

CHƯƠNG 1: ĐẠI CƯƠNG

I. Giới thiệu môn học:

Các khái niệm

- Dược lý học (Pharmacology) là môn học nghiên cứu về nguyên lý và những qui luật tác động lẫn nhau giữa thuốc và cơ thể sinh vật trong đó chia thành hai phần:

- Dược động học (Pharmacokinetics) nghiên cứu về tác động của cơ thể đối với thuốc hay nghiên cứu về số phận của thuốc trong cơ thể qua các quá trình hấp thu, phân bố chuyển hóa và đào thải.

- Dược lực học (Pharmacodynamics) nghiên cứu về tác động của thuốc đối với cơ thể về mặt tính chất cường độ và thời gian.

- Thuốc là những chất (có nguồn gốc tự nhiên, tổng hợp hay bán tổng hợp) khi được đưa vào cơ thể sinh vật sẽ có tác động làm thay đổi chức năng của cơ thể. Sự thay đổi này có thể là hữu ích như trong điều trị hoặc có thể gây tác hại như trong trường hợp ngộ độc. Do đó ranh giới giữa thức ăn, thuốc và chất độc thường không rõ rệt, phụ thuộc nhiều yếu tố trong đó liều lượng là quan trọng

II. Dược động học

2.1. Sự hấp thu: là quá trình dược phẩm thâm nhập vào nội môi trường

2.1.1. Các phương cách vận chuyển

2.1.1.1. Vận chuyển thụ động (khuyết tán)

- Chỉ phụ thuộc tính chất hóa lý của màng và thuốc
- Thuận chiều gradien nồng độ
- Không tốn năng lượng

Có 3 cách:

* Qua lớp lipid của màng: thường các chất tan trong li pid, không ion hóa (không phân cực) dễ qua hơn

* Qua lỗ của màng: tùy thuộc đường kính của lỗ và trọng lượng phân tử của thuốc. Đường kính này cũng thay đổi tùy từng mô.

Ví dụ: d mao mạch = 40 \AA

d nơi khác = 4 \AA

* Qua khe các tế bào: khoảng cách giữa các khe cũng thay đổi tùy mô

Ví dụ: ở mạch máu > ở ruột > ở mô thần kinh

2.1.1.2. Vận chuyển chủ động (tích cực)

- Cần có chất chuyên chở (chất mang)
- Vận chuyển ngược chiều gradien nồng độ
- Cần cung cấp năng lượng

2.1.2. Các đường cấp thuốc thường dùng trong thú y

2.1.2.1. Đường uống (đường tiêu hóa, oral, per os, P.O)

Thuốc được hấp thu qua niêm mạc dạ dày, ruột non

Ưu điểm của đường cấp thuốc này là tiện lợi, dễ thực hiện và an toàn nhất.

Nhược điểm là sự hấp thu phụ thuộc nhiều yếu tố như tình trạng của dạ dày ruột, thành phần

thức ăn. Ở đường cấp này thuốc có thể bị mất tác dụng do độ pH thấp của dịch vị và các enzym tiêu hóa có thể phá hủy thuốc. Đối với gia súc, việc cung cấp thuốc bằng đường uống cần phải chú ý về liều lượng vì có thể sẽ không cung cấp đủ đặc biệt là trường hợp trộn vào thức ăn, nước uống. Thêm vào đó, đường cấp này không nên sử dụng đối với các thuốc có mùi vị khó chịu, gây kích ứng, các thuốc có tính ion hóa.

2.1.2.2. Đường tiêm chích (đường ngoại tiêu hóa, parenteral)

Thuốc khuếch tán thụ động do chênh lệch nồng độ, d mao mạch lớn nên nhiều phân tử thuốc qua được.

Ưu điểm của đường cấp này là thuốc được hấp thu nhanh và nhanh có tác dụng. Cấp thuốc bằng đường tiêm chích sẽ giải quyết được những hạn chế của đường uống.

Hạn chế của đường tiêm chích là đòi hỏi điều kiện vô trùng, người cấp thuốc phải có kỹ thuật. Thuốc dùng cho đường tiêm chích thường đắt tiền, kém an toàn và gây đau.

* Tiêm dưới da (subcutaneous injection, S.C)

Thuốc sẽ có tác dụng sau 30-60 phút, liều dùng thường chỉ bằng 1/3 liều uống
Nên tránh dùng đường này cho các thuốc có tính kích ứng, gây xót.

* Tiêm bắp (intramuscular, I.M)

Thuốc có tác dụng nhanh hơn khoảng 10-30 phút, liều dùng bằng 1/2 liều uống
Có thể tiêm các thuốc mà đường tiêm dưới da gây đau xót.

* Tiêm tĩnh mạch (intravenous, I.V)

Ở đây thuốc không phải được hấp thu nữa mà là thấm nhập nhanh chóng và toàn vẹn vào hệ tuần hoàn chung, có tác dụng sau 30 giây đến 5 phút, liều cấp bằng 1/2-1/4 liều uống.
Đường tiêm này thường áp dụng cho các trường hợp cấp cứu hoặc cần thuốc có tác dụng tức thời.

Cần hết sức thận trọng khi dùng đường cấp này, lưu ý sự đẳng trương, tốc độ cấp thuốc và tuyệt đối không sử dụng các dung môi là các chất dầu, chất không tan.

* Tiêm phúc mô (intraperitoneal, I.P)

Với bề mặt hấp thu lớn cùng mạng lưới mao mạch phát triển của phúc mô, thuốc được hấp thu nhanh chóng gần bằng đường tiêm tĩnh mạch. Sử dụng đường cấp này cần chú ý tránh gây viêm nhiễm, thủng ruột, bàng quang.

Đường cấp này thường dùng khi cần cấp một lượng lớn thuốc trong thời gian ngắn mà đường tiêm tĩnh mạch khó thực hiện.

* Tiêm trong da (intradermic I.D) thường gặp trong các thử nghiệm lao tố (tuberculin test) hoặc thử dị ứng với kháng sinh

2.1.2.3. Các đường cấp thuốc khác:

* Đường thấm qua màng nhày khí quản, cuống phổi, bì mô phế nang

Thường áp dụng cho các thuốc bay hơi hoặc dễ bay hơi, khí dung. Thuốc sẽ được hấp thu qua diện tích rộng lớn của bộ máy hô hấp và mạng mao quản và hệ tuần hoàn chung.

* Đường trực tràng (rectum mucosa)

Thuốc sẽ tránh được tác động chuyển hóa tại gan. Có thể dùng cho các thuốc có mùi vị khó

chịu. Tuy nhiên, đường cấp này chỉ áp dụng cho các thuốc không bị hủy bởi men penicillinase.

* Đường bôi ngoài da, đặt vào âm đạo, tử cung...

2.2. Phân bố

Thuốc vào hệ tuần hoàn chung sẽ được phân bố chủ yếu đến nơi tác động, từ đó sinh ra tác động dược lý. Một phần bị chuyển hóa hay còn gọi là biến đổi sinh học, một phần nhỏ đến nơi dự trữ và một phần khác bị thải ra ngoài. Dù được phân bố ở đâu, thuốc cũng có thể nằm ở dạng tự do hoặc kết hợp với các thành phần khác của mô.

Việc phân bố thuốc ở máu phụ thuộc vào số vị trí gắn và ái lực của thuốc với protein. Ở mô, sự phân bố phụ thuộc lý hóa tính của thuốc, mức độ tuần hoàn tại mô và ái lực của thuốc với mô.

2.3. Chuyển hóa (biến đổi sinh học)

Chủ yếu do hệ microsomes của gan đảm nhận, ngoài ra, còn có tại phổi, thận, lách... thông qua các phản ứng oxy hóa, khử, thủy phân, tổng hợp đặc biệt là phản ứng liên hợp với acid glucuronic để tạo thành những phân tử ester có cực cao, tan trong nước, khó thấm qua màng tế bào, không còn hoạt tính dược lực và dễ đào thải ra ngoài.

2.4. Bài thải

Thuốc được bài thải qua ruột (theo phân), qua thận (theo nước tiểu), qua phổi (theo hơi thở), qua các tuyến tiết (mồ hôi, nước bọt), qua sữa... Trong đó quan trọng nhất là thận.

Sự bài thải thuốc qua thận phụ thuộc 3 cơ chế:

- Lọc qua cầu thận, phụ thuộc lượng thuốc gắn vào protein huyết thanh và tốc độ lọc của cầu thận.
- Bài tiết chủ động qua biểu mô ống thận.
- Sự tái hấp thu từ lòng ống thận vào máu theo sự khuếch tán thụ động. Do đó pH nước tiểu ảnh hưởng đến tái hấp thu. Điều này được ứng dụng trong việc giải độc trên nguyên tắc là tăng các dạng ion hóa của thuốc, làm thuốc dễ tan trong nước từ đó dễ thải ra ngoài.

Ví dụ: + Ngộ độc các chất kiềm yếu (Amphetamin, quinidin...) dùng NH_4Cl để acid hóa nước tiểu.

+ Ngộ độc các chất acid yếu (Streptomycin...) dùng NaHCO_3 để kiềm hóa nước tiểu.

Tóm lại:

- Các chất tan trong nước được bài thải chủ yếu qua đường tiểu
- Các chất không tan trong nước được bài thải chủ yếu qua phân.
- Các chất khí, dễ bay hơi được bài thải chủ yếu qua đường hô hấp.
- Các kim loại nặng (As, Hg...) được bài thải chủ yếu qua da, mồ hôi.

III. Dược lực học

3.1. Receptor (nơi tiếp nhận, điểm đích)

Là bất cứ thành phần nào của tế bào, kết hợp với thuốc và khởi đầu một chuỗi các hiện tượng sinh hóa để dẫn đến các tác động dược lực.

Về bản chất hóa học, receptor là các đại phân tử sinh học như acid nucleic, lipid màng tế bào nhưng hầu hết chúng có bản chất protein.

Liên kết giữa receptor với thuốc là các liên kết ion, hydro, kỵ nước, vanderwal và liên kết cộng hóa trị.

3.2. Các cách tác dụng của thuốc

- Tác dụng tại chỗ: là tác dụng xuất hiện ở ngay nơi ta cung cấp thuốc

Ví dụ: sát trùng da: diệt vi khuẩn tại chỗ

- Tác dụng phản xạ: tác dụng dược lý có được thông qua sự dẫn truyền kích thích từ nơi cung cấp thuốc đến cơ quan khác qua hệ thần kinh trung ương

Ví dụ: ngửi amoniac: kích thích tuần hoàn, hô hấp

- Tác dụng chọn lọc: là tác dụng riêng, đặc hiệu đối với 1 hoặc 1 số cơ quan

Ví dụ: digitalin (Coramin) có tác dụng ưu tiên trên tim

- Tác dụng trực tiếp và gián tiếp: tác dụng gián tiếp là hậu quả của tác dụng trực tiếp

Ví dụ: Tác dụng trực tiếp của cafein là tăng cường tuần hoàn, tác dụng gián tiếp là gây lợi tiểu

- Tác dụng chính và tác dụng phụ: tác dụng chính là mục đích cần đạt của điều trị, tác dụng phụ là tác dụng không mong muốn, có khi còn gây độc cho cơ thể. Do đó, các nhà điều chế được phẩm lúc nào cũng cố gắng hạn chế hoặc loại bỏ hoàn toàn tác dụng phụ của thuốc

Ví dụ: tác dụng chính của chloramphenicol là tiêu diệt vi khuẩn gây bệnh, tác dụng phụ là gây suy tủy, thiếu máu vô tạo.

3.3. Tương tác giữa hai dược phẩm (thuốc)

3.3.1. Hiệp lực:

Dược phẩm A gọi là hiệp lực với dược phẩm B khi A làm tăng hoạt tính của B về 3 phương diện: thu ngắn tiềm thời, tăng cường độ tác động, tăng thời gian tác động.

Ý nghĩa trong điều trị:

- Phối hợp thuốc làm tăng hoạt tính mà không làm tăng độc tính.

- Tránh hiện tượng đề kháng thuốc.

3.3.2. Đối kháng

Hai dược phẩm đối kháng nhau khi hoạt tính của một trong hai dược phẩm làm giảm hay tiêu hủy hoạt tính dược phẩm kia.

Ý nghĩa trong điều trị:

- Tránh phối hợp hai dược phẩm đối kháng dẫn đến làm giảm hiệu lực thuốc.

- Giải độc trong trường hợp ngộ độc.

IV. Những yếu tố ảnh hưởng đến tác dụng của dược phẩm

4.1. Các yếu tố bên trong cơ thể

- Tuổi tác

Ở gia súc non, hệ thống chuyển hóa và bài thải thuốc chưa hoàn chỉnh, trong khi ở gia súc già chức năng của các cơ quan trên đã bị giảm nên khi dùng thuốc cho các đối tượng trên cần phải thận trọng.

- Trọng lượng: căn cứ vào trọng lượng hoặc diện tích bề mặt cơ thể để tính liều lượng thuốc cần cấp.

-Phái tính: mức độ nhạy cảm với thuốc của thú đực và thú cái có thể khác nhau

Ví dụ: con cái nhạy cảm với thuốc ngủ, strychnin hơn con đực

- Cách dùng thuốc: liên quan đến hiện tượng quen thuốc, lệ thuộc thuốc, đề kháng thuốc

- Điều kiện dinh dưỡng: trong thức ăn, protein đặc biệt liên quan đến hiện tượng gắn kết thuốc cũng như các enzym chuyển hóa thuốc

- Tình trạng bệnh lý: đặc biệt là các bệnh về gan thận

4.2. Yếu tố ngoài cơ thể (liên quan đến thuốc)

- Cấu trúc hóa học: 1 thay đổi (dù rất nhỏ) về cấu tạo hóa học của dược phẩm cũng ảnh hưởng đến tác dụng của dược phẩm đó. Điều này mở ra các khả năng rộng lớn cho các nhà khoa học chế tạo ra các thuốc mới.

Ví dụ: PABA yếu tố sinh trưởng của vi khuẩn

Sulfonamid: thuốc chống vi khuẩn

- Tính chất vật lý: có liên quan đến

. Độ hòa tan trong nước và trong lipid để thuốc được hấp thu vào trong cơ thể

. Độ bốc hơi: đối với các loại thuốc mê bay hơi

. Dạng bào chế: bột, nước, dung dịch treo...

- Liều dùng và nồng độ

. Liều tối thiểu có tác dụng (liều ngưỡng): lượng thuốc cho vào cơ thể để bắt đầu có tác dụng

. Liều điều trị (thường cao hơn liều ngưỡng): được sử dụng lâm sàng nhằm mục đích khôi phục chức năng bình thường của cơ thể và gây rối loạn bệnh lý

. Liều gây độc (cao hơn liều điều trị): liều bắt đầu có những bệnh lý độc hại

. Liều gây chết (LD₅₀) gây chết 50% động vật thí nghiệm.

- Nhịp cung cấp thuốc: phụ thuộc vào thời gian bán hủy (T_{1/2}) của thuốc

T_{1/2} là thời gian cần thiết để nồng độ thuốc trong huyết tương giảm đi một nửa

Nhịp cung cấp thuốc (khoảng cách giữa các lần sử dụng)

. 3-4 lần / ngày nếu T_{1/2} từ vài phút - 4 giờ

. 2 lần / ngày nếu T_{1/2} từ 4 giờ - 10 giờ

. 1 lần / ngày nếu T_{1/2} từ trên 12 giờ

V. Thông tin về một loại thuốc

Một số vấn đề cần được chú ý như sau:

5.1. Tên thuốc

Một biệt dược thường có 3 tên chủ yếu sau

- Tên khoa học (chemical name): được gọi theo cấu tạo hóa học của biệt dược đó. Tên này có khi không được ghi trên nhãn thuốc.

- Tên hoạt chất (generic name): còn gọi là tên chung, được gọi theo qui định chung của quốc tế. Tên này cho ta biết hoạt tính dược lực cho nên cần phải nắm vững. Có thể tìm thấy tên hoạt chất ở mục thành phần (composition).

- Tên thương mại (brand name): còn gọi là biệt dược. Tên này thay đổi tùy theo cách đặt của từng hãng sản xuất dược phẩm. Tên này được sử dụng trên thị trường.

Ví dụ 1: Tên khoa học: ortho- acetobenzoic acid

Tên hoạt chất: Aspirin (U.S.P) hay Acetylsalicylic acid (B.P)

Tên thương mại: Aspan pH 8 (SANOFI)

Ví dụ 2: Tên khoa học: naphthacenecarboxamide

Tên hoạt chất: oxytetracyclin

Tên thương mại: Terramycin (PFIZER)

5.2. Chỉ định và chống chỉ định (indications và contraindications).

- Chỉ định: sử dụng thuốc trong trường hợp nào?, bệnh gì ?

- Chống chỉ định: không được phép sử dụng thuốc trong những trường hợp cụ thể nhằm để

phòng độc tính và các tai biến khi dùng thuốc
Ngoài ra có thể có phần thận trọng khi dùng thuốc (precaution)

5.3. *Liều lượng và đường cung cấp (Dosage và Administration)*

Liều lượng sẽ thay đổi tùy theo đường cấp thuốc, loài gia súc và mục đích sử dụng

5.4. *Dạng trình bày (Presentation)*

Liên quan đến đường cấp thuốc:

- Bột trộn vào thức ăn (Feed additive), nước uống (drinking water)
- Viên uống (tablet)
- Siro uống (syrup)
- Kem ăn (cream)
- Bột pha tiêm (powder for injection)
- Dung dịch tiêm (solution for injection)
- Dung dịch xịt (spray)...

5.5. *Bảo quản (storage)*

Qui định phương cách bảo quản nhằm tránh làm hư hỏng các hoạt chất trong biệt dược

5.6. *Hạn dùng (expiration date)*

Cho biết thời hạn tối đa có thể dùng thuốc

5.7. *Thời gian ngưng thuốc (Withholding periods)*

Trong thú y, người sử dụng thuốc cần cần chú ý đến thời gian ngưng thuốc trước khi giết mổ (đối với heo thịt, bò thịt, gà thịt...), trước khi sử dụng các sản phẩm (sữa, mật ong, trứng gà...) để đảm bảo vấn đề an toàn thực phẩm.