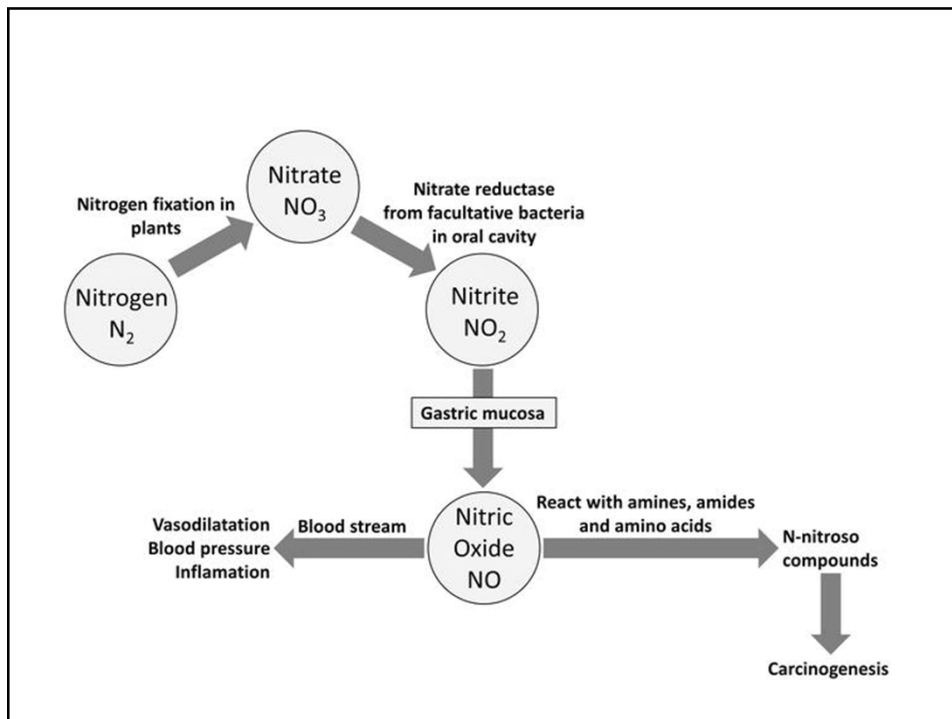
### 8. Độc tính

- Chloramphenicol:

- Rối loạn tủy xương → thiếu máu bất sản.
- Hội chứng xám ở trẻ em, thú non.
- Rối loạn tiêu hóa (tiêu chảy, ói mửa).
- Xuất huyết, tử vong khi tiêm IV nhanh.
- Suy giảm miễn dịch.

- nguy cơ ung thư ← không được tồn dư trong thực phẩm (MRL=0)

- Thiamphenicol và florfenicol ít độc hơn chloramphenicol



## Các phenicol

### 9. Tương tác

#### Hiệp lực

- với tetracycline

#### Đối kháng

- các kháng sinh sát khuẩn như  $\beta$ -lactams, aminoglycosides.
- kháng sinh ức chế tổng hợp protein (macrolides, lincomycin, clindamycin).
- Dùng chung với sulfamethoxypridazin sẽ làm tổn thương gan.
- Dùng với ionophore lasalocid sẽ gây tổn thương cơ ở gà thịt.
- Chloramphenicol kéo dài tác động của pentobarbital, ketamine, xylazine, codein, NSAID, coumarin vì làm ức chế chuyển hóa các chất này.

## Các phenicol

### 10. Liều dùng

• Thiamphenicol	Trâu, bò, heo	10-30 mg/kg	IM	24
		50-200 ppm	PO	(thức ăn)
• Florfenicol	Gia cầm	100-500 ppm	PO	(thức ăn)
	Bò	20 mg/kg	IM	24
		40mg/kg	SC	
	Heo	50 ppm	PO	(phòng)
		15 mg/kg	IM	48
Cá	10 mg/kg			

## Các phenicol

### 11. Thời gian ngưng thuốc

- Florfenicol: 28 ngày đối với bò



**KHÁNG SINH MLP?**

## NHÓM MACROLIDES

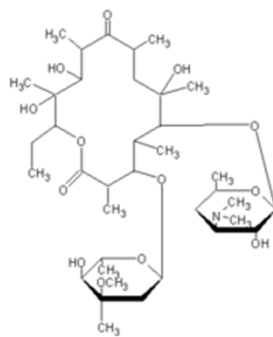
(erythromycin, spiramycin, tylosin, tilmicosin, azithromycin, oleandomycin và carbomycin )

### 1. Nguồn gốc

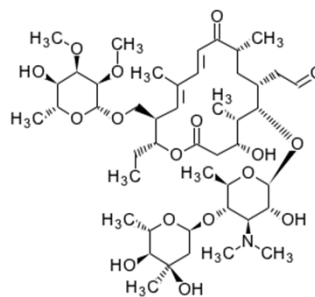
- Erythromycin ← *Streptomyces erythreus*
- Spiramycin ← *S. ambofacient*.
- Tylosin ← *S. fradiae*
- Tilmicosin ← bán tổng hợp từ tylosin
- Kitasamycin (leucomycin) ← *S. kitasatoensis*
- Tulathromycin ← bán tổng hợp từ erythromycin

### Các macrolides

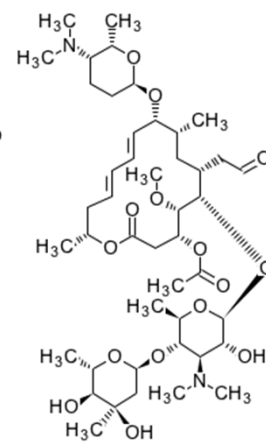
#### 2. Cấu trúc hóa học



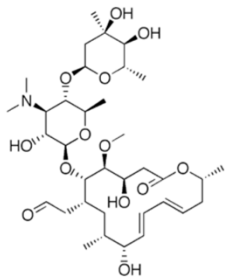
Erythromycin



Tylosin

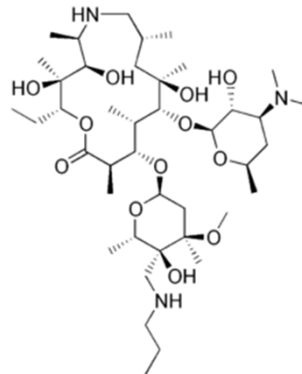


Acetylspiramycin



**Kitasamycin (16)**

? tildyprosin



Tulathromycin

Erythromycin: monobasic

Azithromycin: dibasic

Tulathromycin (Draxxin, Pfizer): tribasic

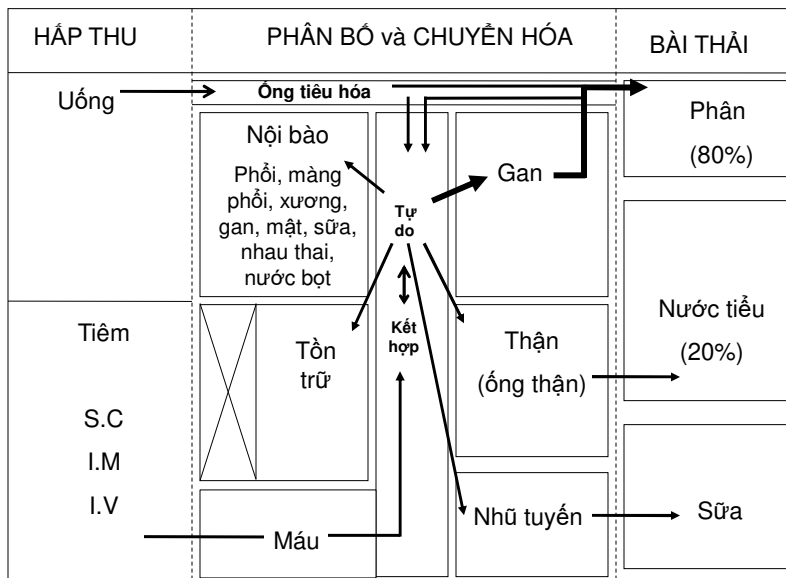
## Các macrolides

### 3. Lý hóa tính

- **Khá bền, kém tan trong nước, tan tốt trong dung môi hữu cơ.**
- **pH tối ưu = 7,8 – 8. pH < 4 hay > 10 sẽ gây hư hỏng thuốc**
- **bọc viên nhộng khi dùng đường uống hoặc bào chế dạng ester: lactobionate, thiocyanate (erythromycin); adipate (spiramycin); chlohydrate (oleandomycin); tartrate, phosphate (tylosin).**

**Câu hỏi:**

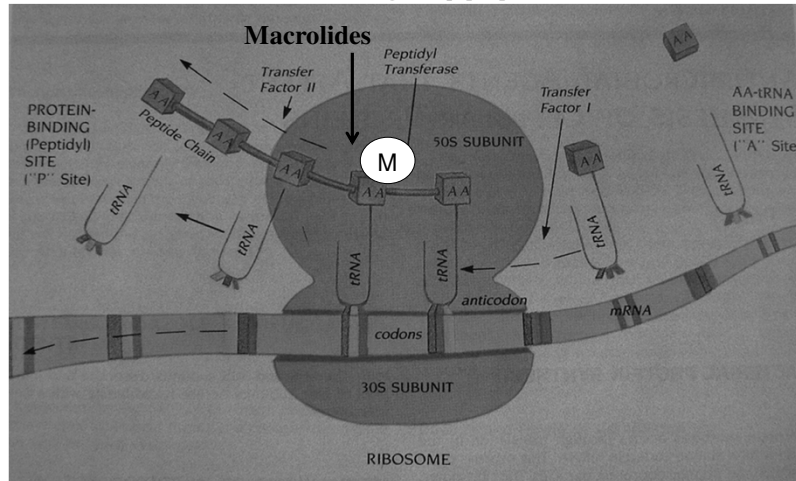
**Tại sao kháng sinh nhóm macrolide thường dùng để trị bệnh đường hô hấp?**

**Các macrolides****4. Dược động học**

## Các macrolides

### 5. Tác động kháng khuẩn

#### Cơ chế ức chế tổng hợp protein



gắn kết với tiểu đơn vị ribosome 50S của vi khuẩn và ức chế hoạt động của *peptidyltransferase*

## Các macrolides

**6. Hoạt tính dược lực:** tinh khuẩn ở liều điều trị, sát khuẩn ở liều cao hơn

### PHỔ KHÁNG KHUẨN

- **Chủ yếu với G+** (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Clostridium* spp., *Listeria* spp., *Bacillus* spp., *Erysipelothrix rhusiopathiae*), **một vài vi khuẩn G-** (*Actinobacillus* spp., *Brucella* spp., *Campylobacter* spp.)  
*Mycoplasma*

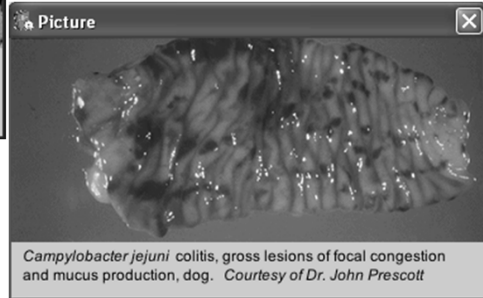
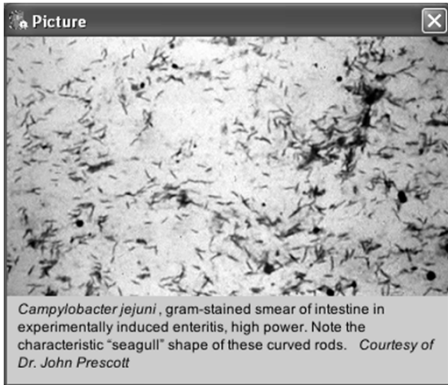
- Tylosin có tác động tốt hơn erythromycin trong các nhiễm trùng do *Mycoplasma* spp.

- Tulathromycin: *P.multocida*, *Haemophilus*, *App*, *Bordetella*





Cyst like lesions (*Mycoplasma hyosynoviae*)



## Các macrolides

### 7. Chỉ định

- ưu tiên chỉ định các bệnh đường hô hấp (CRD, PPLO ở gia cầm, suyễn heo, viêm phổi bê nghé).
- tiêu chảy (hồng lị ở heo do *Treponema hyodysenteria*),
- viêm vú (erythromycin) do lợi điếm bài thải nhanh, ít gây tồn dư trong sữa (thời gian ngưng thuốc 36 h).
- nhiễm trùng da, tai, mũi, họng.



Generalized case of exudative epidermitis

## Tiêu chảy do *E.coli* hay *Bradyspira* ?

### Clinical signs Swine dysentery (SD)

- bloody diarrhea with mucus exudate
- low fever, dehydration, growth retard
- affected pigs: 2-6 mo of age



### Clinical signs *E. coli* infection

- colibacillosis
- watery diarrhea



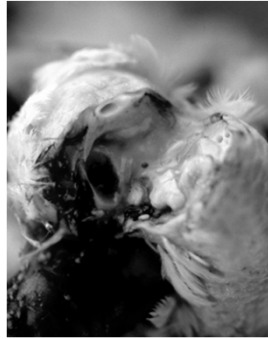
### Erythromycin

- phòng trị tiêu chảy, sảy thai do *Campylobacter jejuni* ở chó mèo.
- thay thế penicillin trị nhiễm trùng do *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. trên chó, mèo, ngựa con có cơ địa nhạy cảm với penicillin / nhiễm vi khuẩn đề kháng với penicillin.
- thay thế ampicillin hoặc amoxicillin trong điều trị leptospirosis ở heo.
- thay thế tetracycline trong điều trị nhiễm trùng do *Rickettsia*.

### Tylosin

- bệnh mắt đỏ (*Moraxella bovis*) viêm màng phổi (*H. parahemolyticus*), viêm móng, viêm khớp, viêm tử cung, viêm vú do cầu khuẩn Gram + cho trâu, bò, dê cừu.
- viêm phổi và viêm xoang mũi tuyến nhiễm, hồng lị, leptospirosis ở heo.
- Trên chó: trị liệu abscess, vết thương nhiễm trùng, viêm da, viêm đường hô hấp trên (viêm họng, viêm khí phế quản) viêm phổi gây bởi *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., vi khuẩn kỵ khí và *Mycoplasma*.
- Ở gia cầm: dùng đường uống để điều trị bệnh do *Mycoplasma*, spirochetosis.

### Bệnh do *Mycoplasma*



### Spiramycin

- kém hiệu quả hơn erythromycin và tylosin.
- điều trị viêm màng phổi, viêm vú, viêm kết mạc ở bò.
- Spiramycin không tác động đến *Mycoplasma* spp. như tylosin. Tuy nhiên kháng sinh này có tác động đến *Toxoplasma* và *Cryptosporidium*.



Tylosin tartrate

300 mg/ml tilmicosin



Spiramycin 1,5 triệu UI



tildipirosin

## Các macrolides

### 8. Độc tính

- độc tính thấp nhất.
- Thường gặp trên người hơn là trên gia súc. Nhân viên thú y cần tránh kháng sinh vậy nhiễm vào mắt.
- Sốt, nôn mửa, dị ứng da, kích ứng mạnh gây đau tại vị trí tiêm bắp; tiêm tĩnh mạch có thể gây huyết khối.
- Do erythromycin bài thải qua phân, kháng sinh này có thể làm tiêu chảy gây tử vong ở ngựa (do nhiễm *Clostridium difficile*). Tử vong cũng có thể gặp ở thỏ do tiêu chảy dạng typhocolitis. Chống chỉ định erythromycin dùng đường uống ở loài nhai lại và tylosin ở ngựa.
- Tilmicosin có tác dụng phụ rất cao trên tim mạch và độc tính này phụ thuộc loài nên chống chỉ định ở heo, ngựa, loài linh trưởng, nhất là tiêm bắp vì sẽ gây tử vong.

## Đọc thêm

- Adverse effects in workers who have accidentally suffered a needlestick injury from needles contaminated with tilmicosin
- chest pains, electrocardiographic, abnormalities and intraventricular conduction delays (Crown and Smith, 1999; Von Essen *et al.*, 2003; Forrester, 2005).
- a report of a death following accidental intravenous injection (Kuffner and Dart, 1996) and a fatality in an 18-year-old woman following self-injection (reported in Von Essen *et al.*, 2003).

## Các macrolides

### 9. Tương tác

#### Hiệp lực

- Erythromycin với penicillin/ rifampicin
- Tylosin với gentamicin
- Tylosin với oxytetracycline
- Tylosin với sulphonamide

#### Đối kháng

- Các kháng sinh trong nhóm, lincosamides, chloramphenicol

## Các macrolides

### 10. Liều dùng

• Erythromycin	Chó	10 mg/kg	PO	8
	Mèo	15 mg/kg	PO	8
• Tylosin	Bò	10-20 mg/kg	IM	12-24
	Heo	10 mg/kg	PO, IM	8-24
	Gà	40mg/kg	IM	8-12
• Spiramycin	Bò, cừu	25 mg/kg	IM	24
	Cừu	100 mg/kg	PO	(Phòng sảy thai do <i>Toxoplasma</i> )

## Các macrolides

### 11. Thời gian ngưng thuốc

- Erythromycin: 14 ngày với bò (thịt) hoặc 36-72h (sữa); 7 ngày (heo).
- Tylosin: 21 ngày với bò (thịt) hoặc 96 h (sữa); 14 ngày (heo).
- Tilmicosin: 21 ngày với bò (thịt).

**Câu hỏi:**

**Những kháng sinh nào có khả năng trị bệnh do *Mycoplasma* gây ra? Tại sao?**

**NHÓM LINCOSAMIDE**

(lincomycin, clindamycin)

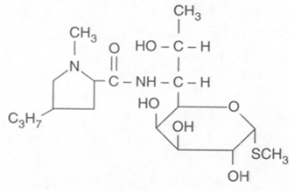
**1. Nguồn gốc**

- Lincomycin ← *Streptomyces linconensis* 1950 ở Lincoln
- Clindamycin: dẫn xuất bán tổng hợp 7-chlor của lincomycin
- Hoạt tính của clindamycin mạnh hơn lincomycin

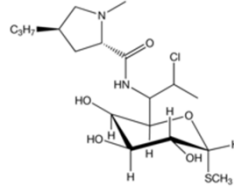


## Các lincosamide

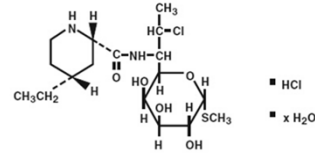
### 2. Cấu trúc hóa học



Lincomycin



Clindamycin



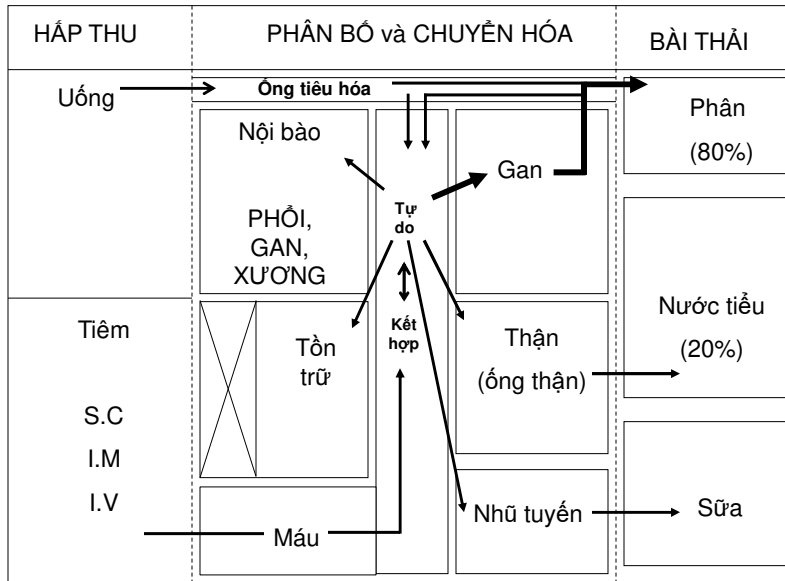
pirlimycin

Các dẫn xuất của amino acid (proline) và đường octose có mang sulfur

**Các lincosamide có tính base yếu, chúng tan nhiều trong lipid.**

## Các lincosamide

### 4. Dược động học



## Các lincosamide

**6. Hoạt tính dược lực: phổ kháng khuẩn trung bình với đặc tính tính khuẩn**

### PHỔ KHÁNG KHUẨN

- vi khuẩn G+ (*Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Erythripelothrix rhythiopathiae*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.),
- rất giới hạn với vi khuẩn G- (*Campylobacter* spp.),
- một vài vi khuẩn kỵ khí (*Actinomyces* spp., *Bacterioides* spp., *Clostridium perfringens*) và *Mycoplasma*.
- Clindamycin có tác động với vi khuẩn kỵ khí; có hiệu quả với toxoplasma và một số kí sinh trùng sốt rét.

## Các lincosamide

### 7. Chỉ định

- Lincomycin (*Mycoplasma*, *Arcanobacteria*, vi khuẩn kỵ khí) + spectinomycin (*Pasteurella* và *Haemophilus*) trong điều trị bệnh trên đường hô hấp cho trâu, bò, dê, cừu, heo, gia cầm.
- bệnh nhiễm trùng vú, tuyến prostate (clindamycin), khớp, da, vết thương và răng miệng ở chó mèo và khỉ
- điều trị bệnh hồng lỵ trên heo tuy rằng hiệu quả kém hơn tiamulin
- Clindamycin có hiệu quả trong điều trị toxoplasmosis ở chó mèo và chỉ được cấp phép sử dụng cho loài thú này


**Chống chỉ định: thú non và ngựa**

**Swine dysentery (SD)**

**Clinical signs**

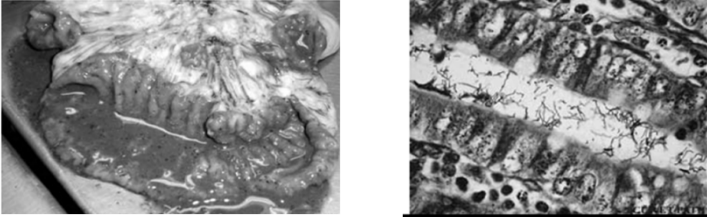
- bloody diarrhea with mucus exudate
- low fever, dehydration, growth retard
- affected pigs: 2-6 mo of age

**Bệnh Hồng lỵ trên heo**



**Gross lesions**

- : localized in large intestine only
- : congestion and edema of colonic mucosa



## Các lincosamide

### 8. Độc tính

- Quan trọng nhất là gây tiêu chảy màng giả rất nặng/ tử vong ở người, ngựa, thỏ và động vật ăn cỏ do bởi sự phát triển của *Clostridium difficile* đề kháng với kháng sinh này.
- Đặc biệt mẫn cảm là cừu, thỏ, chuột → chống chỉ định ở các đối tượng này.
- Dùng lincosamide (IV) có thể gây liệt, suy cơ tim, tổn thương gan, phát ban hoặc mày đay.
- Kháng sinh nhóm này tương đối không độc với chó mèo

## Các macrolides

### 9. Tương tác

#### Hiệp lực

- Cộng hưởng với spectinomycin (tỉ lệ 2:1) trong tác động đến *Mycoplasma*
- Trong nhân y, clindamycin + aminoglycoside → điều trị các nhiễm trùng do hỗn hợp vi khuẩn hiếu khí và kỵ khí gây ra
- Clindamycin + metronidazole → chống lại *Bacteroides fragilis*

#### Đối kháng

- với macrolides hoặc chloramphenicol (in vitro)
- Lincomycin bị giảm hấp thu (90%) khi dùng chung với kaolin nhưng clindamycin không bị ảnh hưởng này
- Lincomycin có hoạt tính phong bế thần kinh cơ → thận trọng khi dùng chung với các chất phong bế thần kinh cơ

## Các lincosamide

### 10. Liều dùng

• Lincomycin	Bò, dê, heo	10 mg/kg	IM	12h
	Heo	40-100ppm	PO	(phòng và trị hồng lỵ)
	Gia cầm	2g/tấn	PO	(phòng viêm ruột)
	Chó	20 mg/kg	PO	24h
	Mèo	10 mg/kg	IM	12h
• Linco+spec	Bò, cừu	5+10 mg/kg	IM	1 liều duy nhất
• Clindamycin	Chó mèo	5-10 mg/kg	PO	12h
		150mg	IM	6 (toxoplasma)

## Kháng sinh trị viêm miệng ở chó

- Vi khuẩn: *Spirochetes*, *Porphyromonas*, *Prevotella*
- Kháng sinh
  - 1st: Chlorhexidine\*
  - 2nd: Tetracycline (tại chỗ), Ampicillin, **Clindamycin**
  - 3rd: Metronidazole



Lincomycin HCl



Lincomycin-Spectinomycin



CLINDAMYCIN



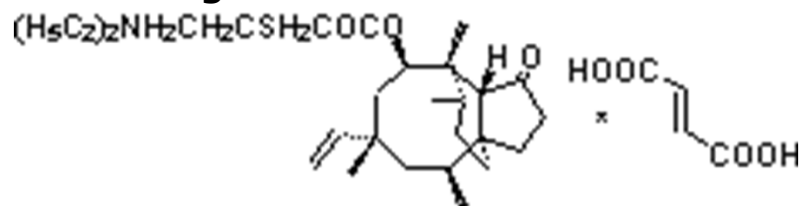
pirlimycin

## NHÓM PLEUROMUTILIN

- Tiamutilin và valnemulin (2x vi khuẩn, 30X *Mycoplasma*) ← *Pleurotus mutilis*.
- Nổi bật với hoạt tính chống lại vi khuẩn hiếu khí và *mycoplasma* → dùng rất nhiều cho thú nhốt là heo.
- Đây là nhóm kháng sinh chỉ dùng trong chăn nuôi thú y.

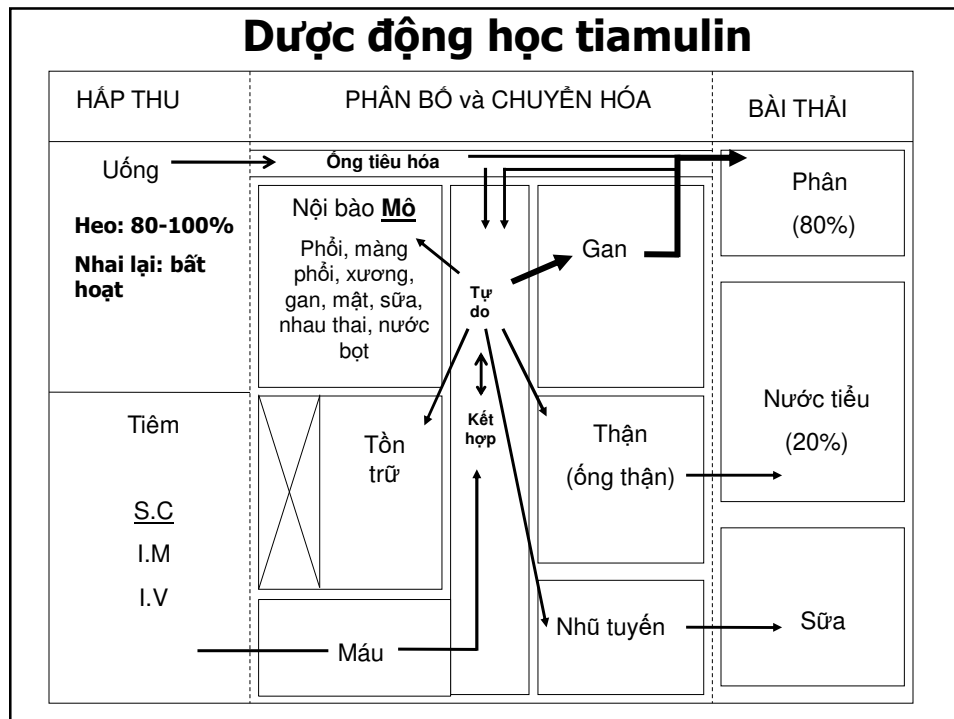
## TIAMULIN


- Cấu trúc của base diterpene.
- Tan trong các dung môi hữu cơ
- base yếu, pKa = 7,6
- Tiamulin fumarate: dạng uống; tiamulin base: đường tiêm.



## TIAMULIN

- Dùng cho heo: trị bệnh viêm phổi (do *Mycoplasma spp.*), hồng lỵ: 30 ppm (phòng) – 60 ppm (trị) trong 3-5 ngày hoặc 10-15mg/kg, IM trong 5 ngày.
- Với gia cầm: trị bệnh trên đường hô hấp do *Mycoplasma (CRD)* ở liều 100 mg/kg trong 8-10 ngày.
- Phòng viêm khớp cho bê: liều 400 ppm trong thức ăn
- Với cừu, trị viêm đường sinh dục (do *Uroplasma spp.*) ở liều 20-30 mg/kg, SC.







### Swine dysentery (SD)

**Clinical signs**

- bloody diarrhea with mucus exudate
- low fever, dehydration, growth retard
- affected pigs: 2-6 mo of age





**Sudden death due to acute haemorrhagic *Lawsonia* infection.**

### Porcine proliferative enteropathy (PPE)

**Clinical sign**


- : usually subclinical
- : pigs aged 6–20 wks.; develop subacute or chronic form
  - low weight gain,
  - yellowish pasty faeces, & irregular diarrhoea.
- : adult pigs (aged 4–12 mo.) & young breeders; suffer from acute form
  - bloody diarrhoea & sudden death



### Porcine proliferative enteropathy (PPE)

**Gross lesions**

- : Acute form; proliferative hemorrhagic enteritis (PHE)
  - severe hemorrhage of the ileum mucosa with blood clot in the lumen







*Mycoplasma hyopneumoniae*, pig. Note the cranioventral consolidation characteristic of enzootic pneumonia in pigs.  
Courtesy of the Department of Pathobiology, University of Guelph

- Trộn kháng sinh trong thức ăn: giảm bệnh tích phổi, tăng trọng tốt
- Không làm chấm dứt mầm bệnh

## TIAMULIN

- Độc tính thần kinh gây chết khi tiêm tĩnh mạch cho bê.
- Viêm da trên heo.
- Không được dùng cho ngựa và thú ăn cỏ do sự hư hỏng của hệ vi khuẩn manh tràng có thể dẫn tới tiêu chảy gây tử vong.
- Chống chỉ định dùng chung với các ionophore như monensin, narasin, salinomycin vì có nguy cơ làm chết sau một hiện tượng tương tranh đào thải liên quan đến cytochrome P-450 ở gan.

## Câu hỏi lượng giá

1. Giải thích các tác dụng phụ của kháng sinh nhóm tetracycline?
2. Tóm tắt dược động học các tetracycline?
3. Chỉ định sử dụng các tetracycline trong thú y khoa? Kháng sinh nào trong nhóm tan nhiều trong lipid? ứng dụng lâm sàng?
4. Tại sao chloramphenicol bị cấm sử dụng trong thú y khoa? Florfenicol có ưu điểm gì so với chloramphenicol?
5. Chỉ định sử dụng florfenicol trong những nhiễm khuẩn nào? Nêu một số bệnh của động vật có thể dùng kháng sinh này phòng trị?
6. Tại sao kháng sinh nhóm macrolide thường dùng để trị bệnh đường hô hấp? Kể tên các kháng sinh trong nhóm macrolide.
7. Tại sao lincosamide được gọi là họ hàng với nhóm macrolide? Kể tên kháng sinh nhóm này và nêu những ưu tiên chỉ định của chúng.
8. Tại sao macrolide và lincosamide chống chỉ định trên thỏ, ngựa? Loài thú nào thường được chỉ định kháng sinh này?

