

PHẠM KHẮC HIẾU

**GIÁO TRÌNH**  
**DƯỢC LÝ HỌC THÚ Y**



NHÀ XUẤT BẢN GIÁO DỤC VIỆT NAM

PHẠM KHẮC HIẾU

**GIÁO TRÌNH  
DƯỢC LÝ HỌC THÚ Y**

NHÀ XUẤT BẢN GIÁO DỤC VIỆT NAM

**Công ty Cổ phần Sách Đại học – Dạy nghề – NXB Giáo dục Việt Nam giữ quyền công bố tác phẩm.**

---

375-2009/CXB/14-726/GD

Mã số: 7K810Y9-DAI

## LỜI NÓI ĐẦU

Hơn 20 năm trước, có thể nói, ở Việt Nam chưa có thị trường tự do thuốc thú y. Công cuộc đổi mới đất nước kể từ năm 1986 đến nay đã mang lại những thành tựu to lớn đối với nhiều lĩnh vực nói chung, cũng như đã thực sự đem lại sức sống sôi động mới cho ngành Dược Thú y Việt Nam.

Nhìn chung, ngành Dược Thú y Việt Nam đã đáp ứng ngày càng tốt hơn, đầy đủ hơn cả số lượng và chất lượng thuốc cho nhu cầu phát triển chăn nuôi của đất nước.

Tỷ phần thuốc nội địa đã áp đảo tỷ phần thuốc ngoại nhập trên thị trường. Từ chỗ, năm 2000 thuốc nội chiếm không quá 20%, nay đã chiếm hơn 70% thuốc thú y trên thị trường. Một số chủng loại đã xuất khẩu sang 10 nước khác nhau trong khu vực và thế giới.

Tuy vậy, chất lượng thuốc nhìn chung còn kém so với tiêu chuẩn quốc tế và khu vực. Hiện tượng thuốc nhái, thuốc giả, thuốc nhập lậu,... vẫn chưa được loại trừ đã và đang gây tình trạng "vàng thau lẫn lộn", gây thiệt hại cho sản xuất chăn nuôi, tạo điều kiện cho dịch bệnh hoành hành.

Như đã biết, thuốc thú y là một khâu quan trọng trong chuỗi dây chuyền sống của xã hội. Nó được dùng cứu chữa, trợ giúp vật nuôi thoát khỏi bệnh tật, sống khỏe, cho nhiều sản phẩm và sản phẩm sạch. Thông qua đó đảm bảo duy trì và nâng cao chất lượng sống cho cả cộng đồng.

Rất nhiều thành tựu mới về Dược Thú y trên thế giới trong vòng 10 năm qua đã được các nước đưa vào giảng dạy, nghiên cứu, tham khảo, tra cứu và áp dụng vào sản xuất, phục vụ dân sinh.

Để chủ động hội nhập quốc tế, góp phần đào tạo nguồn nhân lực chất lượng cao trong lĩnh vực Dược Thú y ở Việt Nam; chúng tôi biên soạn giáo trình này, nhằm phục vụ giảng viên và sinh viên thuộc các ngành đào tạo Thú y hoặc Chăn nuôi – thú y của các trường Đại học, Cao đẳng, các trường Trung học chuyên nghiệp trong cả nước; giảng viên và sinh viên các khoa sư phạm kỹ thuật nông nghiệp thuộc các trường Đại học và Cao đẳng Sư phạm; giảng viên và học sinh các trường Trung học phổ thông kỹ thuật; giảng viên dạy môn Công nghệ (phần Chăn nuôi) ở các trường phổ thông; cán bộ kỹ thuật và công nhân làm việc ở các xí nghiệp chuyên sản xuất, kinh doanh thuốc thú y; các đại lý bán thuốc thú y; các thầy thuốc lâm sàng thú y đang hành nghề ở khắp các địa phương;...

Để đáp ứng yêu cầu đa dạng và các đối tượng trên, bố cục ở mỗi phần, mỗi chương, mỗi thuốc cụ thể, chúng tôi đều đề cập đến:

- Phần lý luận (nâng cao).
- Phần ứng dụng thực tế (thực tiễn).

Mỗi đối tượng bạn đọc, đều có thể tìm thấy những điều cần và mới cho việc tham khảo, nâng cao trình độ của mình.

Khi tiến hành biên soạn sách, chúng tôi đã xuất phát từ quan điểm:

- Nâng cao nhưng phải thiết thực, phù hợp với điều kiện ở Việt Nam.
- Phổ biến trong hiện tại; nhưng có tính định hướng trong vòng 15 năm tới.
- Thuốc nào cần nhiều, quan trọng nhiều (trong sản xuất, trong hành nghề thú y) thì những chương, mục của thuốc đó sẽ được viết kỹ.
- Các thuốc đề cập trong sách, có loại sản xuất trong nước, có loại nhập khẩu, có loại dùng chung với thuốc y tế, cũng tương tự như ở các nước.
- Bên cạnh "tân dược", chúng tôi cũng đề cập thêm một số "đông dược", những loại vừa có hiệu quả cao, dễ kiếm, rẻ tiền, vừa có cơ sở khoa học hiện đại; đồng thời lại phù hợp với truyền thống thú y học dân tộc.

Do thời gian và khả năng có hạn, việc biên soạn không tránh khỏi những thiếu sót, nhược điểm. Chúng tôi xin trân trọng và thành tâm mong nhận được sự góp ý chỉ dẫn tận tình của độc giả xa gần, để những lần tái bản sau sách được tốt hơn.

*TÁC GIẢ*

# Phần một

## DƯỢC LÝ HỌC THÚ Y ĐẠI CƯƠNG

---

Như trên đã nói, 2 phạm trù cơ bản của dược lý học là: Dược lực học và dược động học. Trên cơ sở hiểu biết sâu sắc nội dung 2 phạm trù này, người thầy thuốc mới sử dụng thuốc một cách hợp lý, đúng đắn, mang lại hiệu quả cao, chắc chắn và an toàn.

### A. KHÁI QUÁT VỀ DƯỢC LÝ HỌC

Thuốc là những chất hoặc hợp chất có tác dụng điều trị, dự phòng bệnh tật cho người và vật nuôi, đôi khi thuốc được dùng để chẩn đoán trên lâm sàng, dùng điều chỉnh hoặc khôi phục chức phận của các khí quan. Thuốc có thể có nguồn gốc từ thiên nhiên (thực vật, động vật, khoáng vật, vi sinh vật,...) hoặc từ tổng hợp hay bán tổng hợp mà có.

Dược lý học (Pharmacologia) là khoa học thực nghiệm và ứng dụng về thuốc. Dược lý học nghiên cứu các mối tương tác giữa cơ thể và thuốc.

Dược lý học được chia ra:

- Dược lực học (Pharmacodinamia) nghiên cứu tác động và cơ chế tác động của thuốc lên cơ thể.
- Dược động học (Pharmacokinetica) nghiên cứu tác động của cơ thể lên thuốc. Nói một cách khác, dược động học nghiên cứu về "số phận" của thuốc diễn ra trong cơ thể, do cơ thể.

Với sự phát triển ngày càng sâu, càng rộng của dược lý học; thời nay đã hình thành thêm nhiều bộ phận chuyên sâu về một số lĩnh vực của dược lý học, như:

- Dược lý học thực nghiệm (Experimental pharmacologia).
- Dược lý học lâm sàng (Clinical pharmacologia).
- Dược lý học di truyền (Pharmacogenetica).
- Dược lý học thời khắc (Chronopharmacologia).
- Dược lý học cảnh báo (Pharmacovigilance).

Đã từ lâu, ngôn từ Dược lý học, có xu hướng chỉ dùng cho lĩnh vực y học, còn dược lý học thú y để dùng trong lĩnh vực thú y. Tuy nhiên, có rất nhiều tương đồng giữa dược lý học nhân y và dược lý học thú y. Hầu hết các thuốc phải được nghiên cứu trước trên động vật, sau mới thử nghiệm và ứng dụng trên người. Ngoài một bộ phận không nhiều, đại đa số dược chất có trên thị trường đều được sử dụng cho cả y tế và thú y.

Đối tượng sống mà dược lý học thú y phải đề cập đến rất đa dạng (trâu, bò, ngựa, dê, cừu, lợn, chó, mèo, gà, vịt, hồ, báo, voi, bò câu, tôm, cá, ong mật,...). Vì thế không thể tùy tiện đem kiến thức của đối tượng này áp dụng cho đối tượng khác một cách máy móc. Người thầy thuốc thú y phải ghi nhớ sâu sắc điều này.

Dược lý học thú y có quan hệ mật thiết, có tác động qua lại hữu cơ với nhiều môn học khác như: Sinh lý học, Sinh hoá học, Bệnh học, Vi sinh vật học,... Đặc biệt, dược lý học thú y là nền tảng cung cấp kiến thức về thuốc dùng cho các môn chuyên ngành như: bệnh nội khoa, truyền nhiễm, ký sinh trùng, sản khoa, ngoại khoa,...

Khi học tập nghiên cứu về Dược lý học thú y, phải liên hệ, đối chiếu một cách tỉ mỉ, cẩn trọng với kiến thức của các môn học ấy. Có như vậy mới hiểu sâu sắc và vận dụng tốt các nội dung của dược lý học hiện đại.

## **B. DƯỢC LỰC HỌC (Pharmacodinamia)**

### **1. KHÁI QUÁT VỀ DƯỢC LỰC HỌC**

Nói một cách ngắn gọn, đây là nội dung về tác động của thuốc lên cơ thể sống. Mỗi thuốc hay mỗi nhóm thuốc, tùy theo liều lượng dùng, tùy theo dạng bào chế,... sẽ cho ta tác dụng sớm hay chậm, mạnh hay yếu, nhanh hết hay kéo dài. Những tác dụng này thể hiện đặc hiệu hay không đặc hiệu trên một mô, một khí quan hay cả hệ thống của cơ thể, từ đó có tác dụng chữa bệnh theo mục tiêu xác định của người thầy thuốc. Mỗi thuốc có thể có nhiều tác dụng. Có thể có tác dụng chính là tác dụng ta mong muốn, ta cần. Lại có thể có những tác dụng phụ, không mong muốn, ta phải tìm cách hạn chế hay loại trừ.

Theo quan điểm dược lực học hiện đại, tác dụng của thuốc có thể chia thành 2 loại:

- Tác dụng không cần Receptor.
- Tác dụng do gắn với Receptor.

Các thuốc có tác dụng không cần Receptor: là những thuốc có cơ chế tác dụng đơn giản, chung cho nhiều loài động vật. Đây là tác dụng không đặc hiệu. *Ví dụ:* các chất kiềm dùng để chống acid dư thừa (nhiều) cho mọi cơ thể. Các thuốc tẩy dầu, tẩy muối, làm nhuận tràng, chống táo bón, tẩy thải các chất chứa trong ruột, đều có tác dụng chung là: giữ nước, tăng lượng nước trong ống tiêu hoá,... Thuốc mê, thuốc tê cũng theo cơ chế không đặc hiệu.

Các thuốc có tác dụng do gắn với các Receptor tương thích, điểm tác dụng, từ đó phát động những thông tin và chuyển đến những tế bào đích, mô đích để thể hiện tác dụng dược lý. Đây là tác dụng đặc hiệu của thuốc.

Các điểm tác dụng này có thể là những chất nằm ở mặt ngoài tế bào (*Ví dụ:* các enzym, một số loại ion,...), có thể là một phần thuộc cấu trúc của màng tế bào, là những chất hoà tan bên trong tế bào, hoặc cũng có thể là những bào quan nào đó của tế bào,...

Trong dược lý học, người ta gọi sự liên kết thuốc và Receptor (nơi khởi đầu diễn ra và truyền đi những thông tin để có tác dụng của thuốc) là pha sinh học (Biophase). Các tế bào đích, cơ quan đích là nơi diễn ra các đáp ứng của cơ thể với tác dụng của thuốc. Nó có thể ở ngay tại vị trí của pha sinh học (*ví dụ:* giải trừ cơ thắt cơ trơn) nhưng cũng có thể ở xa nơi đó (*ví dụ:* cơ cơ có nguồn gốc từ thần kinh trung ương). Chỉ khi nào có thuốc gắn vào Receptor thì lúc đó mới tạo thành những thể kết hợp thuốc – Receptor, mới phát động các quá trình sinh hoá và đưa tới tác dụng của thuốc.

Khi không có thuốc, Receptor ở trạng thái "yên lặng".

Một ví dụ: *Acetylcholin* (Ach) gắn với Receptor:

Ach + Receptor  $\rightarrow$  Ach - R (thể kết hợp)  $\rightarrow$  dòng  $\text{Na}^+$   $\rightarrow$  thể năng hoạt động  $\rightarrow$   $\text{Ca}^{2+}$  giải phóng  $\rightarrow$  Kết quả cuối cùng là co thắt cơ.

Dược lực của thuốc có liên quan chặt chẽ với cấu trúc hoá học của thuốc. Ví dụ: các thuốc Antihistamin có cấu trúc hoá học tương tự với các dẫn xuất Phenotiazin trăn tĩnh, nên cả 2 đều có tác dụng chống dị ứng, đối kháng với Histamin. Các thuốc này đều có thể cạnh tranh với Histamin trên những Receptor tương ứng, đặc hiệu của nó.

Các thuốc không đặc hiệu (không cần Receptor) thường phải dùng liều cao hơn nhiều so với các thuốc đặc hiệu (có Receptor).

## 2. CÁC LOẠI HÌNH RECEPTOR

Người ta đã xác định chính xác, thậm chí đã tách chiết, làm thuần khiết được nhiều loại Receptor. Ví dụ: Receptor của hệ Adrenergic, Cholinergic, Dopaninergic, Receptor Opiat, Receptor Benzodiazepine,... Từ quan điểm về hệ quả tác động, nhiều Receptor lại được phân chia thành những Alreceptor.

Ví dụ: *Histamin* làm tăng phân tiết acid HCl ở dạ dày với sự kích hoạt trên Receptor  $\text{H}_2$ ; còn trên Receptor  $\text{H}_1$  lại làm co thắt phế quản, làm dẫn hệ mao mạch.

Các họ Receptor (Super family)

Đặc điểm	Ionotrop (tạo các kênh ion)	Liên kết G - Protein	Liên kết enzym	Các Receptor nhân tế bào
Định vị	Màng tế bào	Màng tế bào	Màng tế bào	Nhân tế bào
Tác dụng	Kênh ion	Enzim hoặc kênh ion	Enzim	Sao chép gen
Kiểu hình liên kết	Trực tiếp	G - Protein và các kiểu khác.	Trực tiếp	Gắn với phần giữa của mạch ADN
Ví dụ	- AchR <sub>n</sub> - GABA <sub>A</sub>	- AchR <sub>m</sub> - Các Receptor Adrenergic	- Receptor Insulin - ANF - Receptor	Các Receptor steroid. Receptor hormon Thyroid.

Ghi chú: - G - Protein là Protein điều hoà, G là Guanosin Phosphate.

- ANF - Receptor: Atrionatriuretic factor. Là yếu tố bài niệu của tâm nhĩ. Làm giảm Aldosterol ở vỏ thượng thận, do đó giảm bài niệu mỗi khi máu qua tim giảm (giảm bài niệu để giữ ổn định dịch thể trong máu).

Số lượng các Receptor và Alreceptor cũng như sự phân bố định vị của chúng trong cơ thể là không giống nhau ở các loài vật khác nhau. Điều này giải thích vì sao cùng một loại thuốc nhưng thể hiện tác dụng dược lý ở các loài khác nhau là rất khác nhau. Ví dụ: độ mẫn cảm Xylazin ở bò rất cao. Phản ứng với Morphin ở mèo rất mạnh.

Trong lâm sàng, chúng ta thường gặp: thuốc có tác dụng chính (là tác dụng chữa bệnh) và tác dụng phụ (không mong muốn). Tác dụng chính do các Receptor sơ cấp đảm nhận. Tác dụng phụ do các Receptor thứ cấp tạo nên. Nhiệm vụ của các nhà khoa học về dược là phải nghiên cứu và sản xuất ra những phân tử thuốc chỉ gắn với một loại Receptor xác định. Như vậy sẽ chỉ có tác dụng chính, loại trừ được tác dụng phụ. Ví dụ: thuốc ức chế Receptor  $\beta$  có tác dụng chọn lọc lên cơ tim.



Theo quan điểm mới nhất, người ta không coi các enzym hoà tan (như Acetylcholinesterase, Momoaminoxidase) là các Receptor; vì thuốc gắn với các enzym này, tuy có tạo nên phức hợp thuốc – Receptor, nhưng không phát động những quá trình sinh hoá để dẫn đến tác dụng của thuốc. Đây là những Acceptor.

Trong các tổ chức mỡ và Protein huyết tương, thuốc cũng có khả năng liên kết với những cấu trúc nhất định, trên phương thức không đặc hiệu. Những liên kết này không gây nên một đáp ứng nào của tế bào. Đây cũng là những Acceptor. Người ta gọi liên kết này là những liên kết "yên lặng".

Hiện tượng thuốc gắn vào các Acceptor ở mô mỡ và Protein huyết tương có ý nghĩa rất lớn trong dược lý học và độc chất học: dự trữ thuốc để cơ thể sử dụng dần, kéo dài tác dụng của thuốc. Với các chất có độc tính cao, khi gắn mạnh và lâu bền với Protein huyết tương hoặc tổ chức mỡ, sẽ giảm bớt nguy cơ ngộ độc trực tiếp cho cơ thể; nhưng lại là nguy cơ tiềm ẩn độc hại lâu dài, (có thể cho cả các thế hệ đời sau) như các dẫn xuất Carbamat, các dẫn xuất chứa Clo – DDT, 666, Dioxyn....

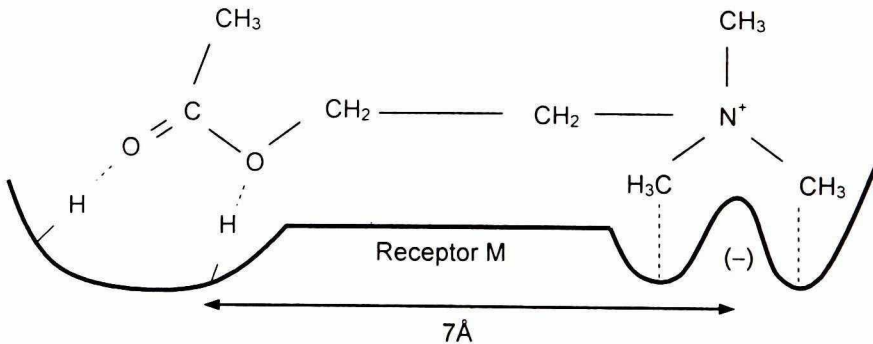
### 3. SỰ HÌNH THÀNH LIÊN KẾT THUỐC – RECEPTOR

Thuốc gắn với các Receptor, trước hết phải có kích thước tương hợp. Chúng gắn với nhau bằng nhiều cách: liên kết cộng hoá trị, liên kết ion, liên kết hydro, liên kết bởi các cực ưa nước, liên kết Van – Der – Waals.

Kiểu liên kết cộng hoá trị dẫn đến sự phá vỡ Receptor, ít gặp trong dược lý học. Các kiểu liên kết còn lại, thường gặp nhiều. Mỗi cặp thuốc – Receptor có thể có một hoặc hơn một kiểu liên kết. Các chất đồng phân quang học tuy đều có thể gắn với Receptor nhưng hiệu quả tác dụng của chúng sẽ thay đổi. Ví dụ: L – tetramizol (quay trái) có hoạt tính; còn D – tetramizol (quay phải) không có hoạt tính.

Một loại thuốc cũng có thể gắn với 2 Receptor hoặc nhiều hơn. Ví dụ: Adrenalin có thể gắn với Receptor  $\alpha$  hoặc với Receptor  $\beta$ . Khi gắn với  $\alpha$  – Receptor làm dẫn hệ mao quản ngoại biên, vì vậy da sẽ ửng hồng lên. Khi gắn với Receptor  $\beta$  ở tim, mạch máu sẽ làm tăng nhịp tim, tăng huyết áp, ở gan làm tăng phân huỷ Glycogen thành Glucose,...

Acetylcholin gắn với cả Receptor M và Receptor N.



Hình 1. Mô hình liên kết giữa Acetylcholin – Receptor M

- \* 2 oxy tạo liên kết hydro.
- \* – CH<sub>2</sub> – CH<sub>2</sub> – liên kết phân tử, còn gọi liên kết Van – Der – Waals.
- \* 2 gốc CH<sub>3</sub> gắn vào những hốc của trung tâm Anion, giúp ổn định phức bởi lực liên kết Van – Der – Waals.

## 4. CƠ CHẾ HIỆU LỰC (TÁC DỤNG) CỦA PHỨC HỢP THUỐC – RECEPTOR

Khi thuốc gắn với Receptor sẽ dẫn đến nhiều loại phản ứng bên trong tế bào. Có thể có các loại sau:

- Làm thay đổi tính thấm của màng tế bào.
- Làm thay đổi sự truyền động thứ cấp (Transmisio) bên trong tế bào.
- Làm thay đổi sự điều hoà sao chép của ADN và sự tổng hợp Protein.

Lần lượt tìm hiểu các cơ chế nói trên:

### 4.1. Làm thay đổi tính thấm của màng tế bào

Lúc này, các Receptor sẽ tác động hoặc trực tiếp (Ach – Receptor) hoặc gián tiếp (GABA – Receptor) lên các kênh ion trên màng. Khi bắt đầu gắn thuốc vào Receptor, kênh ion sẽ được mở và hiệu thế màng sẽ thay đổi. Quá trình này xảy ra cực nhanh (Với Acetylcholine đo được 1/ngàn giây). Trong quá trình phản ứng, kênh ion luôn ở trạng thái mở. Tác dụng này phụ thuộc vào thời gian tái phân ly của phức hợp thuốc – Receptor (để tách thuốc và Receptor ra khỏi nhau), vào ái lực của thuốc, vào khả năng mở kênh ion của thuốc (tức là phụ thuộc vào cường độ tác dụng của thuốc).

Bên cạnh các kênh  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ , các Receptor đặc hiệu (specifikus) cũng mở lối cho các ion  $\text{Ca}^{2+}$  đi vào tế bào. Sự thay đổi nồng độ Canxi ngoài tế bào đã có tác dụng điều chỉnh rất nhiều chức năng của tế bào.

### 4.2. Làm thay đổi sự truyền động thứ cấp bên trong tế bào

Một số thuốc lại hoạt hoá hoặc ức chế enzym Adenylcyclase có trên bề mặt màng tế bào thông tin; dẫn đến làm thay đổi nồng độ AMPv. Tiếp theo AMPv hoạt hoá các Proteinkinase bên trong tế bào thông tin làm khởi động đáp ứng đặc trưng của tế bào; tức thể hiện tác dụng của thuốc.

Ion  $\text{Ca}^{2+}$  có vai trò quan trọng trong pha thứ hai này.

*Ví dụ:* Kalmodulin kích hoạt các enzym tham gia quá trình kiến tạo acid Arachidonic từ các Phospholipid màng (pha sơ cấp). Sau đó chuyển thành các Prostaglandin, Leucotrien và các Eikozanoid có hoạt tính sinh học rất mạnh (pha thứ cấp).

Nghĩa là, sự liên kết giữa thuốc và Receptor trên bề mặt tế bào đã đưa hệ thống truyền động thứ cấp đi vào hoạt động.

Ta có thể hiểu rằng: sự hình thành tác dụng kiểu này đòi hỏi thời gian dài hơn so với trường hợp thay đổi trực tiếp tính thấm của màng tế bào.

### 4.3. Làm thay đổi sự điều khiển sao chép ADN

Receptor đặc hiệu với thuốc không định vị trên bề mặt tế bào, mà nằm trong nhân tế bào. Các thuốc phải chui qua màng tế bào và màng của nhân để tiếp cận với Receptor đặc hiệu của nó.

Sau khi phức hợp thuốc – ADN hình thành, hoạt tính của ARN – Polymerase sẽ được tăng lên, làm khởi động sự tổng hợp Protein đặc hiệu và tạo nên đáp ứng của tế bào.

Thời gian để thể hiện cơ chế tác dụng loại này là dài nhất so với các cơ chế nói trên, vì phải cần nhiều giờ để hình thành tác dụng của thuốc.