

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 SULFONAMIDE

(sulfamerazine, sulfadimidine (sulfamethazine), sulfathiazole, sulfapyridine, sulfamethoxazole, sulfadiazine, sulfamethoxypyridazine, sulfadimethoxine, sulfadoxine)

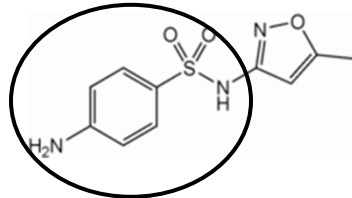
1. Nguồn gốc

- Nhóm kháng khuẩn lâu nhất (thập niên 1940). Bắt nguồn từ phân tử protosil (thuốc nhuộm azo)
- Được nghiên cứu từ năm 1932 (Đức): được sĩ Josef Klarer & bác sĩ/ nhà nghiên cứu Gerhard Domagk (Nobel 1939)

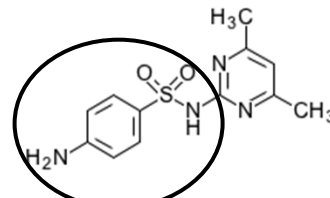
Các sulfonamide

2. Cấu trúc hóa học

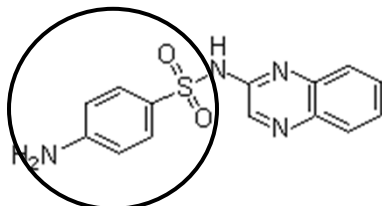
Dẫn chất của sulfanilamide với các vị trí thế tại nhóm -SO₂NHR và nhóm -NH₂



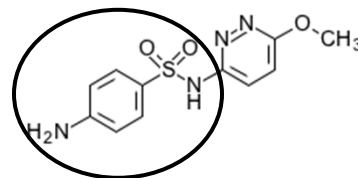
Sulfamethoxazole



Sulfamethazine (sulfadimidine)



Sulfaquinoxaline



Sulfamethoxy pyridazine

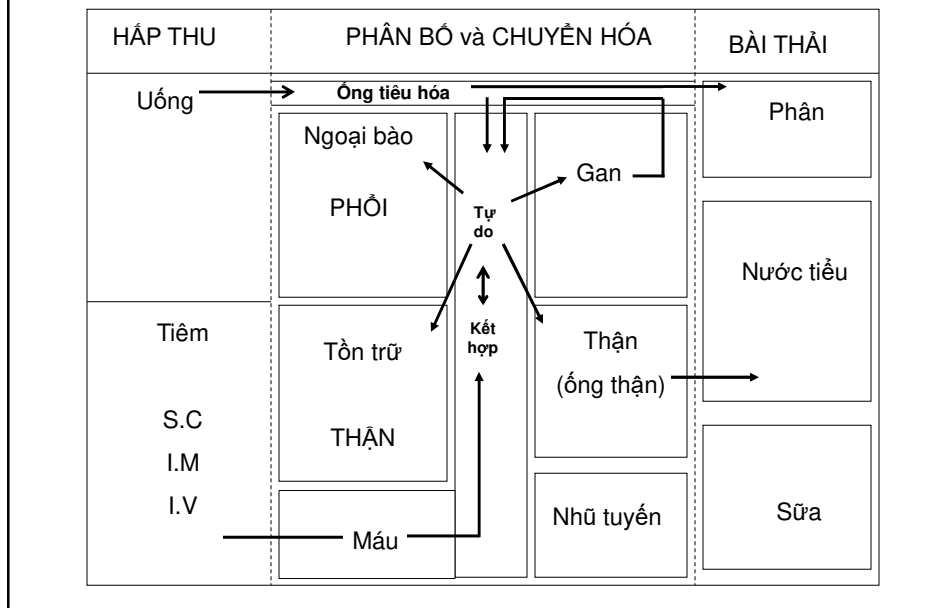
Các sulfonamide

3. Lý hóa tính

- Bột tinh thể của một acid yếu, tan tốt ở pH=9-10, ít tan trong nước và môi trường acid yếu → kết tinh trong nước tiểu chớ mề.
- Tính hòa tan của hỗn hợp nhiều sulfonamide > từng chất riêng lẻ → phối hợp 3 loại sulfonamide + ↑ hiệu quả trị liệu.
- Muối Na của các sulfonamide (có tính kiềm) tan tốt trong nước và thường được bào chế cho các biệt dược dùng đường tiêm (IV).
- Na sulfacetamide # trung tính → thuốc nhỏ mắt

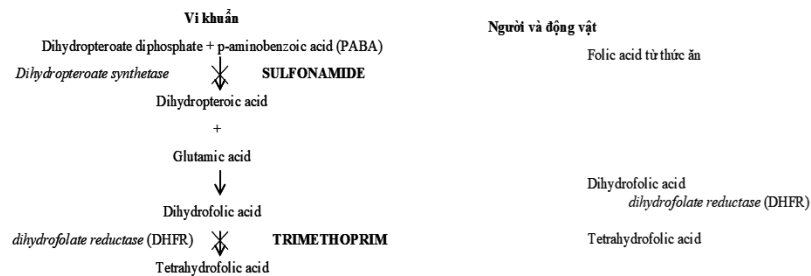
Các sulfonamide

4. Dược động học



Các sulfonamide

5. Tác động kháng khuẩn



Hình dạng của DHFR của vi khuẩn có khả năng gắn kết tốt với trimethoprim

Hình dạng của DHFR của động vật hữu nhũ gắn kết kém với trimethoprim

Tế bào người không có folic acid synthetase


Các sulfonamide

6. Hoạt tính dược lực: tĩnh khuẩn, hệ miễn dịch giữ vai trò chủ yếu trong việc loại trừ tận gốc sự nhiễm trùng

PHỔ KHÁNG KHUẨN

- rộng, vi khuẩn G+ (*Bacillus* spp., *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*), G- (*Brucella abortus*, *B. canis*), ***Chlamydia* spp.**
- Protozoa** (*Coccidia* spp., *Toxoplasma* spp., *Cryptosporidium* spp.).
- nhiều vi khuẩn G- kém nhạy cảm với sulfonamide hoặc thu nhận đề kháng như với kháng sinh này như *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Pasteurella* spp., *Haemophilus* spp.
- **Phối hợp sulfonamide+trimethoprim: mẫn cảm.**

Generalized Conditions



TOXOPLASMOSIS
Review

gondii is morphologically similar to other protozoan parasites and must be differentiated from *Sarcocystis* sp (in cattle), *Sarcocystis neurona* (in horses), and *Neospora caninum* (in dogs).

Treatment: For animals other than man, treatment is seldom warranted. Sulfadiazine (73 mg/kg) and pyrimethamine (0.44 mg/kg) act synergistically and are used widely in treatment of people. Other sulfa drugs, including sulfamethazine and sulfamerazine, are also effective. However, these drugs are not effective against the bradyzoite stage and, therefore, *T gondii* infection is not completely eradicated. Clindamycin is the treatment of choice for dogs and cats, at 10-40 mg/kg and 25-50 mg/kg respectively, for 14-21 days.

abbreviations
and symbols

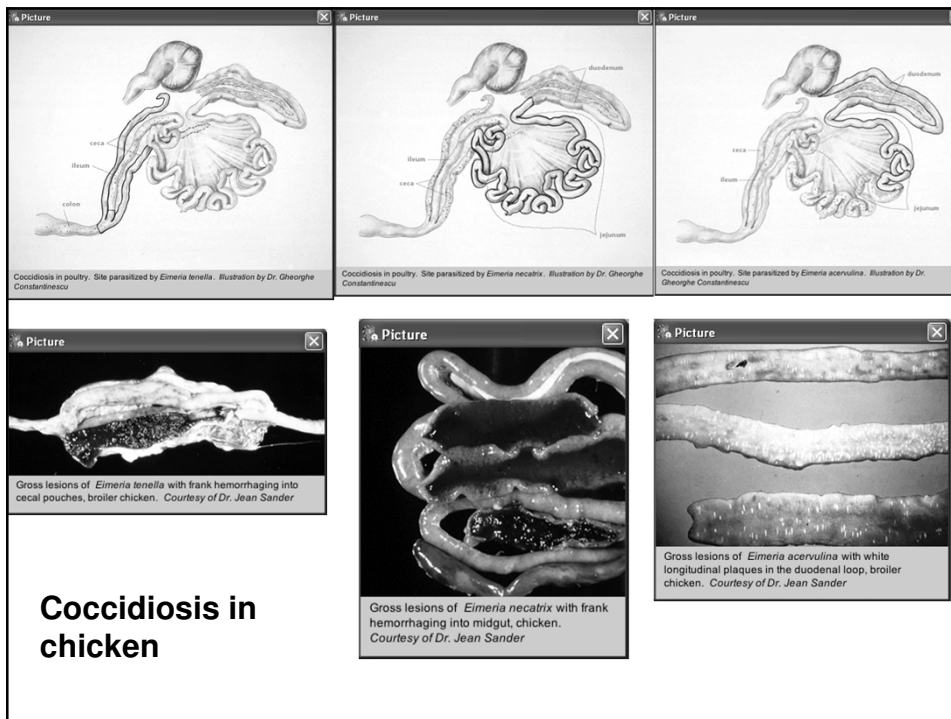
reference
guides

book

Các sulfonamide

7. Chỉ định

- phòng trị nhiễm trùng cục bộ hoặc toàn thân cho thú gồm viêm phổi do *Actinobacillus* trên bò, dê, cừu;
- cầu trùng ở bê, gia cầm;
- viêm vú ở bò; viêm tử cung do các vi khuẩn mẫn cảm;
- viêm ruột tiêu chảy (chronic colitis) (sulfasalazine);
- nhiễm trùng đường hô hấp; nhiễm trùng tiết niệu ở chó,
- viêm da (dùng dapsone - diaminodiphenylsulfone),
- viêm tai trên chó mèo (sulfadiazine bạc);
- viêm khớp và viêm teo xoang mũi ở heo (phối hợp với chlortetracycline);
- toxoplasmosis (sulfamethazine + pyrimethamine)
- viêm ruột nhiễm trùng huyết do clostridia (sulfonamide + chlortetracycline) ở cừu.



Sulfonamide tác động toàn thân

dùng đường uống / tiêm chích để trị các nhiễm trùng trong nhiều cơ quan nội tạng: Chúng có thể được cấp từ 1-4 lần/ ngày hoặc lâu hơn (sau mỗi 2-3 ngày) tùy theo tốc độ bài thải

(1) sulfonamide tác động nhanh, bài thải nhanh như (3-6h) sulfamerazine, sulfadimidine (sulfamethazine), sulfathiazole...

(2) sulfonamide nửa chậm (6-10h) như sulfapyridine, sulfamethoxazole, sulfadiazine...

(3) sulfonamide bài thải chậm (10-12h) (long-acting) như sulfamethoxypyridazine, sulfadimethoxine, sulfadoxine...

Sulfonamide trị nhiễm trùng đường tiểu

sulfisoxazole (sulfafurazole) và sulfasomidine được ưu tiên chỉ định trong các nhiễm trùng đường tiết niệu do tan trong nước và bài thải nhanh qua đường tiểu (>90% trong 24h) dạng không biến đổi (còn hoạt tính)

Sulfonamide kháng khuẩn đường ruột

sulfaguanidine hầu như không hấp thu qua đường tiêu hóa (<5%) hoặc phtalylsulfathiazole, succinylsulfathiazole, sulfasalazine chuyển hóa thành chất có hoạt tính ở đường tiêu hóa qua phản ứng thủy phân → trị nhiễm trùng (loét ruột ở chó).

Sulfonamide tác động tại chỗ

sulfacetamide, sulfadiazine bạc sử dụng trong thuốc nhỏ mắt, sulfadiazine bạc, sulfathiazole dùng trị vết thương, vết bỏng.



Sulfasalazine (Azulfidine)—10–20 mg/kg PO q8h

Các sulfonamide

8. Độc tính: Tác dụng phụ có thể hồi phục
- Phản ứng quá mẫn nghiêm trọng ở chó (Doberman) 3-10 n sulfadiazine-trimethoprim: viêm khớp không nhiễm trùng, viêm võng mạc (sulfadiazine và sulfasalazine), sùng hóa giác mạc (↓ tiết nước mắt ở chó), nổi ban/ mụn trên da, thoái dưỡng cơ, liệt, thay đổi dáng đi.
 - Trên thận: sạn thận (tinh thể ở ống góp), tiểu ra máu
 - Trên đường ruột: mất cân bằng hệ vi khuẩn đường ruột, hệ vi sinh vật dạ cỏ, gây thiếu vitamin nhóm B, K (→ thiếu máu, chảy máu).
 - Hệ máu, sulfaquinoxalin có thể làm giảm prothombin máu do ức chế vitamin K reductase.
 - Với hệ sinh dục gia cầm: trứng không vỏ/ vỏ mỏng; heo nái ở thai kỳ cuối: giảm số con / heo con yếu ớt (sulfadimethoxine/ormetoprim)



Các sulfonamide

9. Tương tác

Hiệp lực

- bội tăng với nhóm diaminopyrimidin với tỉ lệ 5:1 (sulfamethoxazole: trimethoprim) hay 3:1 (sulfaquinoxalin: trimethoprim).
- với các kháng sinh tĩnh khuẩn (sulfamerazine + tylosin, sulfamethazine + chlortetracycline)
- với pyrimethamine được chỉ định trong nhiễm toxoplasma và một số protozoa

Đối kháng

- Penicillin G không đối kháng với sulfonamide nhưng procain trong procain penicillin tương tự PABA sẽ trở nên đối kháng với tác động của sulfonamide
- thuốc giảm acid dạ dày có thể ảnh hưởng đến sinh khả dụng của sulfonamide
- Sulfonamide/ trimethoprim có thể kéo dài thời gian đông máu ở con bệnh dùng chất kháng đông coumarin (warfarin)

Các sulfonamide

Tên	Loài	Liều, đường cấp, nhịp cấp
Sulfathiazole	Ngựa	66 mg/kg, PO, mỗi 8 h
	Bò, cừu, heo	66 mg/kg, PO, mỗi 4 h
Sulfamethazine	Bò	220 mg/kg (liều đầu tiên), PO, IV, mỗi 24 h (liều kế tiếp bằng ½ liều khởi đầu)
Sulfadiazine	Tất cả	50 mg/kg, PO, mỗi 12h
Sulfadimethoxine	Tất cả	55mg/kg (liều đầu tiên), PO, mỗi 24 h (liều kế tiếp bằng ½ liều khởi đầu)
Sulfamethoxyypyridazine	Bò	55mg/kg, PO, mỗi 24h
	Heo	110 mg/kg (liều đầu tiên), PO, mỗi 24 h (liều kế tiếp bằng ½ liều khởi đầu)
Sulfapyridine	Bò	132 mg/kg (liều đầu tiên), PO, mỗi 12 h (liều kế tiếp bằng ½ liều khởi đầu)
Succinylsulfathiazole	Tất cả	160 mg/kg (liều đầu tiên), PO, mỗi 14 h (liều kế tiếp bằng ½ liều khởi đầu)
Sulfasalazine	Chó	25 mg/kg, PO, mỗi 8 h



sulfamethazine sustained release bolus



sulfadimethoxine Powder



Sulfaquinoxaline Trimetroprim



Trimethoprim/sulfadiazine



Silver Sulphadiazine

Các sulfonamide

11. Thời gian ngưng thuốc

- Sulfamethazine: 10 ngày (bò thịt), 14 ngày (heo); 96 h (sữa bò).
- Sulfabromethazine: 10 ngày (bò thịt), 96 h (sữa bò).
- Dung dịch 3 loại sulfonamide: 10 ngày (bò thịt), 96 h (sữa bò).
- Sulfamethoxidine: 7 ngày (bò thịt), 60 h (sữa bò).

NHÓM DIAMINOPYRIMIDINE

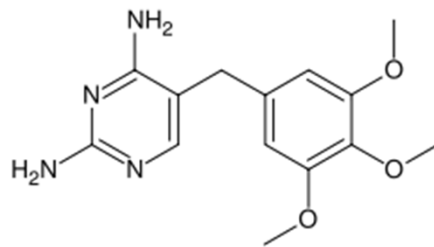
(trimethoprim, pyrimethamin, diaveridin, ormethoprim, aditoprim)

1. Nguồn gốc

- Nhóm kháng khuẩn tổng hợp khoảng những năm 1950

Các diaminopyrimidine

2. Cấu trúc hóa học



Trimethoprim

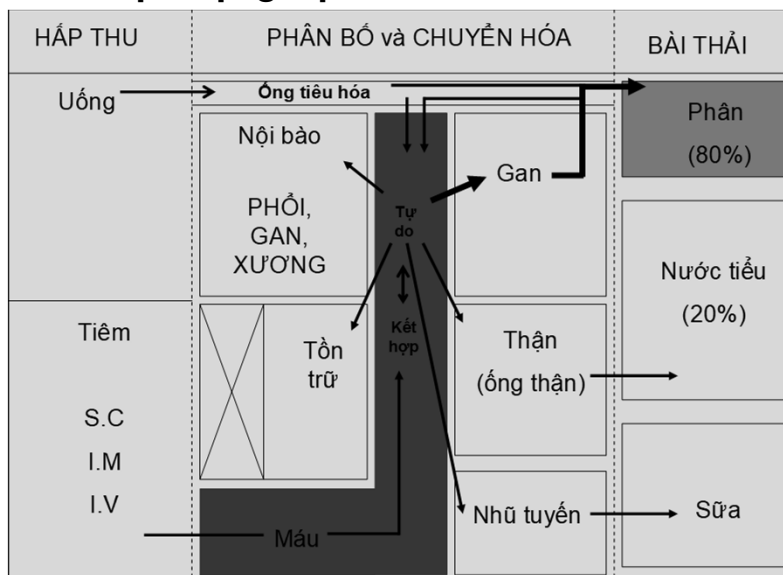
Các diaminopyrimidine

3. Lý hóa tính

- Trimethoprim và ormethoprim có tính base.
- Tan tốt trong lipid
- Khuynh hướng tập trung trong các mô có tính acid như nước tiểu, sữa, dịch dạ cỏ

Các diaminopyrimidine

4. Dược động học



Các diaminopyrimidine

6. Hoạt tính dược lực: tinh khuẩn khi dùng một mình; sự phối hợp với sulfonamide cho tác động sát khuẩn.

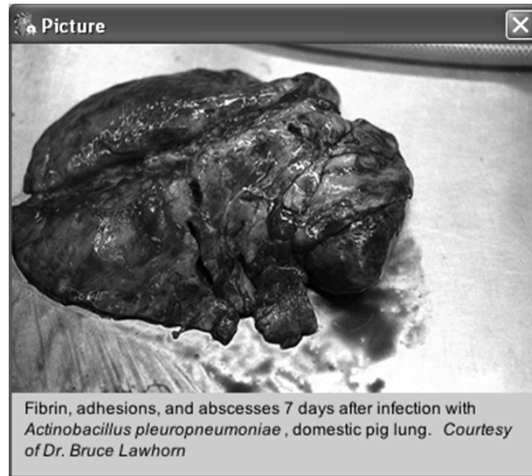
PHỔ KHÁNG KHUẨN

• rộng, chống vi khuẩn G+, G- hiếu khí (*Actinomyces* spp., *Bordetella* spp., *Clostridium* spp., *Corynebacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Haemophilus* spp., *Klebsiella* spp., *Pasteurella* spp., *Proteus* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., and *Campylobacter* spp., *Escherichia coli*, streptococci, và staphylococci), cầu trùng.

Các diaminopyrimidine

7. Chỉ định

- rất ít khi được dùng đơn độc do sự gia tăng tính đề kháng
- phối hợp với sulfonamide. Đặc biệt là nhiễm trùng tuyến tiền liệt, viêm màng não do *Listeria monocytogenes* (ở người) hoặc phòng viêm phổi do *Pneumocystis carinii*.
- phối hợp trong thực tế là 1:5 sẽ cho nồng độ tối đa trong huyết tương với tỉ lệ 1:20 là tỉ lệ diệt khuẩn tối ưu
- phối hợp này còn giúp thuốc phân tán tốt vào dịch não tủy, dịch tai giữa, phế quản phổi, tuyến tiền liệt.



Các diaminopyrimidine

8. Độc tính

- ít độc nhất.
- có thể gặp là thiếu máu do thiếu folate → cung cấp acid folic.
- Tiêu chảy, ói mửa

Các diaminopyrimidine

9. Tương tác

Hiệp lực

- bội tăng với nhóm sulfonamide với
tỉ lệ 5:1 (sulfamethoxazole: trimethoprim)
hay 3:1 (sulfaquinoxalin: trimethoprim)

Các diaminopyrimidine

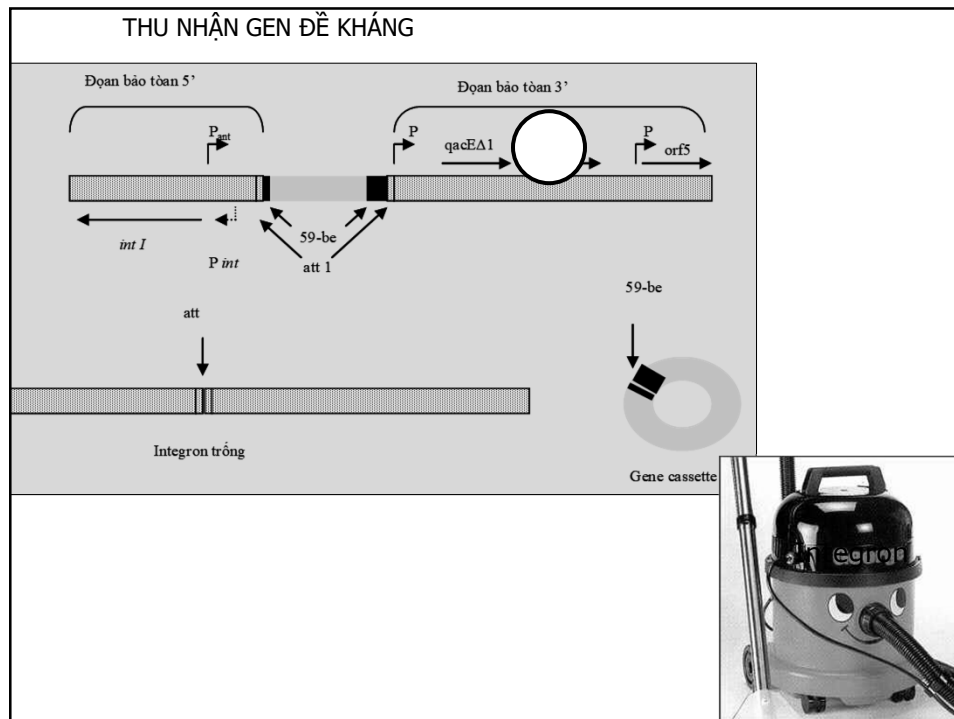
10. Liều lượng

Tên	Liều, đường cấp, nhịp cấp
Trimethoprim/ sulfadiazine	15-60 mg/kg, PO, IV, IM, mỗi 24h
Ormethoprim/sulfadimethoxine	55 mg/kg, PO, mỗi 24h (những liều tiếp theo giảm còn ½)

Các diaminopyrimidine

11. Thời gian ngưng thuốc

- Trimethorxim/sulfadiazine: 3 ngày đối với thịt, 7 ngày đối với sữa.
- Trimethoprim/ sulfadoxine: 5 ngày (uống) đến 28 ngày (tiêm chích) đối với thịt.



NHÓM FLUOROQUINOLONE

(flumequin, norfloxacin, enrofloxacin, ciprofloxacin, difloxacin, marbofloxacin, ofloxacin)

1. Nguồn gốc

- Nhóm kháng sinh nhân tạo gồm những dẫn xuất của quinolein được phát triển trong những thập kỷ gần đây.
- Quinolone đầu tiên (acid nalidixic) có phổ sát khuẩn hẹp (G-), được sử dụng từ những năm 1960.
- Quinolone được fluor hóa (còn gọi là fluoroquinolone) được sử dụng trong lâm sàng khoảng 20 năm nay

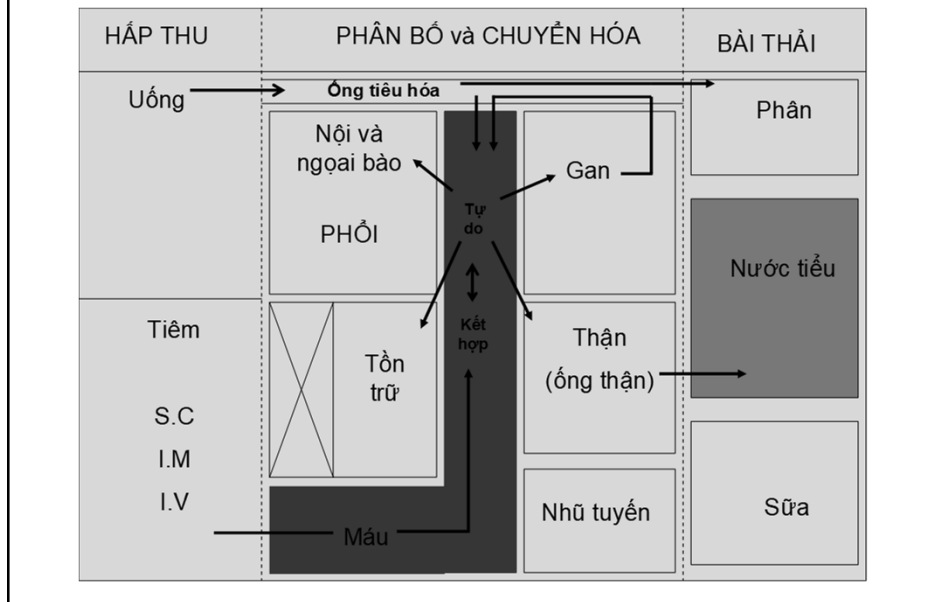
Các fluoroquinolone

3. Lý hóa tính

- Tính lưỡng tính, tan yếu trong nước ở pH 6-8.
- Dễ tạo những tinh thể quinolone hình kim trong nước tiểu chó mèo (pH acid).
- Hoạt tính giảm khi tiếp xúc ánh sáng.
- Có tính acid (do nhóm -COOH) → muối Na, dễ ion hóa, dễ tan hơn trong nước.
- Tính bẫy bắt với các ion hóa trị II (nhất là Mg^{2+}).
- Bào chế cho đường uống/ đường tiêm: chứa dạng muối dễ tan trong nước.
- Viên (nang, nhộng): chứa hoạt chất dạng betain HCl.

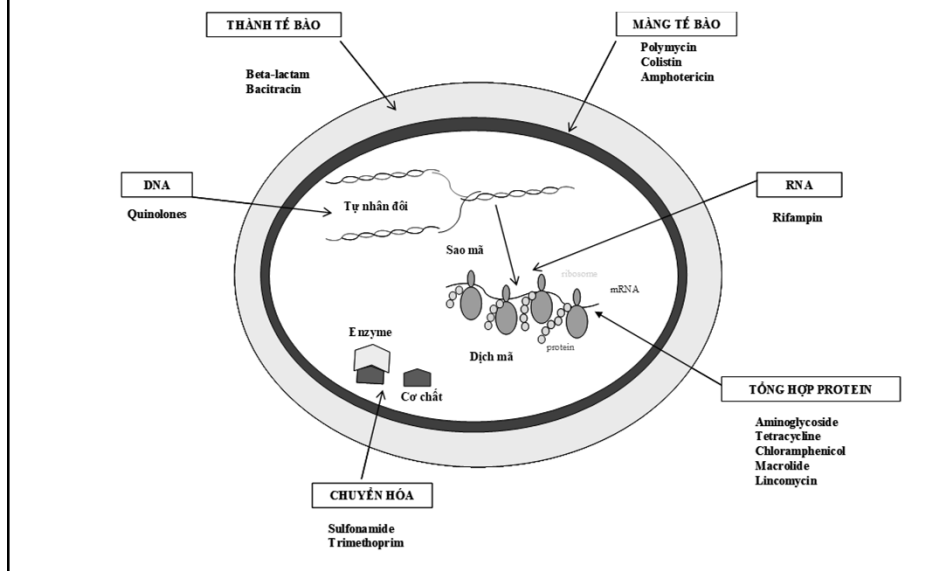
Các fluoroquinolone

4. Dược động học



Các fluoroquinolone

5. Tác động kháng khuẩn



Các fluoroquinolone

6. Hoạt tính dược lực: sát khuẩn với

PHỔ KHÁNG KHUẨN

thay đổi tùy các thể hệ kháng sinh trong nhóm:

- thể hệ I (acid oxolinic, flumequin...): hẹp trên G-, đặc biệt là vi khuẩn đường ruột, kể cả một số vi khuẩn nội bào như *Brucella* spp..
- thể hệ sau phổ kháng khuẩn rộng trên G- (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Yersenia* spp., *Aeromonas* spp., *Proteus* spp.), G+ (*Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Hemophilus* spp., *Neisseria*), *Campylobacter* spp., *Mycoplasma* spp., *Uroplasma* spp. và *Chlamydia* spp.
- ciprofloxacin mạnh nhất trong chống *Pseudomonas aeruginosa* ; chỉ có trovafloxacin tác động đến nhóm vi khuẩn kỵ khí

Các fluoroquinolone

7. Chỉ định

- Norfloxacin, enrofloxacin và ciprofloxacin đạt nồng độ đặc biệt cao trong nước tiểu → trị nhiễm trùng đường tiết niệu, tuyến tiền liệt ở chó mèo.
- đạt nồng độ trong phổi thậm chí cao hơn trong huyết thanh → trị viêm đường hô hấp ở chó mèo, bê, heo, gia cầm
- nhiễm trùng đường tiêu hóa do Enterobacteriaceae, *Enterococcus* spp., *Bacterioides* spp. ở các loài thú nuôi; nhiễm trùng máu; nhiễm trùng da ở chó; hội chứng MMA ở heo; viêm nội tâm mạc; viêm não; viêm tai; viêm khớp, xương

The Anthrax Cycle

The diagram illustrates the cycle of anthrax. It starts with a **Biting Fly** (From infected animal) which can transmit the bacteria **Cutaneous** to a human. **Ingestion** of anthrax spores from an infected animal (like a cow) can also lead to human infection. **Inhalation** of **Anthrax Spores** is another route. In humans, the cycle can be **Cutaneous** or **Inhalation**. In animals, **Ingestion** and **Inhalation** lead to **Vegetative Forms** (Bacteria in animal waste and decomposition). **Exposure to oxygen** leads to the formation of **Anthrax Spores**, which can be **Inhaled** or **Ingested** again, completing the cycle.

science.howstuffworks.com/anthrax1.htm

Bacillus anthracis, methylene blue stain of tissue smear; high power. Note the intense red stain of the large capsule of this organism and the large number of bacteria. Demonstration of the capsule distinguishes this from post-mortem contamination by a Clostridium. Courtesy of the Department of Pathobiology, University of Guelph.

Inhaled Anthrax

anthrax spores in surrounding air

Anthrax Spores

Lungs

©2001 HowStuffWorks

Cutaneous Anthrax

Can also be spread by biting insects

Anthrax Spores

Open Cut

©2001 HowStuffWorks

Gastrointestinal Anthrax

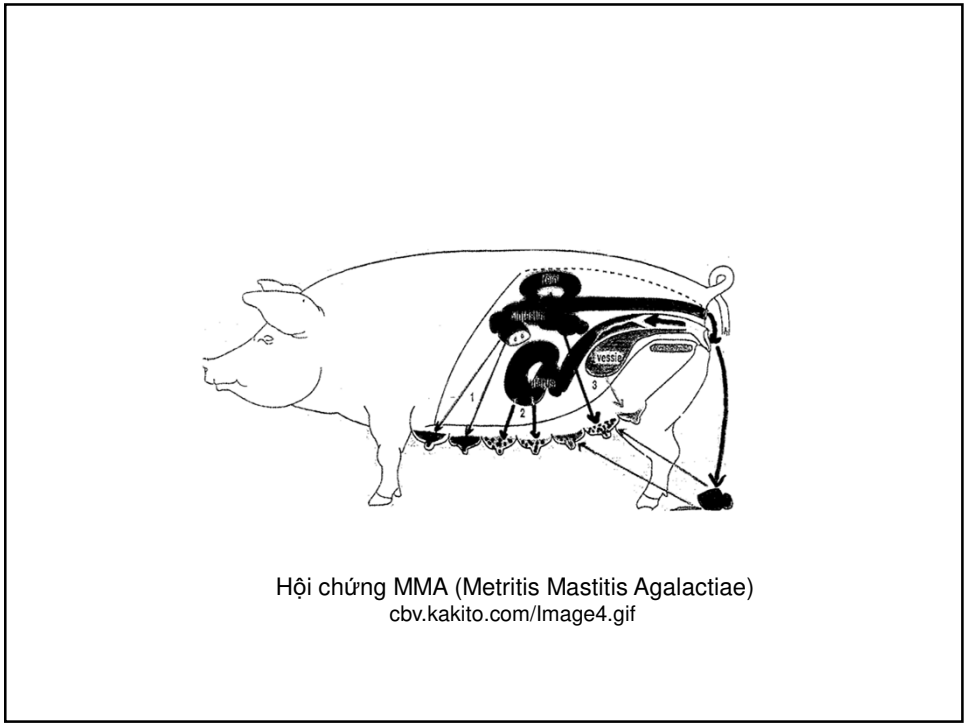
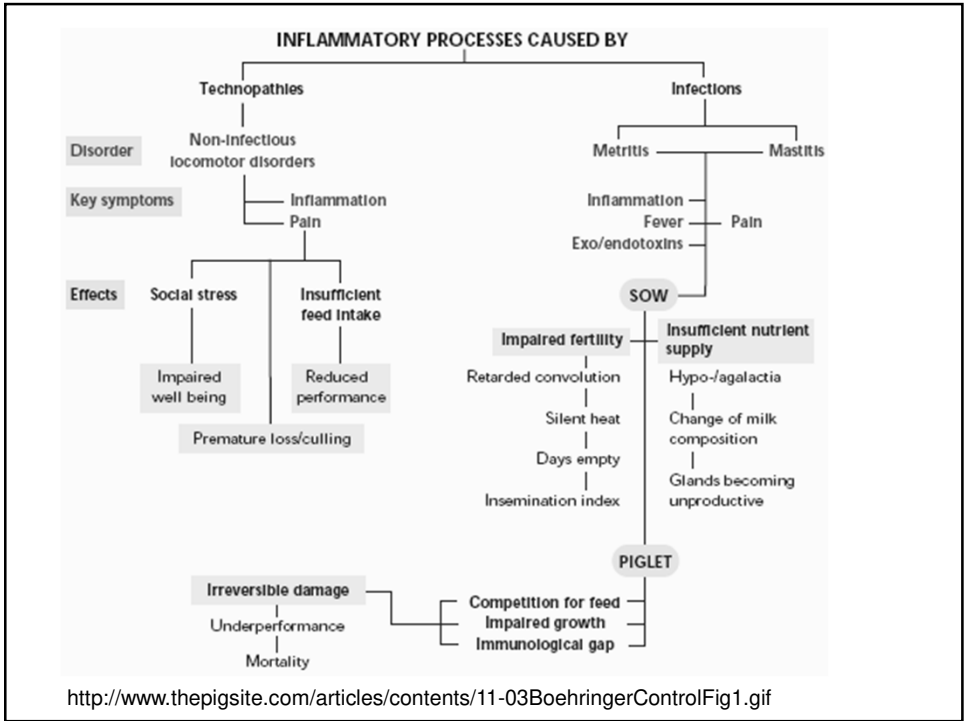
Infected Meat

Stomach

Small Intestine

Large Intestine

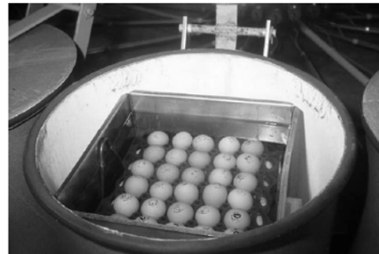
©2001 HowStuffWorks



Egg injection/ Egg dipping



Enrofloxacin 0.2mg dd 10%
Tylosin tartrate 2mg/0,1ml
(buồng khí, kim max 1cm)

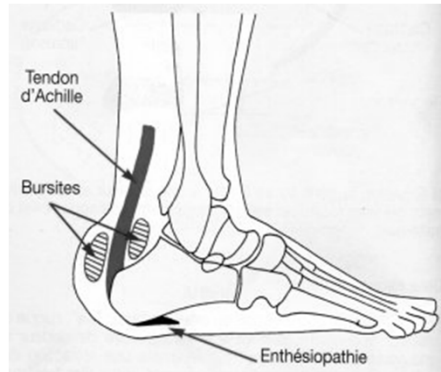


Enrofloxacin 900 ppm/10 min
Gentamicin 1000ppm
Neomycin 2000 ppm

Các fluoroquinolone

8. Độc tính: thấp.

- rối loạn phát triển xương, sụn (gót asin ở người) (nhất là ở giống chó Beagle).
- Nhạy cảm quang học, viêm kẽ thận, gây sỏi thận, rối loạn hệ thống thần kinh trung ương (cơ giật, gà)
- hội chứng shock do độc tố và hoại tử ở chó gây bởi *Streptococcus canis*.
- Dùng liều cao kháng sinh nhóm này có nguy cơ gây sảy thai và ngộ độc thai.
- Nôn ói (enrofloxacin, chó)



Sụn gót asin ở người

<http://perso.orange.fr/perig/talon.jpg>

Các fluoroquinolone

9. Tương tác

Hiệp lực

- beta-lactam (ciprofloxacin+ azlocillin; levofloxacin+oxacillin: điều trị *Staphylococcus aureus*)
- aminoglycoside (ciprofloxacin+amikacin: điều trị *Pseudomonas aeruginosa*),
- clindamycin, metronidazole trị nhiễm trùng kỵ khí

Đối kháng

- chloramphenicol, rifampin.
- nitrofurantoin tăng độc tính, nguy cơ rối loạn thần kinh.
- thuốc kháng acid, bao ruột (có chứa Fe^{3+} hoặc Al^{3+}): giảm hấp thu
- Ức chế chuyển hóa theophylline, caffeine → kéo dài thời gian thuốc này trong huyết thanh và tăng nguy cơ độc tính.

Tương tác thuốc và thức uống

- Dùng chung fluoroquinolon làm tăng tác dụng kích thích quá mức của cafein



Các fluoroquinolone

Tên	Loài	Liều, đường cấp, nhịp cấp
Nalidixic acid	Chó, mèo	3 mg/kg, PO, 4 lần/ ngày
Norfloxacilin	Chó	10-20 mg/kg, PO, 2 lần/ ngày
Enrofloxacin	Mèo	5 mg/kg, PO, 1 lần/ ngày (hoặc chia thành 2 liều)
	Chó	5-20 mg/kg, PO, 1-2 lần/ ngày 2,5mg/kg, SC, 1 lần sau đó PO
	Bò thịt	7,5-12,5 mg/kg, SC, 1 lần duy nhất 2,5-5 mg/kg, SC, 1 lần/ ngày
	Heo	2,5 – 5 mg/kg, PO, IM, 1 lần/ ngày
Marbofloxacin	Bê	2,5 – 5 mg/kg, PO, SC, 1 lần/ ngày
	Chó, mèo	2,5-7,5 mg/kg, PO, 1 lần/ ngày
Difloxacin	Chó	5-10 mg/kg, PO, 1 lần/ ngày
	Gia cầm	10 mg/kg, dùng liên tục trong nước uống
Orbifloxacin	Chó, mèo	2,4 7,5 mg/kg, PO, 1 lần/ ngày
Danofloxacin	Bê thịt	1,25 mg/kg, IV, IM, SC, 1 lần/ngày
Sarafloxacin	Gia cầm	20-40 ppm, PO, dùng liên tục trong nước uống



Norfloxacin



enrofloxacin



marbofloxacin



Sarafloxacin



danofloxacin



enrofloxacin

Các kháng sinh khác

Võ Thị Trà An

Virginiamycin

- Kháng sinh này có nguồn gốc từ *S. virginiae*
- Không được hấp thu qua đường tiêu hóa, nên chỉ có tác động tại chỗ
- Tác dụng trên vi khuẩn G+, *Mycoplasma* và Protozoa (*Toxoplasma*)
- Dùng như chất kích thích tăng trọng trong chăn nuôi với liều 50-100 ppm
- Bị cấm sử dụng như chất kích thích tăng trưởng cho thú tại Châu Âu (đề kháng chéo với quinupristin/dalfopristin)
- Chống chỉ định ở gia súc cái mang thai.

NHÓM POLYETHER IONOPHORE (monensin, salinomycin, avoparcin, narasin)

- Có cấu trúc carboxylic ionophore polyether
- Chiết từ *Streptomyces*
- Là chất kích thích tăng trọng, phòng cầu trùng.
- Không được sử dụng trong nhân y.

- **Monensin** ← *Streptomyces cinnamonensis*.
- **Phổ sát khuẩn:** vi khuẩn G+, một vài *Campylobacter spp.*, *Serpulina hyodysenteria*, cầu trùng và *Toxoplasma*.
- **Kích thích tăng trọng cho bò:** 11 - 33 ppm trong thức ăn để
- **Kiểm soát hồng li ở heo:** 100 ppm trong thức ăn hàng ngày trong 3 tuần tiếp theo là 50 ppm trong 3 tuần nữa.
- **Phòng cầu trùng cho gia cầm:** 100 - 120 ppm cho gà và 60 - 100 ppm cho gà tây.

Monensin

- **Độc tính:** bỏ ăn, mệt mỏi, tiêu chảy, khó thở, cứng cơ, nằm liệt và chết.
- **Độc tính nặng hơn** khi dùng chung với chloramphenicol, erythromycin, sulfonamide, tiamulin, furazolidone.
- **Chống chỉ định** với gà mái đẻ, gà tây, ngựa.
Ngưng thuốc 3-5 ngày để bảo đảm an toàn thực phẩm.

AVOPARCIN

- Avoparcin chiết từ *Streptomyces candidus*
- Phổ kháng khuẩn G+
- Chất kích thích tăng trưởng cho trâu, bò, heo, gia cầm (10 mg/kg thức ăn)
- Phòng viêm ruột hoại tử ở gà thịt do *Clostridium perfringens* (20 mg/kg thức ăn).
- Phát hiện sự đề kháng với vancomycin của *Enterococcus spp* (VRE, vancomycin resistant *Enterococcus spp.*) phân lập từ gia súc, gia cầm được nuôi với avoparcin, chất này đã bị cấm sử dụng trong chăn nuôi ở châu Âu.

Case

- 40ppm salinomycin – tiamulin, chết heo

PEER REVIEWED

CASE REPORT

Tiamulin and narasin toxicosis in nursery pigs

Jane A. Carpenter, DVM; George Charbonneau, DVM; Gaylan Josephson, DVM, Diplomate ACVP

Summary

This case report describes a clinical case of tiamulin and narasin toxicosis in a group of nursery pigs, caused by the inadvertent introduction of narasin at 83.1 g per tonne into a ration containing tiamulin at 31.4 g per tonne. The affected pigs were anorexic and showed signs of weakness, depression, ataxia, and incoordination to the point of recumbency, without paddling or other neurological signs. Pathologically, a diffuse, extensive degenerative myopathy was

present. The feed-mixing error was caused by a mechanical problem with the micro-ingredient discharge equipment at the feed mill. Steps were taken by the feed manufacturer to correct and prevent the occurrence of another incident.

Keywords: swine, nursery pigs, toxicity, narasin, tiamulin

Received: October 15, 2004

Accepted: January 7, 2005

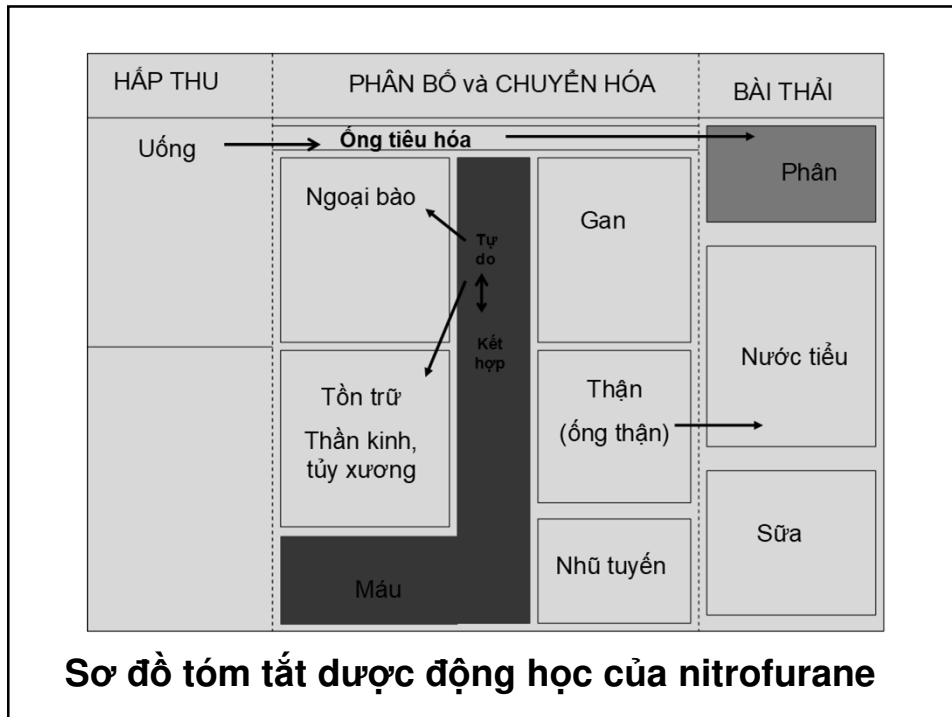
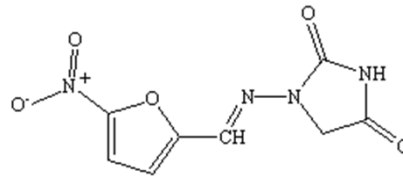
Although acute toxicoses in swine are not extremely common, the occurrence is frequent enough to warrant their inclusion as a differential diagnosis in swine health problems.¹ They may occur with contamination of the environment or feed or in association with management practices, potentially affecting large numbers of animals.¹⁻³

Overdosing with narasin (Monteban 70; Elanco, Division of Eli Lilly Canada, Guelph, Ontario, Canada), an ionophore licensed in Canada for use in swine as a growth promotant, causes a toxic syndrome

NHÓM NITROFURANS (nitrofurazone, nitrofurantoin, furazolidone)

- Phổ kháng khuẩn rộng
- Độc tính cao → giới hạn sử dụng trong các trị liệu tại chỗ, nhiễm trùng đường ruột hoặc nhiễm trùng đường tiết niệu.

Cấu trúc hóa học của nitrofurantoin



NITROFURANS

- Trị viêm ruột tiêu chảy do *E. coli*, *Salmonella* (thương hàn, phó thương hàn, bạch ly): 30-40 mg/kgP (PO) hoặc 100-400 g/ tấn thức ăn
- Trị cầu trùng gà, thỏ: 0,4% trong thức ăn hoặc 3% trong nước uống.

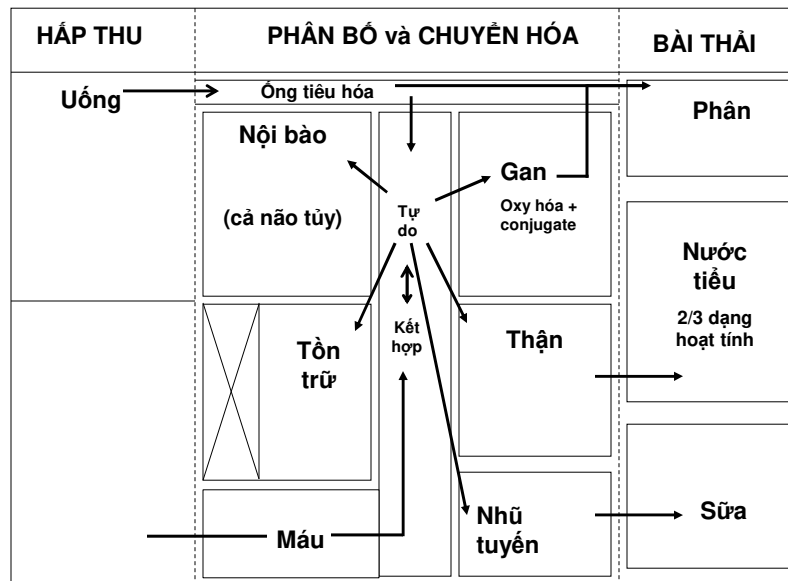
NITROFURANS

- Là một trong những hóa chất có khả năng gây ung thư → bị cấm sử dụng ở một số quốc gia nhất là đối với thú sản xuất thực phẩm.
- Độc tính gồm các triệu chứng thần kinh (tê liệt, mất điều hòa), tiêu hóa (nôn mửa, chầy máu ruột), máu (kéo dài thời gian chảy máu), tim (liệt tim).
- Chống chỉ định với loài thủy cầm và gia súc non (bê)

NHÓM NITROIMIDAZOLE

- **Kháng sinh tổng hợp: metronidazole, dimetridazole, ronidazole, tinidazole**
- **Dùng trong điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn kỵ khí, vi khuẩn hiếu khí hoặc nhiễm protozoa.**
- **Do nguy cơ gây ung thư, kháng sinh này không được phép dùng cho thú sản xuất thực phẩm ở nhiều nước.**

Sơ đồ dược động học của nhóm nitroimidazole



METRONIDAZOLE

- Sát khuẩn trên G-, nhiều G+ kỵ khí (*Bacteroides fragilis*, *B melaninogenicus*, *Fusobacterium spp*, *Clostridium perfringens* và *Clostridium spp.*), đặc biệt là với *Serpulina hyodysenteriae*, protozoa (*Tritrichomonas foetus*, *Giardia lamblia*, *Histomonas meleagridis*)
- Điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn kỵ khí (nhiễm trùng xoang bụng sau phẫu thuật, đường niệu đục, răng lồi và abscess) và viêm ruột do *Giardia* ở chó mèo.
- Chỉ định trong nhiễm trùng hoặc abscess ở não, nhiễm trùng đường sinh dục ở trâu bò do *Tritrichomonas foetus* hoặc vi khuẩn kỵ khí.

Histomonas meleagridis, bệnh đầu đen

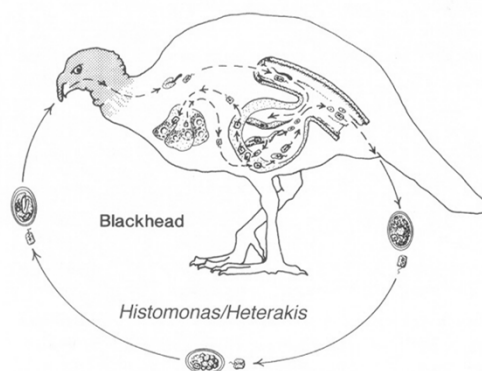


Fig. 186a. *Heterakis gallinarum*. Prepatent period is 24–36 days.



Nitroimidazoles
Nitarsons (0.01875%)

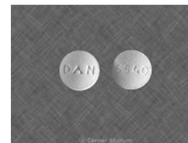
Diệt giun:
Benzimidazoles

METRONIDAZOLE

- Liều cho chó: 44 mg/kg, PO cho liều khởi đầu tiếp theo là 22 mg/kg, ngày 4 lần với những nhiễm trùng do vi khuẩn kỵ khí; 25 mg/kg, PO, ngày 2 lần với nhiễm trùng do *Giardia*; 66 mg/kg, PO ngày 1 lần cho nhiễm trùng do *Trichomonas* (chú ý rằng ở liều cao này, ngộ độc có thể xảy ra). Thời gian điều trị kéo dài từ 5-7 ngày.
- Phối hợp metronidazole (50%) với neomycin (70%) có hiệu quả điều trị viêm tử cung có mũ ở bò.



Không dùng cho thú thực phẩm



METRONIDAZOLE

- **Độc tính:** nguy cơ ung thư
- **Tác dụng phụ:** nôn mửa, ngứa, động kinh, vẹo cổ, giật cầu mắt, sạm màu nước tiểu.
- **Chống chỉ định:** trong thai kì đầu.
- **Metronidazole ảnh hưởng tiền trình đông máu ở con bệnh đang dùng thuốc kháng đông coumarin.**
- **Dùng chung với alcohol có thể thấy phản ứng disulfiram-like (nôn, ói, chứng chuột rút).**

NHÓM RIFAMYCIN

- **Rifampin (rifampicin) ← *Amycplatopsis mediterranei* (*S. mediterranei*).**
- **Nhóm duy nhất có cơ chế tác động ức chế enzyme *RNA polymerase* của vi khuẩn.**
- **Hấp thu tốt qua đường tiêu hóa. Tan nhiều trong lipid → khuếch tán tốt vào mô. bài thải qua mật (40%) và nước tiểu (60%).**
- **Phổ rộng: G+, kị khí, vài vi khuẩn G- (*Neisseria meningitidis*, *Brucella* spp.), *Chlamydia* spp., *Rickettsia* spp.**
- **Điều trị những nhiễm trùng do vi khuẩn nội bào nhất là trong các macrophage**

Rifampin

LIỀU DÙNG

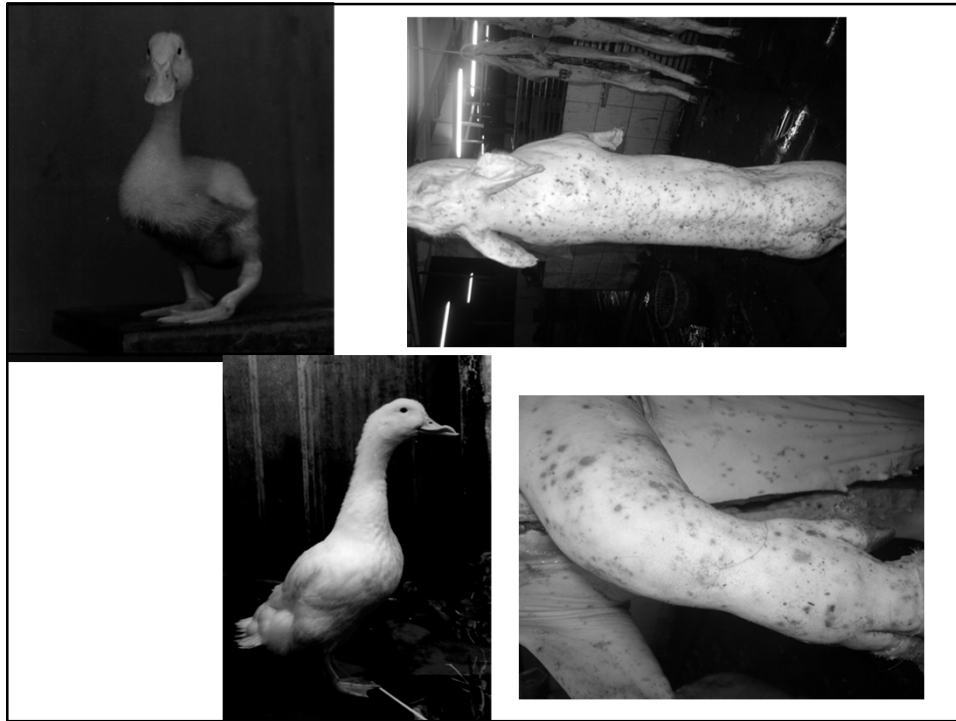
- ngựa: 10-25 mg/kg, PO, IV ngày 1 lần;
- chó mèo: 10 mg/kg, PO, ngày 1 lần;
- cừu 25 mg/kg, PO, ngày 1 lần;
- Loài nhai lại 10 mg/kg, IM, IV ngày 1 lần.

ĐỘC TÍNH

- gây dị ứng từ nhẹ đến nặng: tổn thương da, thiếu máu, shock, hư thận cấp tính
- nguy cơ gây ung thư
- chống chỉ định ở thú mang thai, tiền sử bệnh gan (nhất là ở chó) vì có thể gây tử vong.

NHÓM QUINOXALINE

- Carbadox, olaquinox: dẫn xuất của quinoxalin
- Phòng hồng痢 ở heo do *Serpulina hyodysenteria* (50-55 ppm/ 6-8 tuần); kích thích tăng trưởng (10-25 ppm).
- Ức chế tổng hợp DNA của vi khuẩn; làm hư hại những DNA đã có.
- Tuy nhiên, nhóm này không còn được phép sử dụng tại châu Âu gây nhạy cảm quang học (người vật nuôi).
- Carbadox còn là chất có nguy cơ gây ung thư.
- Độc tính trên heo xuất hiện khi dùng liều cao (>60 ppm) và có thể gây chết thú (300 ppm).



NOVOBIOCIN



- Kháng sinh tự nhiên từ *Streptomyces*.
- Tác động tĩnh khuẩn với phổ kháng khuẩn hẹp (G+) và ít được sử dụng.
- Công dụng chủ yếu của novobiocin là phối hợp với các chất kháng khuẩn khác (procain penicillin G) trong điều trị tại chỗ viêm vú trên bò.
- Tác dụng phụ: tổn thương da thường gặp

Cập nhập thông tin

- **Avilamycin:** họ orthosomycin tác động chủ yếu đến các vi khuẩn Gram dương, dùng với mục đích kích thích tăng trưởng và phòng bệnh do *Clostridium perfringens* với liều lượng 2,5 -10 ppm cho gà và 5-40 ppm cho heo (trong thức ăn).
- **Bambermycin** (flavophospholipol hay flavomycin) nhóm glycolipid, tác động chủ yếu lên nhóm vi khuẩn Gram dương. Kích thích tăng trưởng với liều 2-4 ppm trong thức ăn.
- **Halquinol:** hỗn hợp 3 dẫn xuất của hydroxyquinoline, phổ kháng khuẩn rộng G+ (Sta, Strep, Coryne), G- (*E.coli*, *Salmonella*, *Proteus*), nấm (*Candida*, *Microsporium*), Protozoa (*Trichomonas*, *Balantidium*), dùng 180-360 ppm

- **Fosfomycin:** có tác dụng trên cả vi khuẩn Gram âm và Gram dương dùng trong điều trị nhiễm trùng đường tiểu cho chó hoặc nhiễm khuẩn của gia cầm.
- **Fusidic acid** tác động chủ yếu đến vi khuẩn Gram dương, đặc biệt là *Staphylococcus aureus*. Trong thú y, kháng sinh này có thể dùng tại chỗ (da, mắt) để điều trị nhiễm tụ cầu khuẩn.
- **Kistasamycin** (leucomycin) họ macrolide có phổ tác động đến G+, G- và *Mycoplasma*, *Lawsonia intracelularis* ở liều 90-180 ppm trong thức ăn cho heo trong 14 ngày.

- **Mupirocin** có hoạt tính kháng staphylococci và streptococci rất tốt nhưng kém hiệu quả với các vi khuẩn Gram dương khác hoặc nhóm Gram âm. Chỉ dùng tại chỗ trong các trường hợp nhiễm trùng da của người, chó, mèo.
- **Tulathromycin**: tác động cả vi khuẩn Gram dương, Gram âm bao gồm cả *P. multocida*, *Haemophilus*, *A. pleuropneumoniae*, *Bordetella*. Tiêm heo (SC) hoặc bò (IM) ở liều 2,5 mg/kg hấp thu nhanh với sinh khả dụng 80%. Thời gian bán thải 70 giờ. Chính vì thế, người ta sử dụng tulathromycin để điều trị nhiễm trùng bằng một liều tiêm duy nhất.

(Võ Thị Trà An, 2011. Thông tin bổ sung về kháng sinh, KHKTYY)

Câu hỏi lượng giá

1. Tại sao cần cung cấp nước đầy đủ cho chó mèo khi dùng sulfonamide?
2. Sulfonamide được phân chia thành các phân nhóm ra sao? Cho ví dụ?
3. Tại sao chống chỉ định sulfamide trên gà đẻ? Độc tính của nhóm này trên chó Doberman là gì?
4. Tại sao phối hợp sulfonamide và trimethoprim thường là chỉ định đầu tiên trong các nhiễm khuẩn.
5. Tại sao khi dùng kháng sinh quinolone có thể phát hiện các tinh thể hình kim trong nước tiểu chó mèo?
6. Các chỉ định của fluoroquinolone (norfloxacin, enrofloxacin) trong thú y khoa?
7. Nêu độc tính quan trọng của quinolone.
8. Kể tên 3 kháng sinh có thể dùng phòng trị bệnh hồng lị heo?
9. Tại sao chống chỉ định tiamulin với monensin/ salinomycin?
10. Kể tên 3 kháng sinh có thể gây mẫn cảm trên da của heo?
11. Vì sao cấm dùng virginiamycin, avoparcin, nitrofurans, olaquinox trong chăn nuôi thú y?
12. Kháng sinh nào có thể dùng trị vi khuẩn kỵ khí, *Giardia* chó mèo và *Histomonas* (gây bệnh đầu đen) ở gà?
13. Tiền dược là gì? Cho ví dụ?

Bài tập online

Code:

Nhóm 1: UT4W8 (số TT 1-18)

Nhóm 2: V642J (số TT 19-36)

Nhóm 3: ZUQUT (số TT 37-55)

Nhóm 4: D4TNM (số TT 56-73)

Nhóm 5: VV8LN (số TT 74-92)

- Đăng nhập vào email sinh viên
- Mở trang mới <http://www.edcite.com>
- Class - join class - nhập mã Code –continue
- Kiểm tra tên lớp, nhóm, giáo viên
- Continue – xác nhận OK

