

DƯỢC ĐỘNG HỌC CỦA TULATHROMYCINE VÀ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH HÔ HẤP MÃN TÍNH (CRD) TRÊN GÀ

Nguyễn Đức Hiền¹

ABSTRACT

Tulathromycin pharmacokinetics were studied on chickens using the recommended dose of 2.5mg/kg bw. The results showed that the maximum tulathromycin concentration (C_{max}) in chicken serum peaked at $0.810 \pm 0.018 \mu\text{g/ml}$, $T_{max} = 1$ hour; $t_{1/2} = 46.75 - 47.34$ hours; $AUC (\mu\text{g h/ml}) = 51.07$ when injected intramuscularly and at $C_{max} = 0.506 \pm 0.023 \mu\text{g/ml}$; $T_{max} = 1$ hour and a half; $t_{1/2} = 43.86 - 44.14$ hours; $AUC (\mu\text{g h/ml}) = 30.68$ when administered orally. In both intramuscular and oral administrations Tulathromycine in plasma reducing up to 96 hours was $0,198 \pm 0,014 \mu\text{g/ml}$ and $0,114 \pm 0,011 \mu\text{g/ml}$, respectively and was not detectable in plasma after 168 hours by HPLC technique. During the whole period of study, there were no abnormal signs in chickens receiving tulathromycin at the dose of 2,5mg/kg bw, 5mg/kg bw and 10mg/kg bw and nonsignificant difference in blood parameters after 48 and 168 hours of administration. Using orally tulathromycin at 5mg/kg bw twice with 4 days interval reduced infected rate of MG from 100% to 47.78% after 42 days of treatment.

Keywords: *Chicken, tulathromycin, pharmacokinetical and toxicity, CRD, effective treatment*

Title: *Tulathromycine pharmacokinetics and its clinical efficacy in the treatment of chronic respiratory disease in chickens*

TÓM TẮT

Các chỉ số dược động học của tulathromycin được khảo sát ở gà khi sử dụng liều 2,5mg/kg thể trọng (TT) cho kết quả: Cấp thuốc bằng đường tiêm bắp, thuốc có $C_{max} = 0,810 \pm 0,018 \mu\text{g/ml}$; $T_{max} = 1$ giờ; $t_{1/2} = 46,75 - 47,34$; $AUC (\mu\text{g h/ml}) = 51,07$ giờ. Cấp thuốc qua đường uống $C_{max} = 0,506 \pm 0,023 \mu\text{g/ml}$; $T_{max} = 1$ giờ 30 phút; $t_{1/2} = 43,86 - 44,14$ giờ; $AUC (\mu\text{g h/ml}) = 30,68$. Nồng độ của tulathromycin trong huyết tương gà ở cả 2 đường cấp thuốc tiêm bắp và uống giảm dần đến 96 giờ một cách tương ứng là $0,198 \pm 0,014 \mu\text{g/ml}$ và $0,114 \pm 0,011 \mu\text{g/ml}$, và không phát hiện được ở 168 giờ bằng kỹ thuật HPLC. Không có biểu hiện bất thường ở gà thí nghiệm sử dụng tulathromycin liều 2,5mg/kgTT, 5mg/kgTT và 10mg/kgTT trong suốt thời gian thí nghiệm và không có sự sai khác về các chỉ tiêu huyết học của gà được xét nghiệm lúc 48 giờ và 168 giờ sau khi dùng thuốc. Sử dụng tulathromycin liều uống 5mg/kgTT, dùng 2 lần cách nhau 4 ngày làm giảm tỉ lệ nhiễm MG ở đàn gà thí nghiệm từ 100% xuống còn 47,78% sau 42 ngày điều trị.

Từ khóa: *Gà, tulathromycin, dược động học, độc tính, bệnh hô hấp mạn tính, hiệu quả điều trị*

1 ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong thời gian gần đây, một kháng sinh mới thuộc nhóm macrolide có tên là tulathromycin đã được một số công ty thuốc thú y nhập khẩu và lưu hành tại thị

¹ Chi cục Thú Y Cần Thơ

trường Việt Nam. Đây là một kháng sinh chuyên dùng trong thú y được chỉ định điều trị các bệnh đường hô hấp do các vi khuẩn *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* gây ra. Thuốc có ưu điểm là thời gian tác dụng kéo dài, chỉ cần sử dụng 1 liều duy nhất trong điều trị nên được nhiều nhà chăn nuôi sử dụng. Tuy nhiên, các chế phẩm chứa hoạt chất tulathromycin được các nhà sản xuất khuyến cáo sử dụng điều trị bệnh cho trâu bò, heo và gần đây là trên dê, ngựa và chỉ dùng qua đường tiêm. Chưa thấy có công trình nào khảo sát các đặc tính dược động học của tulathromycin cũng như tài liệu hướng dẫn sử dụng kháng sinh này cho gia cầm.

Để tìm hiểu về khả năng sử dụng tulathromycin cho gà và xem xét hiệu quả điều trị của thuốc trong bệnh Viêm đường hô hấp mãn tính của gà (Chronic Respiratory Disease:CRD) so với một số kháng sinh được dùng phổ biến hiện nay, chúng tôi thực hiện đề tài **“Bước đầu khảo sát dược động học của tulathromycin và hiệu quả điều trị bệnh hô hấp mãn tính trên gà thả vườn tại tỉnh Trà Vinh”**.

2 VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Nội dung nghiên cứu

Kiểm tra độc tính đối với gà của tulathromycin qua đường tiêm bắp và uống

Xác định các chỉ số dược động học của tulathromycin trên gà

So sánh hiệu quả điều trị bệnh CRD ở gà của các kháng sinh tulathromycin, enrofloxacin và tilmicosin

2.2 Vật liệu nghiên cứu

2.2.1 Kháng sinh

Các kháng sinh tulathromycin, enrofloxacin và tilmicosin dạng thành phẩm đang được lưu hành chính thức trên thị trường do công ty VEMDIM sản xuất và cung cấp

2.2.2 Động vật thí nghiệm

Khảo sát đặc tính dược động học và độc tính của tulathromycin đối với gà: Sử dụng 405 gà nòi lai trọng lượng 1,5–2kg/con, tình trạng khoẻ mạnh. Gà được nuôi và phân lô thí nghiệm tại Công ty TNHH một thành viên chăn nuôi Vemedim, huyện Thới Lai, thành phố Cần Thơ.

Thử hiệu quả điều trị CRD bằng tulathromycin: 360 gà nòi lai trên 8 tuần tuổi đang có dấu hiệu mắc bệnh CRD được chọn lọc từ những đàn gà chưa tiêm vaccin phòng CRD nuôi trong tỉnh Trà Vinh. Chọn đàn gà có dấu hiệu nghi bệnh CRD, kiểm tra từng cá thể trong đàn bằng phương pháp ELISA, chỉ sử dụng những con có huyết thanh dương tính với *Mycoplasma gallisepticum* (MG) để bố trí thí nghiệm. Thí nghiệm được thực hiện tại Trại thực nghiệm chăn nuôi - trường đại học Trà Vinh.

2.2.3 Dụng cụ, thiết bị, hóa chất

Dụng cụ, thiết bị, hóa chất, sinh phẩm dùng trong chẩn đoán huyết thanh học bệnh CRD và thiết bị HPLC sẵn có tại hai phòng thí nghiệm vi sinh và hóa lý thuộc Trung tâm Nghiên cứu & Phát triển VEMEDIM

Các chỉ tiêu tế bào và sinh hóa máu được thực hiện tại Phòng phân tích huyết học, Bệnh viện 121, TP.Cần Thơ.

2.3 Phương pháp nghiên cứu

2.3.1 Thử nghiệm độc tính và dược động học của tulathromycin trên gà

Thí nghiệm 1

Thí nghiệm khảo sát độc tính và dược động học của tulathromycin ở gà khi dùng liều 2,5mg/kgTT (liều chỉ định tiêm bắp thịt điều trị bệnh hô hấp cho heo, trâu bò) và liều gia tăng gấp 2 và 4 lần (5mg/kgTT và 10mg/kgTT, ở cả 2 đường cấp thuốc tiêm và uống được bố trí hoàn toàn ngẫu nhiên, với 9 nghiệm thức, 3 lần lặp lại như thể hiện ở bảng 1.

Bảng 1: Sơ đồ bố trí thí nghiệm

Đường cấp thuốc	Liều sử dụng (mg/kgP)				Đối chứng không tiêm (con)
	2,5mg (con)	5mg (con)	10mg (con)	Dung môi (0,1ml/con)	
Tiêm bắp (1 lần)	15	15	15	15	15
Cho uống (1 lần)	15	15	15	15	15

Các chỉ tiêu theo dõi:

(1) Theo dõi phản ứng của gà sau khi dùng thuốc. Ở mỗi nghiệm thức dùng thuốc, giữ lại 5 con (được đánh dấu) không lấy máu nhằm theo dõi tác động của thuốc đối với sức khỏe gà.

(2) Xác định các chỉ số dược động học (Cmax, Tmax, t_{1/2}) qua định lượng tulathromycin bằng kỹ thuật HPLC trong huyết tương gà thu thập vào thời điểm trước khi dùng thuốc và 8 thời điểm tiếp theo sau khi dùng thuốc là 0,5; 1; 1,5; 6; 24; 48; 96 và 168 giờ. Định lượng tulathromycin trong huyết tương gà bằng kỹ thuật HPLC được thực hiện theo quy trình của Hakuo Yanagisawa (2006).

(3) Đánh giá tác động của thuốc trên các chỉ tiêu huyết học (bạch cầu, hồng cầu, hemoglobin; AST, ALT, creatinine) bằng cách kiểm tra máu gà 02 lần vào thời điểm 48 và 168 giờ sau khi dùng thuốc.

2.3.2 Khảo sát hiệu quả điều trị của tulathromycin trên gà bệnh CRD so với một số kháng sinh thông dụng

Thí nghiệm 2

Đánh giá hiệu quả điều trị gà nhiễm MG của tulathromycin so với enrofloxacin và tilmicosin.

Thí nghiệm được bố trí theo thể thức khối hoàn toàn ngẫu nhiên với 4 nghiệm thức và 3 lần lặp lại (bảng 2).

Các chỉ tiêu theo dõi

Tỷ lệ và cường độ nhiễm MG: Được đánh giá trước khi bố trí thí nghiệm và vào các ngày 15, 29, 43 bằng cách lấy máu xét nghiệm huyết thanh học bằng kỹ thuật ELISA.

Triệu chứng lâm sàng và bệnh tích

Bảng 2: Sơ đồ bố trí thí nghiệm

Thông số	Thuốc thử nghiệm			Đối chứng
	Enrofloxacin	Tilmicosin	Tulathromycin	
Số gà (con)	30	30	30	30
Liều sử dụng (mg/kgP)	10	10	5	-
Đường cấp thuốc	Uống	Uống	Uống	-
Liệu trình (ngày 1 lần)	10 ngày liên tục	10 ngày liên tục	Hai lần cách nhau 4 ngày	-

Tỷ lệ chết.

Tăng trọng qua các giai đoạn thí nghiệm: trước thí nghiệm, 15 ngày, 29 ngày, 43 ngày.

Hệ số chuyển hóa thức ăn (HSCHTA)

2.4 Các phương pháp đo lường và xét nghiệm

2.4.1 Phương pháp định lượng tulathromycin

Định lượng tulathromycin trong huyết tương gà bằng hệ thống sắc ký lỏng cao áp (HPLC) tại phòng thí nghiệm hoá lý Công ty Vemedim.

2.4.2 Phương pháp ELISA để kiểm tra kháng thể của MG

Sử dụng bộ Kit Elisa FlockCheck MG do công ty IDEXX (Mỹ) sản xuất

2.4.3 Xét nghiệm các chỉ tiêu sinh lý máu

Các chỉ tiêu sinh lý và sinh hóa máu như hồng cầu, bạch cầu, hemoglobin, AST, ALT và creatinine được xét nghiệm tại Bệnh viện Quân y 121.

2.5 Phương pháp xử lý số liệu

Các chỉ số dược động học của tulathromycin trong huyết tương gà được xác định theo Gibaldi *et al.*, 1983) và Purves (1992). Số liệu thô được xử lý sơ bộ trên Excel và phân tích thống kê bằng phần mềm Minitab 13.2 với Chi-Square Test và ANOVA one way.

3 KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1 Kết quả khảo sát dược động học của tulathromycin trên gà

3.1.1 Các thông số dược động học

Kết quả khảo sát nồng độ tối đa (C_{max}), thời gian để đạt nồng độ tối đa (T_{max}) và thời gian bán thải ($t_{1/2}$) của tulathromycin khi sử dụng liều chỉ định 2,5mg/kgTT qua đường tiêm và đường uống được trình bày qua bảng 3 và 4.

Kết quả ở bảng 3 cho thấy nồng độ tulathromycin trong huyết tương đạt mức cao nhất sau khi sử dụng 1 giờ, duy trì ở nồng độ cao tới 6 giờ và sau đó giảm dần. Đến 168 giờ không thể phát hiện được tulathromycin hiện diện trong huyết tương gà bằng kỹ thuật HPLC.

Nồng độ thuốc đạt đỉnh điểm (C_{max}) = $0,810 \pm 0,018$ $\mu\text{g/ml}$ đối với đường tiêm và $0,506 \pm 0,023$ $\mu\text{g/ml}$ ở đường uống. Thời gian duy trì nồng độ cực đại (T_{max}) trong khoảng từ 1 – 1,5 giờ đối với cả đường tiêm lẫn đường uống. Thời gian bán thải

($t_{1/2}$) của thuốc ở liều tiêm và liều uống lần lượt là 46,75 – 47,34 giờ và 43,86 – 44,14 giờ.

Bảng 3: Kết quả định lượng nồng độ tulathromycin trong huyết tương gà

Thời điểm lấy máu sau khi dùng thuốc (giờ)	Nồng độ tulathromycin trong huyết tương gà ($\mu\text{g/ml}$) (n = 15)	
	Liều tiêm 2,5mg/kgP ($\bar{X} \pm \text{SD}$)	Liều uống 2,5mg/kgP ($\bar{X} \pm \text{SD}$)
0	Không phát hiện	Không phát hiện
0,5	0,402 \pm 0,012	0,238 \pm 0,007
1	0,810 \pm 0,018	0,506 \pm 0,023
1,5	0,804 \pm 0,020	0,492 \pm 0,023
6	0,782 \pm 0,035	0,472 \pm 0,021
24	0,625 \pm 0,028	0,393 \pm 0,018
48	0,407 \pm 0,013	0,241 \pm 0,013
96	0,198 \pm 0,014	0,114 \pm 0,011
168	Không phát hiện	Không phát hiện

Bảng 4: Một số chỉ tiêu dược động học của tulathromycin trên gà

Các thông số khảo sát	Liều tiêm 2,5mg/1kgTT	Liều uống 2,5mg/1kgTT
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	0,810 \pm 0,018	0,506 \pm 0,023
T_{max} (giờ)	1 – 1,5	1 – 1,5
$t_{1/2}$ (giờ)	46,75 – 47,34	43,86 – 44,14
AUC ($\mu\text{g h/ml}$)	51,07	30,68

C_{max} nồng độ tối đa trong huyết tương; T_{max} thời gian đạt nồng độ tối đa; $t_{1/2}$ thời gian bán thải; AUC=diện tích dưới đường cong.

Kết quả tính toán thể hiện ở bảng 4 cho thấy qua đường tiêm tulathromycin có đặc tính dược động học tốt hơn qua đường uống, đặc biệt khi đánh giá diện tích dưới đường cong (AUC) ở đường uống chỉ bằng 60,07% so đường tiêm (30,68% so với 51,07%). Sự khác biệt này có thể do một lượng tulathromycin đã bị tác động bởi dịch vị trong dạ dày hay thuốc đã chuyển hóa trong đường tiêu hoá trước khi được hấp thu vào máu. Kết quả này cho thấy nếu dùng liều 2,5mg/kgTT để điều trị bệnh cho gà thì dùng qua đường tiêm thuốc sẽ đạt hiệu quả cao hơn dùng qua đường uống.

Kết quả khảo sát dược động học của tulathromycin trên gà tương tự như các đặc trưng dược động học trên heo của một số nghiên cứu trước đây. Khi dùng liều 2,5mg/kgTT qua đường tiêm bắp thuốc có $T_{\text{max}} = 0,5$ giờ; $C_{\text{max}} = 0,6\mu\text{g/ml}$; $t_{1/2} = 49 - 91$ giờ (Benchaoui *et al.*, 2004), nhưng khi dùng qua đường uống thì $T_{\text{max}} = 3,75 \pm 0,71$ giờ; $C_{\text{max}} = 0,20 \pm 0,05 \mu\text{g/ml}$, $t_{1/2} = 78,7 \pm 6,75$ giờ (Wang *et al.*, 2011). Với liều tiêm tương tự (2,5mg/kgTT), khi khảo sát trên đại gia súc tulathromycin có $T_{\text{max}} = 0,5$ giờ; $C_{\text{max}} = 0,489\mu\text{g/ml}$; $t_{1/2}$: 58 – 99 giờ (Nowakowski *et al.*, 2004). Kết quả khảo sát ở dê kháng sinh này có $T_{\text{max}} = 0,40 \pm 0,26$ giờ; $C_{\text{max}} = 0,633 \pm 0,300 \mu\text{g/ml}$; $t_{1/2} = 110 \pm 19,9$ giờ, AUC = 12,5 \pm 2,02 $\mu\text{g h/ml}$ (Young G *et al.*, 2010). So sánh những số liệu ở trên cho thấy sự hấp thu tulathromycin ở gà chậm hơn một số loài động vật khác, nhưng ngược lại, thải trừ nhanh hơn. Điều này phù hợp với nhận định của Haddad *et al.* (1985) là sự khác nhau của các thông số dược động học có mối liên quan thường xuyên đến sự khác biệt về loài, tuổi, giống, tình trạng sức khỏe của vật và/hoặc phương pháp sử dụng.

3.1.2 Khảo sát độc tính của tulathromycin

Độc tính của tulathromycin được khảo sát bằng cách thực hiện các thí nghiệm dùng thuốc tăng liều lên 2 và 4 lần (5 và 10mg/kgTT) so với chỉ định (2,5mg/kgTT) để kiểm tra khả năng hấp thu, thải trừ của thuốc và các biến đổi huyết học ở gà thí nghiệm. Kết quả được trình bày qua các bảng 5 và 6 dưới đây.

Bảng 5: Nồng độ tulathromycin trong huyết tương gà sau khi tiêm bắp

Thời điểm kiểm tra sau khi tiêm (giờ)	Nồng độ tulathromycin trong huyết tương gà (µg/ml) (n = 15)		
	Liều 2,5mg/1kgTT ($\bar{X} \pm SD$)	Liều 5mg/1kgTT ($\bar{X} \pm SD$)	Liều 10mg/1kgTT ($\bar{X} \pm SD$)
0	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
6	0,782±0,035 ^a	0,798±0,036 ^a	0,833±0,037 ^b
24	0,625±0,028 ^a	0,676±0,036 ^b	0,706±0,038 ^b
48	0,407±0,013 ^a	0,423±0,016 ^b	0,435±0,019 ^b
96	0,198±0,014 ^a	0,214±0,009 ^b	0,223±0,010 ^b
168	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện

Các số mũ khác nhau trên cùng một hàng thể hiện sự khác nhau có ý nghĩa thống kê ở mức 95%.

Bảng 6: Nồng độ tulathromycin lưu tồn trong huyết tương gà sau khi uống

Thời điểm lấy máu sau khi uống (giờ)	Nồng độ tulathromycin trong huyết tương gà (µg/ml) (n = 15/nghiệm thức)		
	Liều 2,5 mg/1kgP ($\bar{X} \pm SD$)	Liều 5 mg/1kgP ($\bar{X} \pm SD$)	Liều 10 mg/1kgP) ($\bar{X} \pm SD$)
0	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện
6	0,472±0,021 ^a	0,643±0,029 ^b	0,665±0,030 ^b
24	0,393±0,018 ^a	0,534±0,034 ^b	0,554±0,032 ^b
48	0,241±0,013 ^a	0,328±0,030 ^b	0,347±0,026 ^b
96	0,114±0,011 ^a	0,155±0,007 ^b	0,161±0,007 ^b
168	Không phát hiện	Không phát hiện	Không phát hiện

Các số mũ khác nhau trên cùng một hàng thể hiện sai khác có ý nghĩa thống kê ở mức 95%.

Từ kết quả thể hiện ở bảng 5 và 6 cho thấy nồng độ tulathromycin trong huyết tương ở cả 3 nghiệm thức đều đạt mức cao nhất vào thời điểm 6 giờ, giảm dần theo thời gian đến 96 giờ và đều không thể phát hiện được sự hiện diện của tulathromycin trong huyết tương lúc 168giờ. Mặc dù, nồng độ kháng sinh trong huyết tương ở cả 3 nghiệm thức đều tỉ lệ thuận với sự gia tăng liều sử dụng nhưng không đạt mức tương ứng như liều cấp thuốc (tăng 2 và 4 lần). Điều này có thể do sự gia tăng liều sử dụng cũng đồng thời kích thích cơ chế thanh lọc thải trừ của cơ thể gà. Kết quả khảo sát này cũng phù hợp với nghiên cứu của Hart *et al.* (2006) khi sử dụng tulathromycin liều 2,5mg/kg thể trọng và liều 5mg/kg thể trọng để điều trị bệnh viêm phổi màng phổi cho heo và nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 liều sử dụng.

Tuy nhiên, khi so sánh 2 đường cấp thuốc thì cấp thuốc qua đường uống có sự sai khác đáng kể về khả năng hấp thu ở liều 2,5mg/kgTT so với 5 mg/kgTT và 10mg/kgTT, nhưng không có sự sai khác giữa liều 5mg/kgTT và 10mg/kgTT. Từ kết quả này có thể nhận xét rằng nếu dùng qua uống thì liều 5mg/kgTT đạt được các thông số dược động học cao hơn hẳn liều 2,5mg/kgTT và tương đương với liều 10mg/kgTT. Do vậy, đây là liều được chọn sử dụng trong thí nghiệm điều trị bệnh CRD ở gà trong phần tiếp theo.

Kết quả thể hiện ở bảng 7 và 8 cho thấy sau 48 giờ và 168 giờ sử dụng tulathromycin các chỉ tiêu số lượng bạch cầu, hồng cầu, hemoglobin ở các lô thí nghiệm gần như không có sự khác biệt so với nghiệm thức đối chứng. Các chỉ số ALT, AST, creatinine có tăng lên ở lô cấp thuốc qua đường tiêm 10mg/kg thể trọng (AST = 399,33) và cấp thuốc qua đường uống 5mg/kg thể trọng (ALT = 10,67). Tuy nhiên, những khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$). Nguyên nhân của sự gia tăng nói trên có thể là do thuốc được bài thải chủ yếu qua gan và thận, đã có ảnh hưởng ít nhiều đến hoạt động chức năng của hai cơ quan này. Một số thí nghiệm khảo sát về ảnh hưởng của thuốc đối với các chỉ tiêu huyết học ở động vật cho thấy khi cho uống liều 300mg/kg thể trọng (cao hơn 120 lần so với khuyến cáo) thì mới làm tăng số lượng bạch cầu, hồng cầu và hàm lượng ALT, AST ở chuột (Emea, 2004). Trong khi đó, ở thỏ chỉ cần tiêm dưới da liều 10mg/kgTT (gấp 4 lần liều chỉ định) thì đã gây biến đổi các chỉ tiêu huyết học như bạch cầu giảm, creatinine tăng (Er *et al.*, 2010). Do đó tác động đến các chỉ tiêu huyết học của thuốc còn tùy thuộc vào loài động vật được chỉ định điều trị.

Từ các kết quả khảo sát các chỉ tiêu huyết học và tất cả gà trong các lô thí nghiệm đều phát triển bình thường so với gà đối chứng, chúng tôi đánh giá tulathromycin có độ an toàn cao, độc tính của thuốc chỉ được phát hiện khi sử dụng với liều ít nhất là gấp 4 lần so với liều chỉ định.

Bảng 7: Kết quả khảo sát biến đổi chỉ tiêu sinh lý – sinh hoá máu gà sau dùng thuốc 48 giờ

Liều (mg/kg TT)	Đường cấp thuốc	Các chỉ tiêu huyết học					
		WBC $\times 10^9/L$	RBC $\times 10^{12}/L$	HGB (g/L)	AST (UI/L)	ALT (UI/L)	CRE (mg/DL)
		$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
2,5	Tiêm	257,63± 3,26	1,79± 0,19	95,00± 16,64	362,00± 118,70	5,00± 1,73	12,67± 9,29
	Uống	262,53± 5,75	1,76± 0,20	91,33± 8,50	220,67± 8,08	7,67± 0,58	7,00± 2,00
5,0	Tiêm	259,10± 13,90	2,16± 0,28	107,00± 16,64	309,67± 98,60	8,67± 4,16	9,00± 5,29
	Uống	264,63± 4,45	2,16± 0,37	109,00± 8,72	398,00± 177,00	10,67± 2,08	11,67± 7,06
10	Tiêm	263,83± 8,41	2,31± 0,48	116,00±19, 70	399,33± 69,60	9,33± 2,52	8,33± 2,08
	Uống	255,97± 5,91	2,33± 0,36	111,33±10, 26	301,00± 98,10	7,00± 2,65	15,00± 14,00
Dùng môi	Tiêm	261,63± 14,02	1,88± 0,38	98,33± 14,36	219,67± 21,60	7,00± 4,00	8,67± 4,73
	Uống	265,10± 3,38	2,32± 0,44	105,67±19, 80	228,67± 48,50	7,00± 4,36	11,33± 9,29
Không dùng thuốc	Đối chứng	263,13± 11,50	2,30± 0,20	117,00± 17,310	195,33± 25,60	7,33± 1,53	15,33± 9,29
P		p = 0,906	p = 0,232	p = 0,435	p = 0,059	p = 0,503	p = 0,868

WBC: bạch cầu, RBC: hồng cầu, HGB: huyết sắc tố,

AST: aspartate amino-transferase

ALT: alanine amino-transferase

CRE : creatinine

Bảng 8: Kết quả khảo sát biến đổi chỉ tiêu sinh lý – sinh hoá máu gà sau khi dùng thuốc 168 giờ

Liều (mg/kg thể trọng)	Đường cấp thuốc	Các chỉ tiêu huyết học					
		WBC	RBC	HGB	AST	ALT	CRE
		$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$
2,5	Tiêm	256,60±18,90	1,65± 0,20	80,33±15,95	234,00±27,50	6,33±3,06	6,00±4,58
	Uống	263,10±15,08	1,80± 0,34	83,00±15,62	218,00±34,20	5,33±1,16	6,67±2,52
5,0	Tiêm	255,60±28,40	1,81± 0,11	84,00±4,00	216,00±40,4	7,00±4,36	8,67±3,21
	Uống	272,80±16,79	2,00± 0,34	84,70±17,60	208,70±42,90	2,33±0,58	3,67±1,16
10	Tiêm	267,73±5,25	1,87± 0,10	83,67±2,52	192,30±34,80	4,33±2,31	5,67±2,08
	Uống	280,83±14,13	2,09± 0,36	94,00±17,50	191,70±38,40	5,67±1,16	4,00±1,00
Dùng môi	Tiêm	252,10±52,70	1,93± 0,49	85,70±24,80	189,00±10,44	3,67±2,89	6,67±3,79
	Uống	263,00±20,50	1,93± 0,17	87,00±1,00	174,00±53,10	5,33±0,58	2,33±1,16
Không dùng thuốc	Đôi chứng	260,27±5,46	1,68± 0,17	74,67±6,81	144,70±28,50	3,67±0,58	6,33±4,04
P		p = 0,886	p = 0,678	p = 0,906	p = 0,187	p = 0,312	p = 0,306

WBC: bạch cầu, RBC: hồng cầu, HGB: huyết sắc tố,

AST: aspartate amino-transferase

ALT: alanine amino-transferase

CRE : creatinine

3.2 Kết quả thử nghiệm điều trị bệnh CRD ở gà

Từ các kết quả nghiên cứu ở trên về dược động học và độc tính của tulathromycin ở gà, chúng tôi chọn liều 5mg/kgTT để so sánh với enrofloxacin (10mg/kgTT) và tilmicosin (10mg/kgTT) trong điều trị CRD. Cả 3 kháng sinh đều sử dụng qua đường uống vì đây là đường cấp thuốc thuận lợi nhất trong điều trị bệnh ở gia cầm. Kết quả thí nghiệm được trình bày qua các bảng 9 đến 12.

Kết quả thể hiện từ bảng 9, 10, 11 và 12 cho thấy cả 3 kháng sinh khảo sát đều có hiệu lực trong điều trị bệnh CRD, thể hiện qua tỉ lệ gà nhiễm MG giảm dần sau điều trị so với đàn đối chứng (Bảng 9) và các chỉ tiêu khảo sát khác như tỉ lệ chết (Bảng 10), tăng trọng bình quân (Bảng 11) và hệ số chuyển hóa thức ăn (bảng 12) giữa các lô thí nghiệm sử dụng thuốc đều khác biệt có ý nghĩa thống kê (P<0.05) so với lô đối chứng không điều trị. Kết quả thí nghiệm này cho thấy tilmicosin có hiệu quả nhất, tỉ lệ nhiễm MG còn 38,89% kể đến là tulathromycin tỉ lệ nhiễm 47,78% và hiệu quả kém nhất là enrofloxacin tỉ lệ nhiễm 54,44%.

Hiệu quả điều trị của enrofloxacin trong điều trị bệnh CRD kém có thể do enrofloxacin là một kháng sinh phổ rộng lại được sử dụng đã lâu nên nhiều khả năng MG đã kháng thuốc. W.A. Stanley (2001) thử nghiệm dùng enrofloxacin 10mg/kgTT cho uống liên tục trong 14 ngày, sau khi điều trị 4 tuần tỷ lệ nhiễm

MG trên gà chỉ giảm 40%. Lê Thị Hải Yến (2003) dùng enrofloxacin 10mg/kgTT cho uống liên tục trong 5 ngày làm giảm tỷ lệ nhiễm MG trên đàn gà thí nghiệm giảm từ 100% xuống còn 52,2% sau 30 ngày điều trị.

Bảng 9: Kết quả kiểm tra huyết thanh học sau điều trị

Thí nghiệm	Chỉ số	Tỷ lệ nhiễm CRD và chỉ số S/P tại thời điểm lấy mẫu xét nghiệm			
		Trước khi điều trị	Sau 14 ngày điều trị	Sau 28 ngày điều trị	Sau 42 ngày điều trị
NT 1	TLN (%)	100	77,77	58,88	54,44
	TB S/P	1,127±0,525 ^a	0,844±0,462 ^a	0,714±0,448 ^a	0,664±0,436 ^a
NT 2	TLN (%)	100	65,55	47,77	38,89
	TB S/P	1,120±0,525 ^a	0,767±0,43 ^a	0,630±0,412 ^a	0,528±0,321 ^a
NT 3	TLN (%)	100	78,89	55,55	47,78
	TB S/P	1,113±0,528 ^a	0,804±0,418 ^a	0,669±0,398 ^a	0,578±0,345 ^a
NTĐC	TLN (%)	100	100	100	95,55
	TB S/P	1,121±0,525 ^a	1,225±0,54 ^b	1,374±0,530 ^b	1,525±0,563 ^b

Các số số mũ trong cùng 1 cột là khác nhau có ý nghĩa thống kê ở mức 95%

TB S/P: Trung bình tỷ số S/P; TLN: Tỷ lệ nhiễm MG

NT1: Enrofloxacin, NT2: Tilmicosin, NT3: Tulathromycin

Bảng 10: Số gà chết trong thời gian thí nghiệm

Thí nghiệm	Số gà thí nghiệm	Số gà chết trong giai đoạn khảo sát				Tổng	Tỷ lệ (%)
		1 – 14 ngày	15 – 28 ngày	29 – 42 ngày			
NT 1	90	0	1	1	2	2,22 ^a	
NT 2	90	0	1	1	2	2,22 ^a	
NT 3	90	0	1	0	1	1,11 ^a	
NTĐC	90	2	5	4	11	12,22 ^b	

Các số trong cùng 1 cột mang chữ số mũ khác nhau là khác nhau có ý nghĩa với $P \leq 0,05$

Bảng 11: Trọng lượng bình quân của gà trong thời gian thí nghiệm

Thí nghiệm	Trọng lượng bình quân gà tại các thời điểm (g/con)				Tăng trọng toàn kỳ	
	Ngày 1 (\bar{X}_1)	Ngày 15 (\bar{X}_2)	Ngày 29 (\bar{X}_3)	Ngày 43 (\bar{X}_4)	$\bar{X}_4 - \bar{X}_1$	Tỷ lệ (%)
NT 1	1.109	1.275	1.478	1.744	635	57,29
NT 2	1.086	1.266	1.489	1.763	676	62,25
NT 3	1.214	1.398	1.622	1.898	685	56,40
NTĐC	1.198	1.343	1.544	1.810	612	51,12

Bảng 12: Kết quả theo dõi lượng thức ăn và hệ số chuyển hóa thức ăn

Thí nghiệm	Số gà khảo sát (con)	Tăng trọng bình quân/gà (g)	Lượng thức ăn bình quân/gà (g)	Hệ số chuyển hóa thức ăn
NT1	89	635	3.084	4,86
NT2	89	676	3.045	4,50
NT3	89	685	3.243	4,73
NTĐC	84	612	3.289	5,37

Trong thí nghiệm này, tulathromycin có hiệu quả kém hơn tilmicosin trong điều trị CRD ở gà, theo ý kiến của chúng tôi chủ yếu là do liều dùng (5mg/kgTT), đường

cấp thuốc (uống) và qui trình sử dụng (2 lần cách nhau 4 ngày) là chưa phải là tối ưu. Bởi vì tulathromycin là một kháng sinh mới, chưa được nghiên cứu trong điều trị CRD ở gà được thực hiện trong thời gian qua. Khi nghiên cứu về liệu trình điều trị CRD, Dergham *et al.* (2006) sử dụng tilmicosin 30mg/kg thể trọng cho uống 3 ngày liên tục, lặp lại sau mỗi 5 tuần trong 4 tháng để điều trị MG cho đàn gà giống thương phẩm, xét nghiệm huyết thanh sau mỗi 5 tuần để đánh giá kết quả và nhận thấy rằng trong 2 chu kỳ đầu tiên không có sự khác biệt, đến chu kỳ thứ 3 mới có sự khác biệt, tỷ lệ mẫu dương tính từ 80,43% giảm xuống 44,09%. Như vậy, sử dụng kháng sinh trong điều trị CRD ở gà phụ thuộc vào liều sử dụng và thời gian lấy mẫu khảo sát.

4 KẾT LUẬN

Kháng sinh tulathromycin có thể sử dụng an toàn cho gà với liều 2,5mg/kgTT, 5mg/kgTT và 10mg/kgTT ở cả 2 đường cấp thuốc là tiêm bắp và cho uống.

Các thông số dược động học của tulathromycin khi sử dụng cho gà liều 2,5mg/kgTT qua đường tiêm: $C_{max} = 0,810 \pm 0,018 \mu\text{g/ml}$; $T_{max} = 1 - 1$ giờ 30 phút; $t_{1/2} = 46,75 - 47,34$ giờ và qua đường uống: $C_{max} = 0,506 \pm 0,023 \mu\text{g/m}$; $T_{max} = 1 - 1$ giờ 30 phút; $t_{1/2} = 43,86 - 44,14$ giờ. Thời gian lưu tồn của tulathromycin trong huyết tương gà giảm dần theo thời gian và kéo dài đến 168 giờ.

Sử dụng tulathromycin liều 5mg/kgTT cho uống 2 lần cách nhau 4 ngày làm giảm tỉ lệ nhiễm bệnh CRD do MG ở gà từ 100% xuống còn 47,78%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Benchouai H.A., M.Nowakowski, J. Sherington, T.G.Rowan, S.J. Sunderland, 2004. *Pharmacokinetics and lung tissue concentrations of tulathromycin in swine*, J Vet Pharmacol Ther. 2004 Aug;27(4):203-10.
- EMA – European Medicines Agency, 2004. *Committee for veterinary medicinal products. Tulathromycin summary report*. EMA/MRL/894/04-Final January 2004.
- Er A., F. Altan, G. Cetin, B. Dik, M. Elmas, E.Yazar, 2010. *Assessment of the cardiotoxicity of tulathromycin in rabbits*, Acta Vet Hung. 2011 Sep; 59(3): 327-335.
- Gibaldi M., M. Perrier, 1982. *Pharmacokinetics*. 2nd Edition. Marcel Dekker. New York.
- Haddad N.S., W.M Pedersoli, W.R. Ravis, M.H. Fazeli, R.L. Carson, 1985. *Combined pharmacokinetics of gentamicin in pony mares after a single intravenous and intramuscular administration*. American Journal of Veterinary Research, 46: 2004-2007.
- Hakuo Yanagisawa, 2006. Minister of Health, Labour and Welfare Notification No. 645
- Lê Thị Hải Yến, 2003. *Tình hình nhiễm bệnh hô hấp mãn tính trên đàn gà huyện Ô Môn tỉnh Cần Thơ và hiệu quả điều trị bệnh bằng kháng sinh*. Luận án Thạc sĩ Khoa học Nông nghiệp, Đại học Cần Thơ.
- Purves R.D, 1992. *Optimum numerical integration methods for estimation of area under the curve (AUC) and area under the moment curve (AUMC)*, J. Pharmacokin. Biopharm., 20, 211-226).
- Stanley, W.A. (2011), Monitoring Mycoplasma gallisepticum and Mycoplasma synoviae infection in breeder chickens after treatment with Enrofloxacin. Avian Disease, pp 534 – 539.