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; giáo viên và học sinh các trường Trung học phổ thông kỹ thuật; giáo 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, hổ, báo, voi, bồ câu, tôm, cá, ong mật,...). Vì thế không thể tuỳ 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, tuỳ theo liều lượng dùng, tuỳ 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 enzim, 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 co thắt cơ trơn) nhưng cũng có thể ở xa nơi đó (*ví dụ:* co 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 → Ach – R (thể kết hợp) → dòng Na^+ → thế năng hoạt động → Ca^{2+} giải phóng→ 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 trấn 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, Dopaninnergic, 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 H_2; còn trên Receptor H_1 lại làm co thắt phế quản, làm dãn hệ mao mạch.

Các họ Receptor (Super family)

Đặc điểm	Ionotrop (tạo các kênh ion)	Liên kết G – Protein	Liên kết enzim	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	– $AchR_n$ – $GABA_A$	– $AchR_m$ – 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 β có tác dụng chọn lọc lên cơ tim.

Theo quan điểm mới nhất, người ta không coi các enzim hoà tan (như Acetylcholinesterase, Momoaminoxydase) là các Receptor; vì thuốc gắn với các enzim 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,...

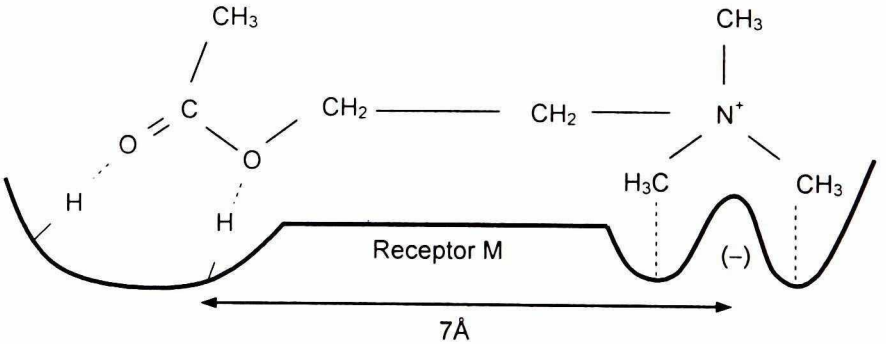
3. SỰ HÌNH THÀNH LIÊN KẾT THUỐC – RECEPTOR

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 α hoặc với Receptor β. Khi gắn với α – Receptor làm dãn hệ mao quản ngoại biên, vì vậy da sẽ ửng hồng lên. Khi gắn với Receptor β 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_2 – CH_2 – liên kết phân tử, còn gọi liên kết Van – Der – Waals.
* 2 gốc CH_3 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 Na^+, K^+, Cl^-, các Receptor đặc hiệu (specifikus) cũng mở lối cho các ion 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 enzim 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 Ca^{2+} có vai trò quan trọng trong pha thứ hai này.

Ví dụ: Kalmodulin kích hoạt các enzim 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.

Các lý thuyết về Receptor đã cho chúng ta sự giải thích thoả đáng về cơ chế tác dụng của thuốc. Đồng thời là cơ sở khoa học để định hướng nghiên cứu Dược học hiện đại.

5. MỐI QUAN HỆ GIỮA LIỀU LƯỢNG VÀ ĐÁP ỨNG CỦA CƠ THỂ VỚI THUỐC

Liên kết thuốc – Receptor là liên kết thuận nghịch (có hồi phục).

Trên đường biểu diễn ở đồ thị (hình 2) cho thấy:

Trục tung là mức độ đáp ứng của cơ thể (%), trục hoành là Logarit của liều lượng. Đường cong Hyperbol thể hiện mối tương quan giữa liều lượng thuốc và đáp ứng. Logarit của liều lượng càng tăng, đáp ứng càng tăng. Tới một thời điểm nhất định, liều lượng có tăng thêm nữa, đáp ứng cũng không tăng. Lúc ấy ta có đáp ứng tối đa. Có nghĩa là, số lượng Receptor đã được huy động hết để gắn với thuốc. Có thể thiết lập phương trình:

$$T + R \underset{K_2}{\overset{K_1}{\rightleftarrows}} T.R \rightarrow \text{Tác dụng}$$

T = Thuốc.

R = Receptor.

K_1 là hằng số tốc độ phản ứng liên kết T – R.

K_2 là hằng số tốc độ phản ứng phân ly của T.R.

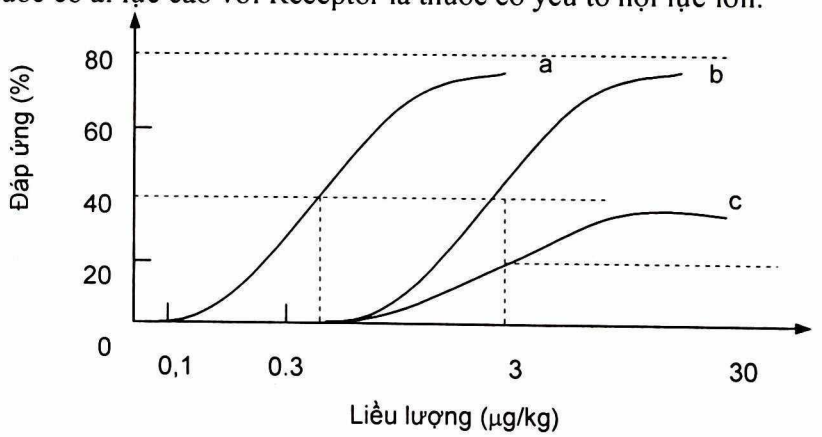
Khi $K_1 = K_2$ ta có phản ứng cân bằng. Ta có phương trình nồng độ của mỗi yếu tố như sau:

$$K_1[T][R] = K_2[T.R]$$

$$\frac{K_2}{K_1} = K_a = \frac{[T][R]}{[T.R]}$$

K_a là hằng số phân ly, nó thể hiện ái lực của thuốc với Receptor. Thuốc có ái lực với Receptor càng lớn, cường độ tác dụng (tức hiệu lực) càng mạnh.

Thuốc có ái lực cao với Receptor là thuốc có yếu tố nội lực lớn.



Hình 2. Các đường cong đáp ứng liều lượng – tác dụng của 3 thuốc chủ vận (a, b, c)

Đường cong đáp ứng liều lượng của 3 thuốc (chất chủ vận) a, b,c:
- Thuốc a có ái lực với Receptor hơn thuốc b.
- Thuốc b có ái lực hơn thuốc c.

5.1. Các loại liều lượng của thuốc

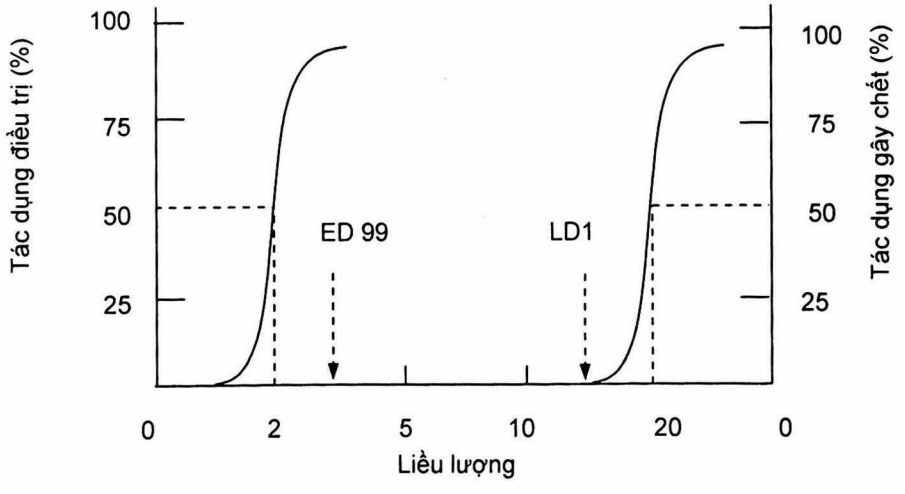
- Liều tác dụng: ED (Effectiv dosis).
- Liều tác dụng 50%: ED_{50}; liều tác dụng 99%: ED_{99}.
- Liều chết: LD (Lethalis dosis).
- Liều chết 50%: LD_{50}; liều chết 1%: LD_1.
- Chỉ số điều trị TI (Terapia index) là tỷ lệ giữa LD_{50} và ED_{50}:

$$TI = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}.$$

- Phạm vi điều trị: là tỷ lệ giữa LD_1 và ED_{99}. Tỷ lệ này còn gọi là chỉ số an toàn (CSAT):

$$CSAT = \frac{LD_1}{ED_{99}}$$

- Liều gây tác dụng phụ (không mong muốn): TDP.
- Liều TDP_{50} là liều gây tác dụng phụ ở 50% động vật.
- Chỉ số bảo vệ là tỷ lệ giữa TDP_{50} và ED_{50}, chỉ số này giúp ta tham khảo thêm về độ an toàn của thuốc.



Hình 3. Các đường cong thể hiện quan hệ liều lượng – đáp ứng của liều điều trị và liều gây chết

5.2. Tác dụng đặc hiệu và tác dụng chọn lọc

- Tác dụng đặc hiệu của thuốc là khi thuốc chỉ gắn với một loại Receptor (*ví dụ:* Atropin); còn các dẫn xuất Phenothiazin trấn tĩnh, không phải đặc hiệu vì nó có thể gắn với nhiều loại Receptor (như Receptor của hệ Dopaminerg, Adrenerg, Cholinerg).

– Tác dụng chọn lọc là sự thể hiện tác dụng của thuốc đến một cơ quan nào đó của cơ thể. Trong thực tế, ít có thuốc chỉ tác dụng đến một cơ quan mà hầu hết tác dụng đến nhiều cơ quan cùng một lúc.

Do vậy, thuốc thường có tác dụng chính và có cả tác dụng phụ. Trên quan điểm về Receptor, chúng ta phân biệt 3 loại tác dụng phụ:

+ Tác dụng phụ thể hiện trên cùng một Receptor và phụ thuộc vào liều lượng dùng. *Ví dụ:* Heparin dùng liều thấp chống đông máu, quá liều sẽ gây chảy máu.

+ Thuốc tác dụng đặc hiệu lên cùng một loại Receptor nhưng các Receptor này định vị trên nhiều khí quan khác nhau, nên tạo ra nhiều tác dụng phụ khác nhau. *Ví dụ:* Atropin liều cao, vừa tác dụng lên Receptor M ở ngoại biên; đồng thời lúc này nó xâm nhập được vào tổ chức thần kinh trung ương, nên tác dụng lên Receptor M ở đây gây triệu chứng co giật (do ngăn cản sự truyền dẫn thần kinh). Các thuốc tê cũng là một ví dụ tương tự.

+ Tác dụng phụ xảy ra là do thuốc thực hiện trên những Receptor, khác với Receptor thể hiện tác dụng chính.

5.3. Tác dụng đối kháng của thuốc

5.3.1. Chất chủ vận (Agonist)

Là những chất sau khi liên kết với Receptor, nó khởi động những hoạt động nào đó của tế bào, phát huy hoạt tính.

Các chất chủ vận nếu dùng lâu dài, phải chú ý đến sự suy giảm mẫn cảm của Receptor (down regulation).

5.3.2. Chất đối kháng (Antagonist)

Là những chất có ái lực mạnh với Receptor nhưng lại không thể hiện được tác dụng dược lý.

Tuy nhiên, theo quan điểm điều trị, các chất đối kháng có thể làm tăng tác dụng phụ không mong muốn của thuốc, thậm chí làm đảo lộn tác dụng của chất chủ vận.

5.3.3. Tác dụng đối kháng của thuốc

Khi một thuốc có tác dụng làm giảm hoặc loại trừ hẳn tác dụng của một thuốc khác, ta gọi đó là hiện tượng đối kháng. Đã quan sát thấy có nhiều loại hình đối kháng. Đó là đối kháng hoá học, đối kháng dược động học và đối kháng dược lực học. Ở đây chỉ bàn về đối kháng dược lực học – đối kháng có cơ chế tham gia của các Receptor. Có các dạng:

– Đối kháng cạnh tranh có hồi phục:

Thuốc chủ vận và thuốc đối lập đều có thể gắn (liên kết) chung với một Receptor và liên kết này có thể phân ly trở lại (hồi phục). Khi tăng liều lượng chất chủ vận lên, sẽ làm chất đối kháng phân ly khỏi Receptor và nếu sử dụng nồng độ thích hợp, sự tách này (phân ly) sẽ đạt được tối đa.

Đường cong đáp ứng liều lượng lúc này lại hướng về bên phải đồ thị.

– Đối kháng cạnh tranh không hồi phục:

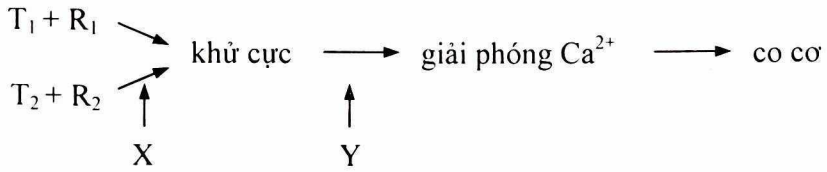
Khi 2 thuốc chủ vận và đối kháng cùng tác động lên Receptor với mức độ như nhau, nhưng hằng số phân ly của chất đối kháng rất thấp, mặc dù nồng độ chất chủ vận có tăng cao thêm cũng không làm cho chất đối kháng tách khỏi Receptor. Kết quả là tác dụng của chất chủ vận bị giảm, thậm chí không có.

Đường cong đáp ứng liều lượng là một đường thẳng.

– Đối kháng không cạnh tranh:

Chất đối kháng không gắn lên Receptor khởi động mà tác động lên 1 khâu nào đó của quá trình sinh hoá diễn ra bởi phức hợp thuốc – Receptor.

Phương trình:



Hai thuốc T_1 và T_2 tác dụng lên 2 Receptor R_1 và R_2 khác nhau, nhưng đều có tác dụng khử cực, giải phóng ion Ca^{2+}, làm co cơ trơn. Chất đối kháng X tác dụng lên Receptor R_2, ngăn trở tác dụng của thuốc T_2, không tác dụng ảnh hưởng gì đến thuốc T_1. Còn chất đối kháng Y ức chế giải phóng Ca^{2+} ngoài màng tế bào. Do đó nó đối kháng với cả thuốc T_1 và thuốc T_2.

Tác dụng đối kháng kiểu này ta gặp ở diazoxyd với tác dụng dãn cơ.

– Đối kháng chức năng sinh lý:

Đó là trường hợp 2 thuốc tác động lên 2 Receptor khác xa nhau nhưng đưa tới tác dụng đối kháng thể hiện trên một cơ quan. *Ví dụ:* Pilocarpin (trên Receptor M) làm co cơ vòng mắt, gây co đồng tử. Adrenalin (trên Receptor α) làm co cơ tia, gây dãn đồng tử mắt.

C. DƯỢC ĐỘNG HỌC (Pharmacokinetica)

1. KHÁI QUÁT VỀ DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sự hình thành nên tác dụng của thuốc là do sự có mặt của thuốc, với nồng độ thích hợp, tại nơi tác dụng, trên các điểm tác dụng.

Khi nồng độ thuốc quá cao, đưa tới ngộ độc thuốc. Ở nồng độ hợp lý, ta có tác dụng mong muốn. Tác dụng này sẽ duy trì cho đến khi nồng độ của thuốc không giảm thấp hơn nồng độ tới hạn trong "pha sinh học" (Biophase). Cũng có một vài ngoại lệ. Đó là khi thuốc gắn vào và làm thay đổi không hồi phục, trên một điểm nào đó của chuỗi quá trình đáp ứng dược lý. *Ví dụ:* các thuốc chống viêm phi Steroid.

Các dạng thuốc điều trị cục bộ (viêm da, viêm vú, viêm mũi, mắt,...) ở dạng thuốc nhỏ mắt, nhỏ tai, thuốc mỡ bôi, thuốc bơm xịt vào bầu vú,... cần chứa các thuốc ở nồng độ cần thiết tại chỗ, không cần hấp thu cho toàn thân.

Các thuốc sử dụng cho toàn thân, phải lựa chọn phương pháp cấp thuốc thích hợp để thuốc từ đó vào máu và đi đến các tổ chức đích (mô đích, tế bào đích), tức là đến vị trí tác dụng.

Có 4 quá trình thể hiện số phận của thuốc trong cơ thể. Đó là hấp thu, phân bố, biến đổi, thải trừ.

Bốn quá trình này cũng thể hiện dược động học của thuốc. Hai quá trình *hấp thu* và *phân bố*, làm nồng độ thuốc tăng dần lên đến nồng độ đỉnh. Hai quá trình *biến đổi* và *thải trừ* làm giảm nồng độ thuốc tự do ở vị trí tác dụng.

Trong quá trình phân bố của thuốc, có dạng tích lũy thuốc tại những cơ quan thích hợp, thường là các mô mỡ, Protein huyết tương. Nó có ý nghĩa dự trữ thuốc,

kéo dài tác dụng của thuốc và có ý nghĩa giảm độc lực của thuốc. Trong thú y, thuốc chống ký sinh trùng đường máu (đơn bào) có ý nghĩa phòng bệnh, kéo dài tác dụng của thuốc rất được quan tâm.

Ví dụ: Naganin, do gắn lâu dài (3 – 4 tháng) với Protein huyết tương nên có tác dụng dự phòng bệnh tiên mao trùng.

Khi thuốc được hấp thu, phân bố hay thải trừ, đều phải đi qua các màng sinh học.

2. SỰ VẬN CHUYỂN THUỐC QUA MÀNG SINH HỌC

2.1. Cấu tạo màng sinh học

Màng bào tương, bản chất là Lipoprotein, có 2 lớp: lớp trong và lớp ngoài. Mỗi lớp là những Phospholipid xếp thành một hàng, với các cực kỵ nước quay ra phía ngoài, cực kỵ Lipid ở phía trong. Protein bao bọc lấy các lớp Phospholipid này ở dạng liên tục hoặc dạng khảm. Trên mặt màng có những lỗ thông từ phía này sang phía kia của màng. Tại các lỗ có các ion "canh giữ".

Màng dày chừng 7Å. Các chất hữu cơ và vô cơ (trong đó có thuốc) có phân tử lượng 150 – 400 đi qua được.

2.2. Vận chuyển thuốc qua màng sinh học

2.2.1. Khuếch tán thụ động

Các điều kiện chi phối sự khuếch tán thuốc qua màng sinh học:

– Kích thước phân tử của thuốc: phân tử càng nhỏ, càng dễ qua.

– Độ dày của màng sinh học: lượng thuốc khuếch tán, tốc độ khuếch tán tỷ lệ nghịch với độ dày của màng.

– Diện tích của màng: diện tích càng lớn, thuốc khuếch tán càng thuận tiện.

– Nồng độ thuốc trên bề mặt của màng: nồng độ càng cao, khuếch tán càng mạnh.

Đặc biệt có một số điều kiện (yếu tố) quyết định sự khuếch tán là:

– Độ hoà tan của thuốc: thuốc càng hoà tan tốt, càng khuếch tán qua màng tốt. Sự hoà tan này liên quan đến độ (tỷ lệ) phân chia thuốc Lipid/nước.

Thuốc càng có tính cân bằng giữa độ tan trong nước và độ tan trong Lipid, nghĩa là vừa rất tan trong Lipid lại vừa rất tan trong nước sẽ có hằng số thấm cao, sẽ được khuếch tán qua màng tốt nhất. Nếu chỉ tan trong Lipid, hoặc chỉ tan trong nước; hoặc không tan trong cả 2 (Lipid và nước) sẽ không qua được màng dưới hình thức khuếch tán thụ động.

– Độ phân ly (ion hoá) của thuốc. Thuốc dạng ion hoá, không khuếch tán qua màng. Chỉ những phần thuốc dạng tự do mới qua được màng.

Các thuốc acid yếu hay bazơ yếu có độ khuếch tán phụ thuộc vào hằng số phân ly (pK_a) của thuốc và vào pH của môi trường.

Dựa theo phương trình Handerson – Hasselbach ta có thể tính:

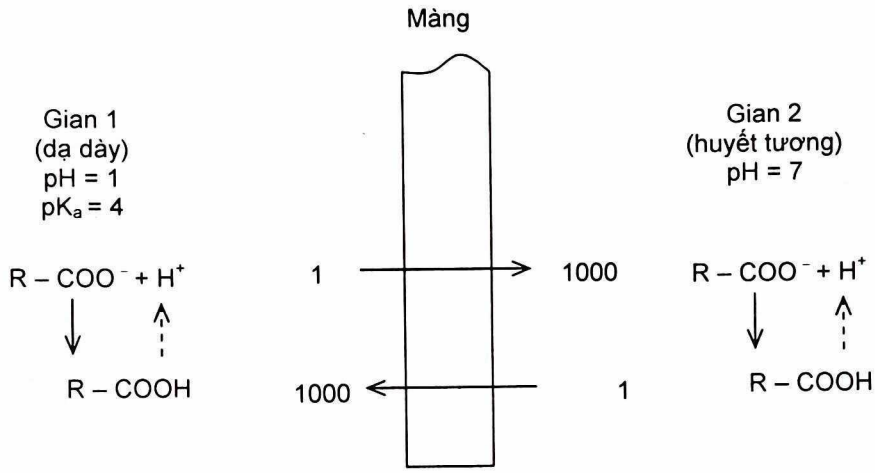
+ Với 1 acid:

$$pK_a = pH + \lg\frac{\text{Nồng độ phân tử}}{\text{Nồng độ ion}}$$

+ Với 1 base:

$$pKa = pH + lg\frac{\text{Nồng độ ion}}{\text{Nồng độ phân tử}}$$

Ví dụ: qua thực nghiệm và tính toán lý thuyết với một thuốc có tính acid, có $pK_a = 4$. Khi uống vào dạ dày (gian 1) có pH = 1 và phía huyết tương (gian 2) có pH = 7, ta có sơ đồ sau:



Như vậy, ở gian 1, thuốc ở dạng tự do gấp 1000 lần thuốc ở dạng ion hoá. Nên thuốc có tính acid ở gian dạ dày sẽ được khuếch tán qua màng vào huyết tương (chỉ thuốc dạng tự do mới được hấp thu). Với một thuốc base, theo cách tính trên, tại gian 1 (dạ dày) có pH acid; nên thuốc sẽ ion hoá mạnh. Dạng ion hoá gấp 1000 lần dạng tự do, do đó không hấp thu ở dạ dày.

Mỗi thuốc có pK_a khác nhau và ở pH môi trường khác nhau sẽ có mức độ ion hoá khác nhau.

Ví dụ 1: Bacbital là một thuốc acid, có $pK_a = 7,5$.
Khi pH = 8,5 sẽ có 91% bị ion hoá.
Khi pH = 7,5 sẽ có 50% bị ion hoá.
Khi pH = 6,5 sẽ có 9% bị ion hoá.

Ví dụ 2: Quinin là một thuốc base. Có $pK_a = 8,4$.
Khi pH = 7,4 sẽ có 91% bị ion hoá.
Khi pH = 8,4 sẽ có 50% bị ion hoá.
Khi pH = 9,4 sẽ có 9% bị ion hoá.

2.2.2. Phương thức lọc

Trên màng sinh học có những lỗ, thông từ bên này sang bên kia màng, tạo thành những vi ống.

Kích thước đường kính các vi ống khác nhau, tuỳ loại màng: ở mao mạch tiểu cầu thận có kích thước lớn nhất, ở cơ có kích thước nhỏ hơn; ở tổ chức thần kinh có kích thước bé hơn nữa.

Các thuốc không tan trong Lipid nhưng tan trong nước, có phân tử lượng thấp (< 200), sẽ được đi qua vi ống nhờ vào áp lực thuỷ tĩnh ở đây (áp lực lọc). Kết quả

lọc mạnh hay yếu còn phụ thuộc vào đường kính vi ống, số lượng vi ống, điện hoá hoặc áp lực thẩm thấu ở 2 bên màng sinh học.

2.2.3. Vận chuyển tích cực

Còn gọi là vận chuyển chủ động, nhờ các chất vận chuyển (Carrier) nằm ở màng sinh học.

Các chất này phải có kích thước tương hợp, có ái lực cao với thuốc. Thông qua việc tạo phức hợp với thuốc sẽ chuyên chở thuốc từ bên này sang bên kia màng, tách thuốc ra và quay lại bến cũ, để tiếp tục công việc như trước. Người ta ví các chất vận chuyển như những con đò ngang chở khách qua sông.

Điều kiện và đặc tính hoạt động của hệ vận chuyển tích cực là:

– Tính đặc hiệu: chỉ những Carrier có cấu trúc đặc hiệu, tương thích với thuốc, mới tạo thành phức và mới chuyên chở được thuốc.

– Tính bão hoà: số Carrier là có hạn nên chỉ vận chuyển được một số lượng nhất định nào đó của thuốc ở màng. Vượt quá số đó là quá tải, bão hoà.

– Tính cạnh tranh: các thuốc có cấu trúc hoá học, có kích thước phân tử tương tự nhau, có thể tranh chấp với nhau ở vị trí vận chuyển.

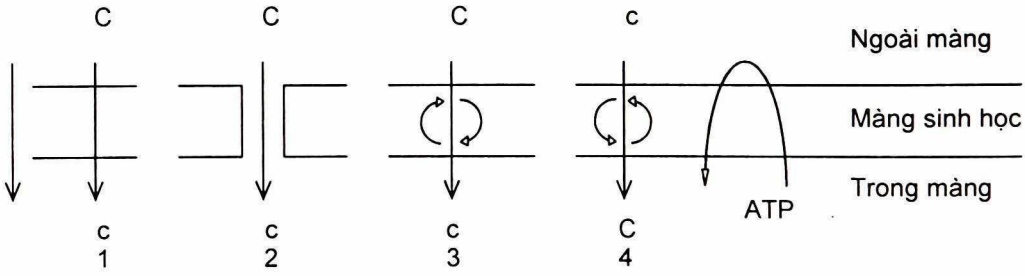
– Tính bị ức chế: một số chất ức chế được Carrier làm ngưng trệ quá trình chuyên chở của Carrier với thuốc. *Ví dụ:* Actinomycin D, Puromycin,...

Các dạng vận chuyển tích cực:

– Vận chuyển thuận với Gradient nồng độ và Gradient điện hoá. Cách vận chuyển này không đòi hỏi năng lượng. *Ví dụ:* vận chuyển Glucose từ dịch ngoài tế bào vào trong tế bào.

– Vận chuyển nghịch với Gradient nồng độ và Gradient điện hoá. Dạng vận chuyển này cần năng lượng, do ATP cung cấp.

Mô hình vận chuyển thuốc:



3. QUÁ TRÌNH HẤP THU THUỐC Ở VẬT NUÔI

Thuốc muốn được hấp thu, trước hết phải được giải phóng và hoà tan từ dạng thuốc đã sử dụng. Những đặc điểm lý – hoá của hoạt chất và dung môi, những đặc điểm vị trí cho thuốc (pH, thành phần ion,...) cùng đồng thời tác động lên quá trình hấp thu thuốc. Khi thuốc được làm hoà tan và gắn lên bề mặt da hoặc niêm mạc, đó là hiện tượng hút bám (Absorpcio). Khi thuốc thấm xuống các tầng sâu hơn của da (nhưng chưa đi vào tuần hoàn), đó là hiện tượng thấm qua (Penetracio).

Quá trình hấp thu (Absorpcio) là quá trình thuốc xâm nhập vào dòng máu. Trừ tiêm tĩnh mạch ra, pha đầu tiên của di chuyển thuốc là sự hấp thu. Có nhiều yếu tố

ảnh hưởng đến tốc độ và mức độ hấp thu. Đó là: quy luật chuyển vận qua màng, các đặc điểm lý hoá của thuốc (như: dạng thuốc, độ to nhỏ của các tiểu phần thuốc, sự tách khỏi tá dược, độ hoà tan,...), phương pháp sử dụng và đặc điểm tuần hoàn máu ở tổ chức (Perfusis) nơi cho thuốc.

Sự hấp thu thuốc còn phụ thuộc vào đặc điểm của các loài vật nuôi (nhất là phương pháp cho uống), vào tuổi và vào trạng thái sức khỏe của con vật.

3.1. Hấp thu thuốc trong đường tiêu hoá

Với vật nuôi, sự hấp thu thuốc ở khoang miệng và thực quản, không có ý nghĩa.

– *Ở dạ dày:* dạ cỏ của đại gia súc (trâu, bò) có dung tích lớn, chất chứa trong dạ dày hàng trăm lít, có tác dụng pha loãng thuốc, làm hạn chế hấp thu thuốc. Với loài nhai lại, chỉ cho uống thuốc trong những trường hợp cần thiết như: thuốc bảo vệ gan, thuốc tẩy. Với dạ dày đơn và dạ múi khế ở loài nhai lại: các chất hoà tan trong Lipid và là acid yếu được hấp thu ở đây. Các acid yếu sẽ ít ion hoá ở môi trường acid dạ dày nên nó sẽ được hấp thu tốt vào máu. Phía bên huyết tương có pH kiềm yếu nên thuốc đã hấp thu vào đây sẽ ion hoá nhiều và không đổ trở lại khoang dạ dày. Như vậy, nồng độ thuốc trong máu cao gấp nhiều lần nồng độ của nó ở dạ dày.

Ta cũng cần nhớ rằng: với các thuốc kiềm yếu (như các kháng sinh Macrolid, các Alcaloid) khi tiêm tĩnh mạch hay tiêm bắp, thuốc từ máu sẽ đổ vào khoang dạ dày. Ở dạ dày, các thuốc này sẽ ion hoá nhiều và tạo nên nồng độ cao (dạng ion hoá); sau đó đi xuống ruột, ở ruột có pH kiềm nên các thuốc trở lại dạng tự do nguyên bản và được hấp thu mạnh. Đây là chu trình dạ dày – ruột của các thuốc kiềm yếu.

– *Ở ruột non:* có diện tích bề mặt lớn, tuần hoàn máu cục bộ ở đây (Perfusion) mạnh hơn ở dạ dày. Điều này khiến cho sự hấp thu thuốc thuận lợi rất nhiều. Thuốc được hấp thu chủ yếu ở đây. Tuy nhiên, chỉ những thuốc kiềm yếu mới được hấp thu tốt; còn các thuốc acid yếu sẽ bị ion hoá nên không hấp thu ở đây.

– *Ở ruột già:* niêm mạc ruột già có cả 2 khả năng: hấp thu và thải trừ thuốc. Nhưng khả năng hấp thu thuốc ở đây rất quan trọng vì thuốc vào vòng tuần hoàn không phải qua gan, nồng độ không bị giảm (vì bị phân huỷ ngay từ vòng đầu ở gan) có thể thụt hoặc viên đặt.

Khi cho uống thuốc, ở các loài vật nuôi khác nhau có sự hấp thu rất khác nhau.

Ví dụ: cho uống Na – Salicilat dạng viên nang Gelatin, ở dê hấp thu rất ít, còn ở chó và lợn hấp thu rất tốt.

Một yếu tố quan trọng nữa ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc là mức độ hấp thu và nồng độ thuốc trong máu phụ thuộc vào độ lớn của liều lượng.

Với phương pháp cho uống, po, thành phần thức ăn, thời gian cho ăn có ảnh hưởng lớn đến thuốc và hấp thu của nó.

Một số thuốc nhất định, không được cho uống, vì bị phân huỷ ở đường tiêu hoá như Adrenalin, Benzylpenicillin.

Các thuốc nhóm Macrolid hấp thu không đầy đủ (rất ít). Ampicillin cũng hấp thu không tốt ở đường tiêu hoá của ngựa. Do thuốc từ ruột non qua tĩnh mạch cửa, vào gan, tại đây một số thuốc bị phân huỷ rất nhanh nên không còn tác dụng (Curare) hoặc tác dụng không đầy đủ (Phenitoin ở chó). Đây là "cửa ải" vô hiệu hoá đầu tiên của cơ thể đối với thuốc (first pass effect).

Tại các cơ sở chăn nuôi quy mô lớn, thường cho thuốc bằng cách phối trộn trong thức ăn hoặc pha nước cho uống hàng loạt, đã dẫn đến tình trạng lượng thuốc mà vật nuôi thu nhận không đồng đều, khác biệt nhau. Sự tiếp nhận thuốc khi uống, nhất là thuốc dạng viên nén, dạng Bolus, nhiều khi không đảm bảo vì gia súc sợ hãi, giãy giụa, nhè đẩy thuốc ra ngoài.

Khi con vật bị sốt, sẽ chán ăn, ăn ít, cá biệt bỏ ăn, dạ dày rỗng hoặc không nhu động, sự di chuyển thuốc xuống ruột không có, làm giảm hấp thu, giá trị sinh học của thuốc sẽ không đạt được. Tất cả các thuốc, khi cho uống, bao giờ cũng hấp thu chậm hơn tiêm bắp. Như vậy, tác dụng thuốc đến chậm và hiệu lực bị giảm thiểu, tức là làm giảm sinh khả dụng của thuốc (Bioavailability – F).

Sinh khả dụng (Bioavailability, viết tắt là F):

Sinh khả dụng (F) là tỷ lệ (%) lượng thuốc vào được vòng tuần hoàn ở dạng còn hoạt tính so với liều đã dùng (D_0).

Nếu thuốc được tiêm tĩnh mạch, iv, thì F = 1. Khi thuốc được đưa bằng các đường khác, F luôn < 1 (vì bị hao tốn khi đi từ nơi cho thuốc vào máu, hoặc bị mất một phần hoạt tính khi đi qua gan).

Có 2 chỉ số về sinh khả dụng: sinh khả dụng tuyệt đối và sinh khả dụng tương đối:

+ Sinh khả dụng tuyệt đối: là tỷ lệ giữa sinh khả dụng của cùng một thuốc đưa qua đường uống, po, so với đưa qua đường tĩnh mạch.

+ Sinh khả dụng tương đối: là tỷ lệ so sánh giữa 2 giá trị sinh khả dụng của cùng một thuốc nhưng khác nhau về dạng bào chế và cùng được đưa qua đường uống.

3.2. Hấp thu thuốc ngoài đường tiêu hoá

Khi cho thuốc qua đường tiêu hoá, không đảm bảo hiệu lực đầy đủ hoặc ít. Khi cần có tác dụng nhanh, ta phải chọn cách cho thuốc ngoài đường tiêu hoá. Đó là các phương pháp tiêm dưới da, Sc, tiêm bắp, im, tiêm tĩnh mạch, iv, tiêm vào xoang bụng (ip = intraperitonealis). Tiêm vào bao khớp (intrarticularis), bơm thuốc vào bầu vú (intramamalis hoặc intracysternalis), bơm vào âm đạo (intravaginalis), bơm vào tử cung (intrauterinalis), đưa thuốc vào đường hô hấp (inhalacio), tiêm vào sụn xương (intraossealis).

Còn có các đường đưa thuốc khác; chủ yếu là điều trị cục bộ: bôi, đắp,... thuốc lên da, niêm mạc (đôi khi có tác dụng toàn thân).

3.2.1. Tiêm

Thông dụng nhất trong thú y là tiêm dưới da, tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch.

Tiêm dưới da (subcuta = Sc) và tiêm bắp (intramuscularis = im) có sinh khả dụng thấp hơn tiêm tĩnh mạch. Các công nghệ chế tạo (cùng một loại hoạt chất) ở các xí nghiệp khác nhau cũng ảnh hưởng rõ rệt đến hấp thu của thuốc.

Khi tiêm dưới da, Sc, thuốc hấp thu đều đặn và chậm hơn so với tiêm bắp (có ngoại lệ là phenillbutazon, clordiazepoxyd). Thuốc có pH < 3 và > 8 sẽ kích thích tổ chức, gây đau buốt, không sử dụng tiêm dưới da.

Khi tiêm bắp có thể sử dụng các thuốc dạng dung dịch, hỗn dịch, hấp thu đều đặn và nhanh. Các thuốc gây kích thích mạnh hoặc kết tủa ở nơi tiêm sẽ ảnh hưởng xấu đến hấp thu.

3.2.2. Hấp thu thuốc trong sử dụng điều trị cục bộ

Từ niêm mạc mũi, tử cung, từ các màng là tổ chức liên kết, thuốc cũng được hấp thu, thậm chí có thể dẫn đến tác dụng toàn thân (Cocain, apomorphin).

Từ bề mặt da, các thuốc hoà tan trong nước không hấp thu, nhưng các thuốc hoà tan trong Lipoid lại hấp thu tốt.

Các tuyến nhờn, tuyến mồ hôi có nhiều ở một số loài vật (bò) sẽ giúp hấp thu tốt thuốc ở đây.

Trong thú y, để điều trị các bệnh ngoài da, để diệt ngoại ký sinh trùng cho những đàn đông, người ta sử dụng phương pháp cho thuốc hàng loạt: Spot – on, pour – on (thực chất là dạng xoa, chà sát bằng thiết bị, máy móc).

3.2.3. Hấp thu thuốc ở đường hô hấp

Từ phổi, các thuốc dạng hơi, dạng phun sương, dạng bột siêu mịn cũng được hấp thu. Diện tích bề mặt ở đây lớn, tuần hoàn dày đặc nên thuốc hấp thu nhanh. Tỷ lệ phân chia của thuốc giữa máu/ không khí, ảnh hưởng rõ rệt đến hấp thu ở phổi. Với các tiểu phần (bột mịn) của dạng thuốc rắn có thể được thực bào ở đây.

4. QUÁ TRÌNH PHÂN BỐ THUỐC TRONG CƠ THỂ (Distribucio)

Quá trình thuốc từ máu tuần hoàn đi vào các tổ chức khí quan của cơ thể, được gọi là phân bố thuốc.

Nồng độ thuốc đạt được trong các tổ chức khí quan phụ thuộc vào: khả năng đi qua các mao mạch và khuếch tán qua các màng của tế bào. Chặng đường thuốc đi qua các mao mạch để vào dịch ngoại tế bào nhanh hơn chặng đường từ dịch ngoại tế bào khuếch tán qua màng để vào trong tế bào.

Động học của sự phân bố thuốc phụ thuộc vào liều lượng, phương pháp cho thuốc, vào tuần hoàn máu ở tổ chức khí quan, vào độ hoà tan trong Lipid, vào hằng số pK_a, vào khả năng gắn giữa thuốc và Protein huyết tương, giữa thuốc và các tiểu phần sinh học bên trong tế bào.

Các thuốc có phân tử lớn (Dextran) tồn tại lâu trong khu vực ngoại bào. Các thuốc có liên kết mạnh với Protein huyết tương, sẽ chỉ giải phóng (tái phân ly) chậm chạp, với một lượng ít thuốc trở lại dạng tự do ở trong máu. Điều này làm giảm tác dụng của thuốc đã cho; nhưng làm tăng tính dự trữ của thuốc đó.

Khi thuốc gắn với Protein huyết tương, nhất là các thuốc có phạm vi điều trị hẹp, có thể dẫn đến những tương tác thuốc.

Các tổ chức có máu đi qua nhiều (như gan, thận, phổi) sẽ có nồng độ thuốc cao hơn các tổ chức khí quan khác

Thuốc cũng được phân bố trong các khu vực nhiều nước (như huyết tương, các dịch xoang,...). Tỷ lệ nước của cơ thể các loài vật khác nhau, các lứa tuổi khác nhau, là rất khác nhau. Điều này giúp giải thích về sự phân bố thuốc về tác dụng của thuốc, có liên quan đến yếu tố loài và giống vật nuôi, đến mức độ trưởng thành (non, già) của vật nuôi.

Các tầng biểu mô có vai trò kiểm soát dịch ngoại bào và dịch xoang. Dịch xoang ta gặp ở não tuỷ, khớp, các ổ ngực, ổ bụng,... nó là những thành tố trong hệ thống chuyển vận nước của cơ thể.

Sự khác nhau về độ pH ở 2 bên lớp biểu mô, có vai trò quyết định đến sự phân bố của thuốc trong các dịch xoang này, nhất là khi lượng dịch xoang nhiều.

Cần chú ý đến một số hàng rào như hàng rào máu – não; hàng rào máu – nhau thai. Thuốc muốn vượt qua các hàng rào này để vào mô não hoặc vào bào thai, phải vượt qua các tầng biểu mô có tác dụng ngăn cản thuốc. Thuốc phải có đủ nồng độ thích hợp và thời gian dài cần thiết mới khuếch tán (chủ động hoặc thụ động tuỳ loại thuốc) qua được các tầng biểu mô ngăn cản.

Các thuốc có tính kiềm, hoà tan trong Lipid, sẽ khuếch tán tốt hơn từ máu (pH = 7,4) vào sữa (pH = 6,5 – 6,8).

Nhau thai và nhau mẹ có tác dụng hạn chế, ngăn cản các thuốc ion hoá, nhưng các thuốc tan trong chất béo thì đi qua được.

Chỉ các thuốc có hệ số phân tán Lipid/nước rất cao mới có thể vượt qua hàng rào máu – não.

Sau lần phân bố "sơ cấp", các thuốc có thể "phân bố lại", đi đến các tổ chức khác mà thuốc có ái lực với nó hơn.

Trong tổ chức mỡ, các thuốc hoà tan tốt trong Lipid (Thiobarbiturat) sẽ được tích lũy nhiều ở đây.

Các thuốc liên kết tạo phức với Canxi (Tetracyclin) sẽ lắng đọng trong xương, răng.

Digitalis gắn với các tế bào cơ tim, các kháng sinh Aminozid gắn với vùng vỏ thận.

Để kiểm tra sự phân bố tỉ mỉ, chính xác của thuốc trong cơ thể, người ta ứng dụng kỹ thuật đồng vị phóng xạ. Tuy nhiên, việc ứng dụng kỹ thuật này không phải ở mọi nơi, mọi lúc đều thuận tiện.

Bằng tính toán và thực nghiệm, người ta đưa ra khái niệm "thể tích phân bố" (V_d) để kiểm tra mức độ phân bố của thuốc. Đây là một thể tích tưởng tượng nên còn gọi là thể tích phân bố biểu kiến. Nó biểu thị một thể tích cần phải có để toàn bộ lượng thuốc được đưa vào cơ thể phân bố ở nồng độ bằng nồng độ trong huyết tương.

Thể tích phân bố V_d được tính như sau:

$$V_d = \frac{\text{Tổng lượng thuốc đưa vào cơ thể (D)}}{\text{Nồng độ thuốc trong huyết tương } (C_p)}$$

Đơn vị của V_d là L hoặc L/kg.

Từ thể tích phân bố (thường được tính trước cho trước) ta có thể tính được liều lượng thuốc cần đưa để đạt được nồng độ C_p nào đó.

$$D = \frac{V_d \times C_p}{F}$$

D là liều thuốc cần đưa (g, mg, µg).

F là sinh khả dụng của thuốc (%).

C_p nồng độ thuốc trong huyết tương (g/l, mg/ml).

Ví dụ: Thể tích phân bố của thuốc A là 8l/kg. Tính liều của A cần đưa theo đường tĩnh mạch để đạt được liều điều trị trong máu là 2µg/lít.

Giải: Do thuốc đưa theo đường tĩnh mạch nên sinh khả dụng của thuốc bằng 1.

Ta có:

$$D = \frac{8l/kg \times 2\mu g/l}{1} = 16\mu g/kg$$

5. SỰ BIẾN ĐỔI (CHUYỂN HOÁ) CỦA THUỐC TRONG CƠ THỂ VẬT NUÔI

Có những thuốc sau khi đưa vào cơ thể, không chuyển hoá mà thải trừ nguyên dạng ra khỏi cơ thể. *Ví dụ:* Saccarin, Bromid.

Có thuốc sau khi chuyển hoá, lại trở thành chất có độc tính cao hơn như Carbon tetraclorid (CCl_4) chuyển thành CCl_3 và Cl, gây hoại tử tế bào gan; Parathion chuyển thành Paraoxon diệt côn trùng, ngoại ký sinh trùng thú y,... Có thuốc chưa có tác dụng (Prodrug) sau khi chuyển hoá mới có tác dụng như Febantel, Netobimin,...

Phần còn lại, đa số các thuốc, sau khi hấp thu, sẽ được cơ thể chuyển hoá thành dạng mới, có tính phân cực cao (polarity), ít tan trong Lipid hơn, tan tốt hơn trong nước, dễ thải trừ hơn. Sản phẩm chuyển hoá của chúng mất tác dụng, mất độc tính.

Sự chuyển hoá thuốc được thực hiện chủ yếu ở gan, còn diễn ra ở thận, ruột, cơ, lách, phổi, não,... Các enzim đóng vai trò xúc tác cho các phản ứng chuyển hoá, nằm ở mạng lưới nội bào của các tổ chức nói trên, ở ty thể và cả ở bào tương, huyết tương.

Quá trình chuyển hoá thuốc được thực hiện theo 2 pha (2 giai đoạn): Pha giáng hoá và pha liên hợp.

5.1. Pha giáng hoá (pha 1)

– Thuốc có thể được oxy hoá: Acetanilid, Meprobamat, Hexobarbital, Ephedrin, Clorpromazin, Erythromycin, Morphin, Codein, Griseofulvin, Papaverin, các rượu và Aldehyd, Catecolamin, Serotonin.

– Một số thuốc bị khử: Chloramphenicol, Nitrofurantoin, Cloral.

– Một số thuốc có phản ứng thuỷ phân: các Este hoặc các amid, Acetylcholin.

– Có một số chất (thuốc) có tác dụng thúc đẩy, kích thích quá trình chuyển hoá của thuốc khác (các Bacbiturat, Flumecinol), hoặc có những thuốc ức chế (Actinomycin, Cloramphenicol).

5.2. Pha liên hợp (pha 2)

Tiếp theo pha 1, các chất chuyển hoá vừa tạo thành sẽ liên hợp với các chất nội sinh trong cơ thể như: acid Glucuronic, acid Acetic, Sulfuric, Mercapturic, hoặc với Glycocol, Glutathion,... để tạo ra các chất liên hợp ít tan trong Lipoid hơn, tan tốt hơn trong nước, tính phân cực mạnh hơn, do đó được thải trừ tốt hơn qua thận, mật. Đồng thời cũng hết độc, hết tác dụng.

Không phải mọi trường hợp, hai pha chuyển hoá thuốc đều diễn biến kế tiếp nhau theo trình tự. Có khi pha này hoặc pha kia bị ngừng lại. Quá trình chuyển hoá thuốc không giống nhau ở các loài vật khác nhau. Giới tính của con vật cũng chi phối quá trình chuyển hoá thuốc.

Ở động vật nhai lại, nói chung, chuyển hoá thuốc xảy ra nhanh hơn so với động vật ăn thịt. Ở chó hầu như không có phản ứng Acetyl hoá, ở mèo phản ứng liên hợp với acid Glucuronic diễn ra chậm.

Gia súc non dưới 1 tháng tuổi, hoạt lực các enzim chuyển hoá kém hơn gia súc trưởng thành.

Khi gan bị thoái hoá, sẽ giảm khả năng chuyển hoá thuốc; điều này dẫn đến tình trạng thải trừ thuốc kém (vì chưa được chuyển hoá) và khả năng ngộ độc thuốc tăng lên.

6. THẢI TRỪ THUỐC

Thuốc được thải trừ ở dạng chưa biến đổi hoặc đã được chuyển hoá.

6.1. Các đường thải trừ

6.1.1. Thải trừ qua thận

Là cơ quan thải trừ chủ yếu, quan trọng nhất. Tại thận, có 2 cơ chế thải trừ:

– Lọc qua mao mạch tiểu cầu thận: Hầu hết các thuốc được lọc ở đây.

– Thải qua tế bào biểu mô ống thận. Đây là quá trình vận chuyển tích cực của thuốc.

Chỉ những phần thuốc không gắn với Protein huyết tương (hoặc những chất thay thế huyết tương) mới được thải trừ.

Quá trình vận chuyển tích cực được thực hiện bởi 2 loại chất vận chuyển (Carrier) ở ống lượn gần:

– Loại vận chuyển Anion hữu cơ: vận chuyển các Salicylat, Nitrofurantoin, các β– Lactamin,...

– Loại vận chuyển Cation hữu cơ: vận chuyển các thuốc Procain, Neostigmin, Thiamin, Histamin, Dopamin, các thuốc là dẫn xuất của Guanidin,...

Tại các tế bào biểu mô ống thận có quá trình tái hấp thu đối với các phân tử thuốc không ion hoá, trở lại tuần hoàn máu, theo nguyên tắc chung của quá trình vận chuyển thuốc qua màng sinh học (khuếch tán thụ động). pH của nước tiểu có ảnh hưởng đến quá trình này.

+ Từ nước tiểu acid: các thuốc acid yếu, do không (ít) bị ion hoá nên được tái hấp thu; các thuốc kiềm yếu bị ion hoá không tái hấp thu, thải trừ mạnh. Ứng dụng điều này để giải độc các thuốc kiềm yếu bằng cách: Khi ngộ độc các Alcaloid, các thuốc kiềm,... ta phải acid hoá nước tiểu bằng Ammoni clorid hoặc acid Phosphoric để tăng thải trừ chất độc. Ngược lại khi ta acid hoá nước tiểu, làm cho các thuốc acid yếu như Erythromycin, Tetracyclin, Phenobacbital,... Tái hấp thu nhiều, sẽ kéo dài tác dụng của thuốc.

+ Từ nước tiểu kiềm: các thuốc kiềm yếu không (ít) bị ion hoá nên được tái hấp thu. Các thuốc acid yếu bị ion hoá nên không tái hấp thu. Ứng dụng điều này để giải độc khi bị ngộ độc các thuốc acid yếu. Và để kéo dài tác dụng của các thuốc kiềm yếu. Bằng cách dùng Natribicarbonat để kiềm hoá nước tiểu.

Ta cần nắm vững điều này để vận dụng trong thực tế: bình thường nước tiểu các loài ăn cỏ (nhai lại) có pH kiềm, nước tiểu các loài ăn thịt có pH acid.

6.1.2. Thải trừ qua mật, qua phân

Ta cần chú ý đến chu trình Gan – Ruột ở một số loại thuốc. Đó là thuốc hấp thu ở ruột, thải trừ vào mật, xuống ruột lại được tái hấp thu, có giá trị kéo dài tác dụng của thuốc. Chu trình này rất có ý nghĩa khi sử dụng các thuốc chống ký sinh trùng ở gan, túi mật, ruột.

6.1.3. Thải trừ qua sữa

Nhiều thuốc thải trừ qua sữa, có ảnh hưởng nhiều đến chất lượng sữa (vệ sinh an toàn thực phẩm) và ảnh hưởng đến con non đang bú mẹ.

Một số thuốc thải trừ qua sữa cần chú ý trong chăn nuôi Thú y:

– Thuốc hạ sốt chống viêm: Salicylat, Phenacetin, Paracetamol, Aspirin, Phenylbutazon.

– Thuốc kháng sinh: Benzylpenicillin, Ampicillin, Chloramphenicol (đã cấm sử dụng trong CNTY ở Việt Nam), Tetracyclin, Streptomycin, Dihydrostreptomycin, Cephalosporin, Gentamycin, Erythromycin.

– Thuốc kháng khuẩn tổng hợp: Một số Sulfamid, Isoniazid, Pyrimethamin, một số dẫn xuất Aminoquinolein, các thuốc nhóm Metronidazol.

– Các Alcaloid: Atropin, Kinin, Morphin, Codein, Strychnin, Nicotin.

– Các thuốc mê, thuốc ngủ: các Bacbiturat (Phenobarbital, Barbital), Cloral hydrat, Clopromazin).

– Các Xanthin (Cafein, Theobromin, Theophyllin).

– Các thuốc phong toả β, các hormon sinh dục, thuốc ức chế miễn dịch, Iod, Hg, As,... Reserpin và các dẫn xuất, Ether, Lithium.

– Các hợp chất Clo hữu cơ dùng trị ngoại ký sinh trùng (666, DDT đã bị cấm). Các thuốc tẩy, nhuận tràng Anthraquinon và dẫn xuất.

– Các thuốc khác ít dùng: Phenolphtalein, thuốc chống co giật Diazepam, Diphenylhydantoin, thuốc chống đông, thuốc chống ung thư, thuốc ức chế miễn dịch, các thuốc kháng Histamin.

6.1.4. Thải trừ qua đường hô hấp

Chủ yếu ở phổi, các thuốc bay hơi như rượu, thuốc mê bay hơi (Ete, Cloroform, Halothan,...), tinh dầu thảo mộc, các dung môi bay hơi (Benzen, Tricloretylen). Một số thuốc tiêm hoặc đặt như Eucaliptol, Gaiacol, sẽ thải qua phổi, khí phế quản, làm long đờm, sát khuẩn đường hô hấp.

Một số thuốc như long não (Camphora) tuy bay hơi nhưng không thải qua phổi mà chuyển hoá thành các chất không bay hơi (Sulfo hợp hoặc Glucuro hợp) và thải qua nước tiểu, tuyến mồ hôi,...

6.1.5. Thải qua tuyến mồ hôi và da

Các kim loại nặng (As) Iodid, Bromid, tinh dầu, acid Benzoic, rượu Ethylic, một số thuốc chống ngoại ký sinh trùng mới như Avermertin, Ivermectin (có ý nghĩa lớn để diệt ký sinh trùng trên da).

6.1.6. Qua các đường khác

Nước mắt, nước bọt, dịch âm đạo, qua trứng (gia cầm); như các Iodid, Sulfamid, Rifampicin,... Thuốc thải trừ qua trứng gia cầm có ý nghĩa trong việc chống một số loại vi khuẩn tiềm ẩn trong trứng (*Salmonella*); đồng thời cũng có ý nghĩa trong vệ sinh an toàn thực phẩm; nếu ta không đảm bảo thời gian cách ly thích hợp (*Ví dụ:* Sulfametazon và Sulfaquinosalin tồn lưu trong trứng sau lần cho thuốc cuối cùng từ 10 – 12 ngày).

Để hiểu sâu hơn và vận dụng tốt trong lâm sàng, ta cần biết một số thông số quan trọng sau đây:

Hệ số thanh thải (clearance) là độ bài xuất, thanh lọc biểu thị khả năng của một cơ quan nào đó của cơ thể (chủ yếu là gan và thận) lọc sạch thuốc ra khỏi huyết tương khi máu tuần hoàn mang thuốc đi qua cơ quan đó. Clearance được tính bằng ml/ phút. Nó biểu thị số mililít (ml) huyết tương được gan hoặc thận lọc sạch thuốc trong thời gian 1 phút.

$$Cl = \frac{V}{C_p} \text{ (ml/phút)}$$

V: tốc độ bài xuất của thuốc qua cơ quan (gan, thận,...).

C_p: nồng độ thuốc trong huyết tương (tính bằng mg/l).

Trị số Cl chỉ là một trị số ảo, có tính lý thuyết. Người ta đã tính toán sẵn cho mỗi thuốc ở mỗi loài vật nuôi. Thường là Cl toàn bộ. Tức là khả năng đào thải thuốc ra khỏi huyết tương của tất cả các cơ quan có tham gia đào thải như gan, thận, phổi, da, các tuyến tiết,... Thuốc có trị số Cl lớn là thuốc được đào thải nhanh ra khỏi cơ thể.

Thời gian bán thải ($t_{1/2}$):

– Ta cần nhớ rằng khái niệm $t_{1/2}$ (half – life) là nửa đời sinh học của thuốc. Có:

+ $t_{1/2}$ hấp thu ($t_{1/2}\alpha$) là thời gian cần thiết để 1/2 lượng thuốc đã uống vào được vòng tuần hoàn. Khi đưa thuốc qua đường tĩnh mạch, hoặc tiêm bắp sẽ không có $t_{1/2}\alpha$.

+ $t_{1/2}$ thải trừ ($t_{1/2}\beta$) là thời gian cần thiết để 1/2 lượng thuốc thải trừ ra khỏi cơ thể. Còn gọi $t_{1/2}\beta$ là thời gian bán thải.

$t_{1/2}\beta$ có nhiều ý nghĩa thực tiễn trong điều trị.

Có nhiều cách xác định $t_{1/2}$. Ở đây giới thiệu phương pháp tính toán dựa theo công thức:

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K} \text{(h) hoặc } t_{1/2} = \frac{V_d}{Cl}$$

K là hằng số tốc độ thải trừ.

– Sự liên quan giữa $t_{1/2}$ và lượng thuốc thải trừ

Số lần $t_{1/2}$	Lượng thuốc được thải trừ (%)
1	50
2	75
3	88
4	94
5	97
6	98
7	99

Trong thực tế: sau 5 $t_{1/2}$ quá trình bài xuất cân bằng với quá trình phân bố.

– Thuốc được coi là thải trừ hoàn toàn ra khỏi cơ thể sau 7 × $t_{1/2}$.

– Từ trị số $t_{1/2}$ và một mức nồng độ đã xác định, ta dự đoán được nồng độ thuốc trong máu ở một thời điểm nào đó theo công thức:

$$C_t = C_0 e^{-K(t-t_0)}$$

C_t là nồng độ thuốc ở thời điểm t mà ta muốn biết.

C_0 là nồng độ thuốc đã biết ở thời điểm kiểm tra (tức t_0), tính bằng μg/ml.

K là hằng số tốc độ thải trừ. Được tính bởi công thức:

$$K = \frac{0,693}{t_{1/2}}$$

+ Từ trị số $t_{1/2}$ và một mức độ thuốc tại thời điểm $t_{1/2}$, ta có thể tính được nồng độ C_{max} từ công thức:

$$C_{max} = \frac{C_t}{e^{-K(t-t_0)}} \text{ (μg/l)}$$

$(t - t_0)$ là khoảng thời gian từ khi ngừng truyền thuốc đến thời điểm lấy mẫu xác định C_t.

+ Từ trị số $t_{1/2}$ và một mức nồng độ đã có, để tính khoảng thời gian cần thiết sao cho nồng độ thuốc giảm từ mức đã có C_0 đến trị số mong muốn (C_t).

$$\tau = \frac{\lg \frac{C_0}{C_1}}{K} \text{ (giờ)}$$

τ (tô) là khoảng thời gian từ t_0 đến t (tức là $\tau = t - t_0$).

Dùng công thức này để xác định khoảng cách giữa 2 lần cấp thuốc cho cơ thể.

Chú ý: Ở gia súc non, do công năng chuyển hoá thuốc của gan và thận kém hơn gia súc trưởng thành nên quá trình thải trừ một thuốc nào đó đều chậm hơn. Vì thế khoảng cách mỗi lần cấp thuốc phải dài hơn, hoặc liều lượng thuốc phải nhỏ hơn so với gia súc trưởng thành.

D. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN TÁC DỤNG CỦA THUỐC

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến tác dụng của từng loại thuốc. Dưới đây là một số yếu tố chính:

1. LOÀI, GIỐNG

Có thể nói tác dụng của mỗi loại thuốc, cả về số lượng và chất lượng, đều có những khác nhau giữa các loài và giống. Đó là vì dược lực học, dược động học của các thuốc ở mỗi loài là không giống nhau.

Số lượng và tỷ lệ của các loại Receptor, sự phân bố của từng loại Receptor trong cơ thể được xem là cơ sở khoa học để giải thích sự khác biệt này. Sự mẫn cảm của thuốc với Receptor cùng loại, ở mỗi loài động vật cũng không đồng đều. *Ví dụ:* độ mẫn cảm của Xylazin với Receptor đặc hiệu tương ứng ở bò, mạnh hơn rất nhiều so với các loài khác. Cường độ hấp thu của một số loại thuốc như Chloramphenicol, các Salixilat, Ampicillin, các Cephalosporin cũng rất khác nhau giữa các loài vật. Cho chó uống Cefadroxyl được hấp thu rất ít, không đạt nồng độ điều trị trong máu.

Bò, ngựa và người rất mẫn cảm với Atropin khi uống, po; nhưng chó, mèo và dê tác dụng rất kém. Thỏ cho uống Atropin, hầu như không có tác dụng. Nguyên nhân là do thuốc hấp thu kém, lại còn do thuốc bị phân huỷ, chuyển hoá đặc biệt nhanh.

Mèo mẫn cảm nhiều với các Salicylat, với các dẫn xuất Phenothiazin cũng được giải thích bằng tốc độ chuyển hoá của các thuốc này.

Sự phân bố cũng ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc. *Ví dụ:* Ivermertin có thể gây trúng độc, thậm chí có thể gây chết ở một số loài chó; vì ở các loài này, thuốc vượt qua được hàng rào máu – não để xâm nhập một lượng lớn thuốc vào trong não.

Sự thải trừ cũng liên quan, ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc. *Ví dụ:* Tetramisol, Thiopental, Sulfamid,... và nhiều thuốc khác. Đó là do pH nước tiểu của các loài đã ảnh hưởng đến sự thải trừ.

Trên cơ sở những điều kiện trên, ở mỗi loài vật khác nhau, ta phải cho thuốc với liều lượng tính theo kg thể trọng khác nhau

2. TUỔI

Ở loài nhai lại, giai đoạn bú sữa và giai đoạn dạ cỏ hoạt động có sự khác nhau rất cơ bản. Ở gia súc non, các hoạt động vi sinh vật, hoạt tính các men, yếu tố thải trừ chưa hoàn thiện, do đó ảnh hưởng của thuốc rất nặng, nhất là với các thuốc có phạm vi điều trị hẹp. Cơ thể gia súc non có tỷ lệ nước cao. Sự phân bố thuốc tốt hơn, dẫn đến nồng độ thuốc trong pha sinh học thấp. Vì thế, để đạt được hiệu quả điều trị, liều lượng thuốc tính theo kg thể trọng phải lớn hơn, nhưng khoảng cách các lần cấp thuốc phải dài hơn so với động vật trưởng thành. Tuy vậy, còn nhiều yếu tố khác chi phối, mà các yếu tố này rất phụ thuộc vào từng cá thể. Do đó việc cấp thuốc cho những con non phải căn cứ vào tình trạng cụ thể của từng cá thể mà xem xét. Một lần nữa, ta thấy nguyên tắc: "chữa con vật mắc bệnh chứ không chữa bệnh" cần được vận dụng thật tốt.

3. GIỚI TÍNH

Trong lâm sàng thú y, vai trò giới tính ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc, ngoài các hormon giới tính ra, các thuốc khác không có ý nghĩa lớn. Giá trị LD_{50} của thuốc ở con đực, nói chung lớn hơn một chút so với con cái. Điều này có liên quan đến tác dụng của Testoteron. Song, tác dụng này ở những thuốc cụ thể, chịu ảnh hưởng của yếu tố loài, giống nhiều hơn.

4. LIỀU LƯỢNG THUỐC

Độ lớn của liều lượng có thể sẽ làm thay đổi hẳn tác dụng của thuốc (*ví dụ:* thuốc ngủ – mê). Nói chung, khi tăng liều lượng cao, sẽ làm tăng tác dụng phụ không mong muốn, tăng độc tính, tăng tác hại.

5. ĐƯỜNG CẤP THUỐC

Như đã đề cập ở phần trên. Tại đây, có thể dẫn vài ví dụ về đường cấp thuốc khác nhau, làm thay đổi hẳn tác dụng của thuốc:

$MgSO_4$ cho uống có tác dụng tẩy – nhuận tràng; tiêm có tác dụng ngủ – mê. Adrenalin, Strophatin cho uống, không còn tác dụng.

6. THỨC ĂN, NƯỚC UỐNG

Một số thuốc như Tetracyclin, Ampicillin,... khi cho uống cùng lúc cho ăn, các thành phần trong thức ăn làm giảm hấp thu của thuốc. Các khoáng kim loại hoá trị 2 như Fe^{2+}, Mg^{2+}, Ca^{2+},... trong thức ăn, nước uống; sẽ tạo Chelat với thuốc.

7. TRẠNG THÁI BỆNH

Có thuốc chỉ có tác dụng khi cơ thể ở trạng thái bệnh; như các thuốc hạ sốt chỉ có tác dụng khi cơ thể sốt. Mặt khác, khi ốm, sốt, con vật không ăn, không tiếp nhận thuốc từ các thức ăn có thuốc. Trong trạng thái ốm đau, các quá trình hấp thu, phân bố, biến đổi, thải trừ của thuốc cũng thay đổi rõ rệt. Khi gan và thận có bệnh sẽ làm giảm sự chuyển hoá của thuốc.

8. SỰ GIẢM ĐỘ MẪN CẢM CỦA THUỐC

Đây là hiện tượng giảm dung nạp thuốc (Tolerancia), giảm tác dụng dược lý của thuốc khi cho thuốc nhắc lại lần sau. Còn gọi là hiện tượng quen thuốc. Các thuốc ức chế hệ thần kinh như thuốc giảm đau, thuốc ngủ hay xảy ra hiện tượng này. Nguyên nhân có thể do hoạt lực enzim phân huỷ thuốc tăng lên; có thể do độ mẫn cảm của Receptor, số lượng các Receptor giảm. Cũng có thể do thuốc gắn với Protein huyết tương tăng lên, hoặc do tăng thải trừ, giảm hấp thu,...

Tóm lại, do thay đổi dược động học đã gây quen thuốc.

– Trường hợp quen thuốc chậm (dần dần) áp dụng để nghiên cứu trên người, với các trường hợp nghiện thuốc (nghiện ma túy, nghiện thuốc ngủ, nghiện rượu,...). Trong thú y ít có ý nghĩa.

– Trường hợp suy giảm dung nạp thuốc (quen thuốc) xảy ra nhanh, ta gọi đó là quen thuốc nhanh (Tachyphylaxia).

Nguyên nhân quen thuốc nhanh có thể do:

Các thuốc gắn với các chất nội sinh (Endogen) nào đó để thể hiện tác dụng, như: Serotonin, Acetylcholin, NorAdrenalin,... làm cho "kho dự trữ" các chất này cạn dần. Sự sản sinh mới lại không kịp, không đủ để liên kết với thuốc, không đủ để tạo phức hợp mới, hiệu lực không còn. *Ví dụ:* Ephedrin, một thuốc kích thích giao cảm trực tiếp, sẽ không còn tác dụng ở lần cho thuốc sau, ngay liền kề lần cho thuốc trước.

Hiện tượng quen thuốc nhanh, còn có thể do thuốc cho lần đầu, tạo ra chất chuyển hoá có tác dụng đối kháng với chính thuốc đó (thuốc mẹ). *Ví dụ:* Isoprenalin (thuốc cường β), khi qua gan, bị biến đổi, chuyển hoá thành 3 – ortomethylisoprenalin, ức chế β.

Nếu cơ thể hoàn toàn không mẫn cảm với một thuốc nhất định nào đó, ta gọi đó là hiện tượng "miễn dịch thuốc" (immunis).

9. SỰ PHỤ THUỘC VÀO THUỐC (Dependencia)

Là một dạng của "thói quen dùng thuốc". Đột nhiên không có thuốc, sẽ xuất hiện những rối loạn tâm thần hoặc thể xác. Cho thuốc, nhưng lại cho thêm cả thuốc đối kháng, cũng sẽ có rối loạn tương tự.

Hiện tượng phụ thuộc vào thuốc chính là một dạng nghiện thuốc, được nghiên cứu và có ý nghĩa bên y tế. Không có ý nghĩa trong lâm sàng Thú y.

10. ĐẶC ỨNG THUỐC (Idiosyncrasy)

Đặc ứng thuốc là sự mẫn cảm đặc biệt với thuốc. Đặc ứng xảy ra do những phản ứng quá mẫn cảm với thuốc, mà phản ứng này không hình thành trên cơ sở miễn dịch. Nó có nguyên nhân di truyền. Các enzim tham gia chuyển hoá thuốc và

thải trừ thuốc luôn ở dưới mức bình thường (hoặc không có). *Ví dụ:* trong thực tế, giống chó Doberman rất mẫn cảm với Fenilbutazon. Ở liều điều trị đã làm tổn hại đến thận và gan, có thể tử vong. Cần phải cẩn trọng với những cá thể có đặc ứng với một thuốc nào đó để tránh tổn thất.

Mặt khác, công tác chọn giống, kiểm định giống cũng có thể dựa vào tính đặc ứng thuốc để phân định loài, giống, chủng,... thậm chí còn để phân định nhóm máu vật nuôi.

11. DỊ ỨNG (Allergia) VÀ PHẢN ỨNG QUÁ MẪN (Anaphylactoid) CỦA THUỐC

Rất nhiều thuốc không có nguồn gốc Protein, khi sử dụng nhắc lại, có thể gây dị ứng. Các thuốc đó đóng vai trò một Hepten, khi vào cơ thể, kết hợp với Protein, trở thành một kháng nguyên (Antigen).

Nhiều trường hợp, không phải bản thân thuốc mà là chất chuyển hoá của nó là một Hepten. Cũng có trường hợp, trong bào chế, các tá dược, dung môi (*Ví dụ:* Carboxymetyl – Cellulose) dư thừa đã là tác nhân gây dị ứng. Trong thú y, hay gặp dị ứng nhất là các Penicillin, các Cephalosporin, các Sulfamid và các dẫn xuất Salicilat. Các triệu chứng khi bị dị ứng nhẹ: phát ban, Eczema, khó thở, mạch loạn nhịp. Khi bị dị ứng nặng: sốc phản vệ.

Trong lâm sàng, ở một số thuốc, các triệu chứng giống như sốc phản vệ cũng xuất hiện ngay cả khi sử dụng thuốc lần đầu. Ta gọi đó là phản ứng quá mẫn (Anaphylactoid). Phản ứng này xảy ra khi ta tiêm tĩnh mạch một lượng thuốc lớn và nhanh. Do đó phải tiêm chậm, phải quan sát con vật khi tiêm, nếu thấy con vật không yên tĩnh một cách khác thường, phải ngừng tiêm. Sau một lát dừng thuốc, có thể tiếp tục tiêm.

Dị ứng thuốc xảy ra khi cho thuốc nhắc lại với một liều rất nhỏ; còn phản ứng quá mẫn (Anaphylactoid) luôn luôn phụ thuộc vào liều lượng thuốc, chỉ ở liều cao mới xảy ra.

E. TỒN LƯU CỦA THUỐC, THỜI GIAN CÁCH LY ĐẢM BẢO AN TOÀN VỆ SINH THỰC PHẨM

Để đảm bảo vệ sinh an toàn thực phẩm đối với các sản phẩm chăn nuôi (thịt, trứng, sữa,...) nhất thiết không được có mặt những chất độc hại, ảnh hưởng đến sức khỏe người tiêu dùng trong các sản phẩm đó. Việc sử dụng các thuốc (và hoá chất) để chữa bệnh, kích thích tăng trọng, phòng bệnh,... là không thể tránh khỏi. Song, yêu cầu vệ sinh thực phẩm cho người tiêu dùng đòi hỏi không được có tồn lưu (Residium) các thuốc và các chất chuyển hoá của chúng trong sản phẩm chăn nuôi. Chính xác hơn là, sự tồn lưu các thuốc đó phải ở dưới mức cho phép (mức không ảnh hưởng đến sức khỏe cộng đồng). Muốn vậy phải xác định được khoảng thời gian từ khi cho thuốc lần cuối đến khi chất tồn dư chỉ còn ở giới hạn cho phép. Thời gian này gọi là thời gian cách ly. Chỉ số ADI (Acceptable Daily Intake) là chỉ số về mức độ tồn dư của thuốc và các chất chuyển hoá của thuốc trong thực phẩm, cho dù người ăn các thực phẩm đó hằng ngày, liên tục trong thời gian dài, cũng không ảnh hưởng đến sức khỏe. Có thể tính toán:

$$ADI = \frac{NOEL \times 60kg}{SF}$$

NOEL (Non – Observable Effective Level): Bằng thực nghiệm lâu dài trên một đám đông chuột thí nghiệm, người ta xác định được NOEL tính bằng mg/kg thể trọng. 60kg là khối lượng trung bình của một người lớn (ở Mỹ tính là 70kg). SF là chỉ số an toàn được xác định trên cơ sở các tư liệu về độc chất học, ở từng loại thuốc. SF thường biến động giữa 100 và 2000.

Từ ADI và từ thói quen tiêu thụ thực phẩm, người ta xác định mức độ chất tồn dư tối đa cho phép trong thực phẩm MRL (Maximum Residue Limit) và gọi là giới hạn cho phép.

Tổ chức Y tế thế giới xác định và công bố MRL cho từng thuốc, ở từng loại thực phẩm. Từ đặc điểm dược động học của thuốc và tham khảo đến thói quen sử dụng thực phẩm, mức tiêu thụ trung bình mỗi ngày, mỗi người là: thịt 300g, gan 100g, thận 50g, mỡ 50g, sữa 1 lít và trứng 1 quả, do vậy mức MRL có thể khác nhau cho các tổ chức khác nhau của sản phẩm chăn nuôi.

Từ kết quả kiểm tra về động học thải trừ, người ta xác định thời gian cách ly PHI (Pry Harvest Interval). Đó là khoảng thời gian từ lần cho thuốc cuối cùng đến khi chất tồn dư giảm xuống mức MRL, có tài liệu dịch là thời gian "chờ" an toàn thực phẩm. Các bác sỹ thú y điều trị, cũng cần biết thêm rằng: Khi điều trị ở các con bệnh, nhịp điệu thải trừ của thuốc có thay đổi. Thời gian cách ly không hẳn đã đúng như sách vở.

(Xem thêm phần Tồn lưu thuốc kháng sinh).

F. TƯƠNG TÁC THUỐC

Cần phân biệt các tương tác xảy ra bên trong cơ thể (Extracorporalis) và tương tác xảy ra ở ngoài cơ thể (Intracorporalis). Các thầy thuốc lâm sàng cần nắm vững những tương tác một cách cụ thể để kê đơn, điều trị chính xác.

Các tương tác của thuốc xảy ra trong cơ thể phải trên cơ sở hiểu biết về dược động học và dược lực học.

1. CÁC TƯƠNG TÁC DƯỢC ĐỘNG HỌC

Có thể xảy ra trong khi hấp thu, phân bố, biến đổi và thải trừ của thuốc.

1.1. Những tương tác trong pha hấp thu

Làm giảm mức độ hấp thu, do đó làm giảm nồng độ thuốc trong huyết tương.

Trong lâm sàng, ta gặp sự hấp thu của Neomycin bị thay đổi do dùng chung đồng thời với một số thuốc khác như: Penicillin, Digitalis.

Tetracyclin bị giảm hấp thu, po, khi trong thức ăn có nhiều Cation như Ca^{2+}, Mg^{2+}, Fe^{2+},... Tetracyclin đã tạo phản ứng Chelat với các Cation này, tủa, không hấp thu.

1.2. Những tương tác trong pha phân bố

Thuốc gắn vào Protein huyết tương nhiều hoặc ít cũng ảnh hưởng đến sự phân bố của thuốc trong cơ thể.

Khi cho 2 hoặc nhiều thuốc vào cơ thể, tại ngăn máu, sẽ xảy ra hiện tượng tranh chấp nhau để gắn với các chất thu nhận, gắn với Protein huyết tương. Thuốc này (A) đẩy thuốc kia (B) ra khỏi Protein, làm nó trở thành dạng tự do, khiến nồng độ thuốc tự do (B) tăng lên. Dạng tự do mới có tác dụng, nên kết quả là tác dụng dược lý (B) tăng lên; còn thuốc A ở dạng kết hợp (nhiều), nên tác dụng dược lý (A) giảm đi, phạm vi điều trị "hẹp" lại. *Ví dụ:* các thuốc chống đông máu, các thuốc chống bài niệu, các thuốc ổn định tế bào (Citostaticum),...

1.3. Những tương tác trong pha biến đổi, chuyển hoá

Những thay đổi của quá trình chuyển hoá thuốc có thể làm tăng hoặc làm giảm tác dụng của thuốc. Khi phối hợp sử dụng nhiều thuốc, có thể làm thay đổi tác dụng này. Các enzim xúc tác quá trình phản ứng khử đối với thuốc làm giảm tác dụng của thuốc, nhưng có khi (tuỳ thuốc) lại làm tăng độc tính của thuốc (*Ví dụ:* ngộ độc thuốc Acetaminofen).

Khi ức chế sự hoạt hoá các enzim vi thể (Microsom), sẽ làm giảm đáng kể sự chuyển hoá của nhiều thuốc khác nhau. Từ đó sẽ làm tăng tác dụng điều trị hoặc tác dụng độc của thuốc.

Ví dụ: Chloramphenicol làm giảm đáng kể sự biến đổi sinh học của các Salicylat, gây độc cho cơ thể, đặc biệt ở mèo.

1.4. Những tương tác trong pha thải trừ

Tại pha này, hiện tượng tương tác thuốc có ý nghĩa rất lớn trong quá trình thải trừ thuốc và các chất chuyển hoá của thuốc. Thường xảy ra ở các ống thận, với quá trình vận chuyển tích cực. Lợi dụng tương tác này để loại trừ các chất độc ra khỏi cơ thể. *Ví dụ:* tác dụng chống các chất chuyển hoá của Nitrofuran bởi các thuốc chống viêm phi Steroid.

2. CÁC TƯƠNG TÁC DƯỢC LỰC HỌC

Các tương tác được hình thành bên trong các cơ quan đích hoặc trên các Receptor, làm tăng hoặc làm giảm tác dụng của thuốc.

Vấn đề này đã đề cập ở phần dược lực học (xem mục B).

Phần hai
DƯỢC LÝ HỌC THÚ Y CHUYÊN KHOA

Chương 1
THUỐC CHỐNG MẦM BỆNH (Etiotropia)

1. KHÁI QUÁT CHUNG VỀ THUỐC CHỐNG MẦM BỆNH

Mầm bệnh ở đây, cần được hiểu là những tác nhân sống gây bệnh. Bao gồm: vi khuẩn, virus, vi nấm, đơn bào và các loài nội, ngoại ký sinh trùng. Các mầm bệnh này gây nên các bệnh có tính chất lây lan, truyền từ cá thể này sang cá thể khác, từ nơi này sang nơi khác.

Thông thường có 2 nhóm: thuốc sát khuẩn và thuốc hoá học trị liệu.

– Thuốc sát khuẩn (Antibactericid), do độc tính cao, chỉ được sử dụng để tiêu diệt mầm bệnh ở ngoài môi trường hoặc (và) trên bề mặt cơ thể vật nuôi.

– Thuốc hoá học trị liệu, được sử dụng để tiêu diệt mầm bệnh bên trong cơ thể (trong máu và các tổ chức khí quan), các thuốc này, tác dụng chọn lọc với mầm bệnh nhưng không, hoặc ít tác động xấu với tế bào, khí quan cơ thể vật chủ.

Các thuốc hoá học trị liệu dựa vào nguồn gốc, lại được chia thành 2 nhóm nhỏ:

+ Thuốc kháng sinh (Antibiotic): có nguồn gốc tự nhiên, phần lớn được sản xuất từ các xạ khuẩn, vi khuẩn,...

+ Thuốc tác dụng kiểu kháng sinh (Anti biomimetic): có nguồn gốc tổng hợp hoá học.

Gần đây, nhiều tác giả chủ trương xếp và gọi chung 2 nhóm này đều là thuốc kháng sinh. Khái niệm hoá học trị liệu chỉ để áp dụng cho các thuốc chống ung thư (hoá trị).

Giữa môi trường, thuốc chống mầm bệnh, cơ thể vật chủ và mầm bệnh có mối tương quan mật thiết, tác động qua lại với nhau. Mối tương quan này được thể hiện trong sơ đồ (hình 1.1).

2. THUỐC SÁT KHUẨN

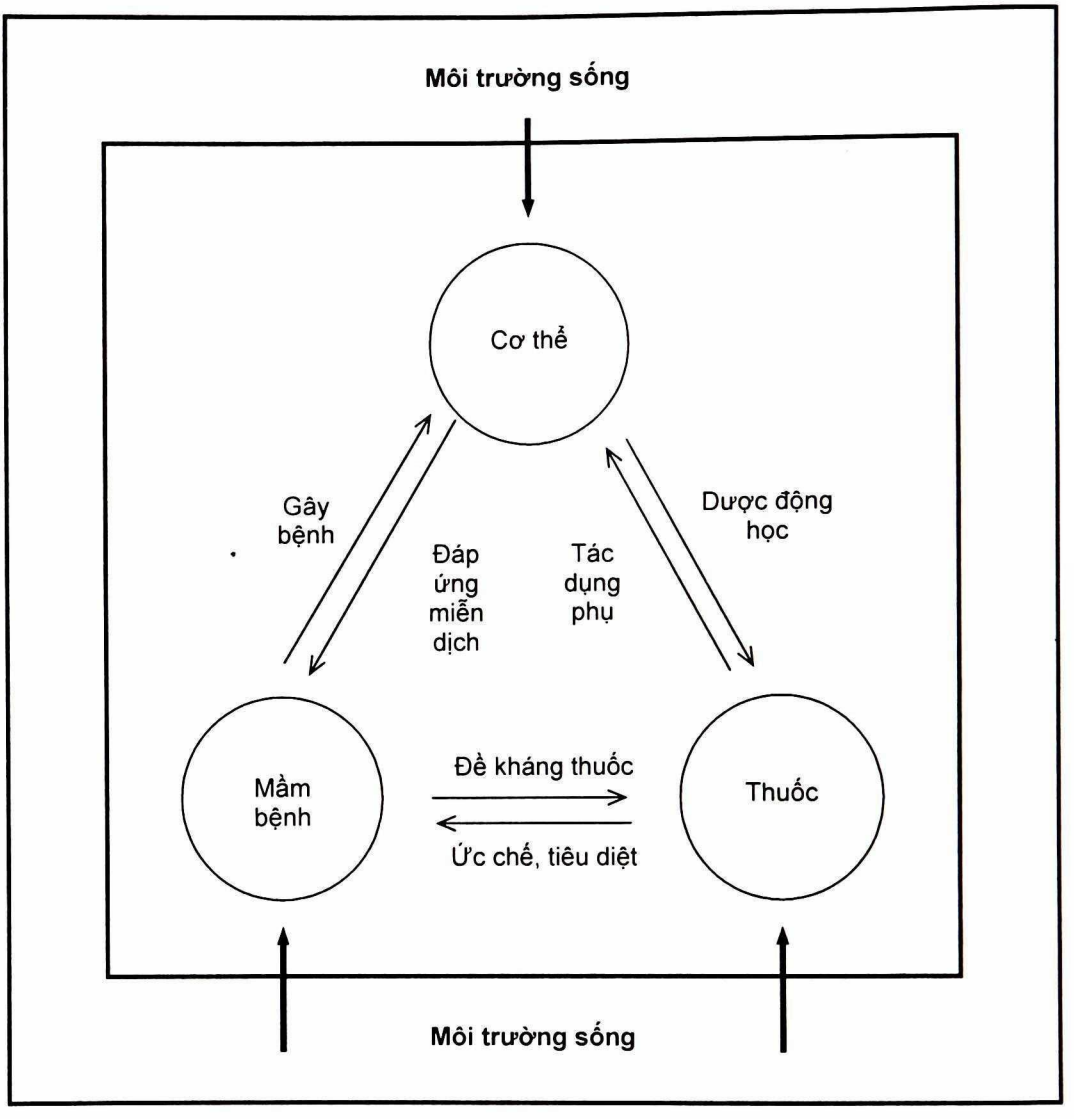
Là những thuốc được sử dụng nhằm tiêu diệt các mầm bệnh vi sinh vật trên bề mặt cơ thể vật chủ hoặc ở ngoài môi trường.

Thuốc sát khuẩn khi dùng ở nồng độ thấp, có tác dụng kìm hãm, ức chế; ở nồng độ cao, thuốc tiêu diệt, tàn phá mầm bệnh.

Theo sự phân chia cũ (truyền thống) các thuốc sử dụng tiêu diệt mầm bệnh trên bề mặt cơ thể (da, vết thương, niêm mạc,...) được gọi là thuốc sát trùng, các thuốc sử dụng cho môi trường (không khí, chuồng trại, thiết bị dụng cụ chăn nuôi

thú y, đường đi lối lại,...) là thuốc khử trùng – tiêu độc. Tuy nhiên, không có sự tách bạch hoàn toàn; bởi lẽ nhiều thuốc vừa có thể sử dụng sát trùng, vừa có thể sử dụng khử trùng – tiêu độc.

Độc lực của các thuốc sát trùng thấp hơn thuốc khử trùng – tiêu độc.



Hình 1.1. Mối tương quan giữa môi trường sống, cơ thể, mầm bệnh và thuốc.

2.1. Yêu cầu đối với một thuốc sát khuẩn

– Có phổ tác dụng rộng với nhiều loại mầm bệnh. Không chỉ kìm hãm mà còn tiêu diệt mầm bệnh.

– Không hoặc ít độc hại với cơ thể người và vật nuôi, đặc biệt không được gây kích ứng da và niêm mạc, không gây dị ứng, không tạo thành các chất gây ung thư, đột biến, quái thai,...

– Không hoặc ít để lại dấu vết (màu hoặc mùi) trên các vật liệu tiếp xúc với thuốc.

– Không hoặc ít bị cản trở bởi nhiệt độ, độ ẩm, bởi Protein, Lipid, Hydratcarbon,... ở nơi cần sát khuẩn. Tác dụng diệt mầm bệnh nhanh, triệt để.

– Không phá hoại môi sinh. Thuốc từ nơi sử dụng, chảy ra đất, nguồn nước,... nhanh chóng bị phân huỷ, chúng không tàn phá, gây hại cho "thế giới sinh vật" ở đây.

– Không dễ gây cháy nổ.

– Giá thành thấp, chi phí hợp lý.

– Tiện sử dụng.

Trong thực tế, không có thuốc sát khuẩn nào đạt được tất cả các yêu cầu trên.

2.2. Các yếu tố chính ảnh hưởng đến hiệu lực thuốc sát khuẩn

– Đặc điểm lý hoá tính của thuốc.

– Nồng độ thuốc.

– Thời gian tiến hành sát khuẩn.

– Nhiệt độ thuốc và môi trường.

– Độ pH của dung dịch thuốc.

– Các chất hữu cơ tồn tại nơi cần sát khuẩn.

– Số lượng mầm bệnh và khả năng đề kháng của chúng.

2.3. Phân loại các thuốc sát khuẩn thường dùng hiện nay

– Clo và các chế phẩm.

– Iod và các chế phẩm.

– Các Aldehyd.

– Các loại cồn và các Glycol.

– Các chất oxy hoá.

– Xà phòng và các chất diện hoạt.

– Phenol và các chế phẩm.

– Các acid và kiềm.

– Thuỷ ngân và các chế phẩm.

– Các phẩm nhuộm.

2.4. Cơ chế tác dụng của thuốc sát khuẩn

2.4.1. Với vi khuẩn

Thuốc gắn vào bề mặt của vi khuẩn, làm thay đổi tính phân cực của bề mặt vi khuẩn. Bình thường, bề mặt vi khuẩn tích điện âm. Thuốc sát khuẩn gắn vào đây, rất nhanh chóng tác động lên các thành phần khác nhau của vỏ vi khuẩn, liền đó, thấm vào bên trong, tác động lên màng bào tương, huỷ tính thấm của màng, làm đông vón Protein màng và bào tương.

Bên cạnh cơ chế này, các thuốc sát khuẩn cũng tác động lên các hệ men (enzim) của vi khuẩn, quan trọng nhất là hệ enzim hô hấp nội tế bào, tác động lên nhiều quá trình chuyển hoá của tế bào vi khuẩn, làm chết vi khuẩn.

2.4.2. Với nha bào

Nha bào có sức đề kháng cao với thuốc sát khuẩn. Vì vậy, phải ở nồng độ cao và thời gian dài hơn, một số thuốc mới thấm qua được lớp vỏ bọc của nha bào để

vào bên trong. Lớp bào tương của nha bào lại ở trạng thái "tĩnh", "nghỉ" nên chúng không bị các thuốc sát khuẩn làm rối loạn chuyển hoá, chúng chịu đựng tốt với nhiều loại sát khuẩn.

2.4.3. Với virus

Chưa rõ đầy đủ cơ chế tác dụng của thuốc. Chỉ biết rằng Clo và các dẫn xuất, Phenol và các dẫn xuất có khả năng làm bất hoạt virus; các thuốc sát khuẩn khác chỉ tác động lên các virus có vỏ bọc Lipid.

2.5. Kháng thuốc sát khuẩn

Có nhưng không nghiêm trọng và phổ biến như hiện tượng kháng thuốc kháng sinh. Một số có khả năng kháng tự nhiên như vi khuẩn lao kháng với các thuốc có gốc Amoni bậc 4 (các chất tẩy rửa Cation). Một số khác lại có kháng thu được, do tiếp xúc nhiều, ở nồng độ loãng với thuốc sát khuẩn. Chủ yếu do làm giảm tính thấm của thuốc qua màng; như các dẫn xuất Iod, Clohexidin, Amoni bậc 4, với vi khuẩn gram (–),...

2.6. Các thuốc quan trọng thường dùng

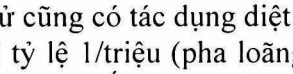
2.6.1. Clo và các chế phẩm

a) Clo nguyên tử

Ở thể khí, nặng hơn không khí, tan trong nước.

Là chất oxy hoá mạnh. Liều cao có tác dụng diệt khuẩn. Có ảnh hưởng xấu đến dụng cụ, bông vải,...

Clo chỉ tác dụng diệt khuẩn ở điều kiện môi trường ẩm. Khi này, Clo kết hợp với nước, tạo thành acid Hypocloric và chất này diệt khuẩn.



$$Cl_2 + H_2O = HCl + HOCl$$

$$HOCl \rightarrow HCl + O$$

Oxy nguyên tử cũng có tác dụng diệt khuẩn, khử mùi.

Clo tự do với tỷ lệ 1/triệu (pha loãng) dùng để khử trùng nước uống. Sau 30 phút có tác dụng mong muốn. Dùng dung dịch Natrium thiosulfat khử mùi Clo còn tồn đọng trong nước.

b) Nước Clo

Là dung dịch nước bão hoà Clo. Nay chỉ còn dùng ít trong y học, thú y.

c) Acid Hypocloric và muối của nó là Hypoclorid

Là những hợp chất diệt khuẩn mạnh. Thuốc làm dung giải mạnh Protein của màng vi khuẩn: Các phân tử Hypoclorid gắn vào các nhóm Amin của Protein, tạo thành Cloramin (Cloramin – Protein), dễ hoà tan.

Hypoclorid cũng làm dung giải các tổ chức chết của cơ thể (tổ chức hoại tử, máu, mủ,...). Do đó với nồng độ thích hợp, vừa diệt khuẩn, vừa khử mùi hôi thối, vừa giúp các vết thương hoại tử mau lành phục.

d) Natrium Hypoclorid (HIPO)

Là dung dịch màu vàng – trắng, mùi Clo mạnh. Chứa 4 – 5% Clo hoạt động và 1,6 – 2% NaOH, có tác dụng sát khuẩn rất mạnh. Pha loãng 2 – 5%, dùng khử trùng máng ăn, các dụng cụ chăn nuôi, chuồng nuôi, thùng ong, cầu ong và các chất thải của vật nuôi,...

Với nha bào, phải có nồng độ cao (20%) mới đảm bảo diệt tốt. Không có tác dụng diệt nấm và ký sinh trùng.

Các Alcali – silicat làm giảm tác dụng của thuốc. Với các chất khử (như Formalin) có thể gây nổ. Do đó phải bảo quản cách ly nghiêm ngặt.

Nhiệt và ánh sáng phân huỷ thuốc.

e) Canxi Hypoclorid (Calcaria Chlorata)

– Là chất khử trùng dạng bột, dễ hút ẩm. Chứa 30 – 35% Canxi Hypoclocid. Có thể giải phóng khí Clo tới 28 – 30%. Trong thời gian bảo quản, thuốc cũng dần dần bị phân huỷ, hết tác dụng.

Đây là một thuốc có giá thành vào loại rẻ nhất nhưng lại diệt khuẩn rất mạnh. Trong thực tế, pha loãng 1/3 – 1/20 để khử trùng máng ăn, máng uống, tường nhà chăn nuôi, nền chuồng.

Chú ý: Sau khi xử lý thuốc ở sàn chuồng, vật dụng bằng gỗ,... phải để ra gió (hoặc quạt gió) trước khi dùng lại cho vật nuôi.

– Có một chế phẩm khác, gồm 80% Canxi Hypoclorid và 20% Natri Carbonat cũng được dùng làm thuốc khử trùng rất tốt. Dùng pha loãng thành dung dịch 3% để sử dụng. Có giá thành rẻ, thấp.

– Bên cạnh các loại Hypoclorid, còn hay dùng các loại Cloramin. Các thuốc này ở trong nước và trong dịch tổ chức sẽ phân ly ra NaOCl, tiếp đó giải phóng Clor, diệt khuẩn.

Trong các Cloramin, thực tế hay sử dụng nhất là Cloramin B và Cloramin T.

+ Cloramin B (Chlorogenium, Neomagnol):

Dạng tinh thể, dễ tan trong nước, màu trắng. Sử dụng thuốc ở dạng bột hoặc viên nén. Về hoá học có tên Benzolsulfon – Cloramid – Natrium.

Trong dung dịch nước, Cloramin B cũng tương tự như Natrium Hypoclorid. Axit hoá sẽ giải phóng 26 – 29% Clo hoạt động.

Thuốc diệt tốt các loại vi khuẩn, virus, nồng độ cao diệt nha bào.

Không có tác dụng diệt nấm và ký sinh trùng.

Dùng dung dịch 1 – 2% sát trùng tay (khi kiểm tra lâm sàng các đàn vật nuôi); rửa các vết thương (gia súc, gia cầm).

Dùng 0,05 – 0,1% sát trùng bàng quang, ống dẫn niệu, xoang ngực, xoang bụng, tử cung (bơm, tưới thuốc vào).

Cloramin B ổn định hơn, bền vững hơn Canxi Hypoclorid. Có thể hấp thu từ vết thương; nhưng với nồng độ nói trên, không gây độc cho cơ thể vật nuôi.

+ Cloramin T:

Về mặt hoá học, có tên là *p – Toluol – Sulfon – Cloramit – Natrium.*

Chứa 20 – 25% Clo hoạt động. Hoạt phổ sát khuẩn và cơ chế tác dụng tương tự như Cloramin B.

– Trong thực hành thú y còn dùng phổ biến một số thuốc khác có chứa Clo phân tử; nhưng không giải phóng Clo hay Hypoclorid như Cloramin. Đó là HexaClorofen và Clorhexidin.

f) Hexa Clorofen (Hexa Clorophenum, Ritocept)

Là chất dạng tinh thể, gần như không có mùi. Không tan trong nước; nhưng tan tốt trong cồn và dung dịch Alcali – hydroxyd.

Danh pháp hoá học: *2 – 2' Metylen – Bis (3 – 4 – 6 – Tricor) – Phenol.*

Thường dùng dung dịch 1 – 3% trong xà phòng, hoặc trong hỗn hợp nước với chất béo để sát trùng tay.

Tác dụng tốt với vi khuẩn Gr (+); tác dụng kém hơn với Gr (–). Ít tác dụng với vi khuẩn kháng toan, nha bào, nấm, virus.

g) Clorhexidin (Biotensid, Supersept)

Thường dùng 2 dạng: Clorhexidin – digluconat;

Clorhexidin – HCl.

Tác dụng tốt với cả vi khuẩn Gr (+), Gr (–).

Mủ, tổ chức chết, huyết tương,... không làm ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc.

Sát trùng tay, dùng dung dịch 0,5 – 1% (Trước khi làm phẫu thuật Thú y hoặc sau khi tiếp xúc với các đàn vật nuôi bệnh).

Rửa vết thương dùng 0,0002 – 0,0005%.

Trong công nghiệp chế biến sữa, dùng 0,02 – 0,2% để xử lý sữa và dung dịch 0,02% để khử trùng các dụng cụ vắt sữa (máy vắt sữa).

2.6.2. Các chế phẩm chứa Iod

Iod là chất ở dạng tinh thể, ánh kim loại. Ít tan trong nước (1/3500), tan nhiều trong cồn, Ete, Cloroform và dung dịch Iodur Kali.

Iod vừa có tính oxy hoá, vừa có phản ứng thế với các chất hữu cơ, các chất phẩm màu. Làm ảnh hưởng xấu đến các dụng cụ và thiết bị kim loại.

Dung dịch Iod diệt các vi sinh vật trên bề mặt da. Trên các vết thương mới, thuốc làm đau rát, "cháy", sau đó giết chết các tế bào (cả tế bào vi sinh vật). Nồng độ Iod càng cao, tác dụng sát khuẩn càng mạnh, tổ chức cơ thể bị chết cũng càng nghiêm trọng. Nếu tiêm dung dịch cồn Iod hoặc dung dịch Iodur Kali – Iod vào lớp sâu dưới da, nơi đây sẽ bị viêm, sau đó tổ chức nơi tiêm bị chết; cuối cùng thì các bạch cầu sẽ thu dọn các tổ chức chết đó.

a) Cồn Iod

Là dung dịch gồm 5% Iod, 4% Iodur Kali hoà tan trong cồn 80%. IK giúp hoà tan Iod; đồng thời nó hạn chế sự hình thành các muối Iodat và acid Iod – Hydrogenic (chất này có tác dụng kích thích rất mạnh tổ chức cơ thể). Không sử dụng trực tiếp lên niêm mạc, ngoại trừ trường hợp bị bệnh nấm Actinomycosis ở lưỡi trâu, bò.

Thường dùng cồn Iod để sát trùng da trước khi tiêm hay trước khi làm phẫu thuật ở gia súc.

b) Dung dịch Lugol

Hoà tan Iod trong dung dịch chứa nước Iodur Kali. Tỷ lệ giữa I, IK và nước thường thay đổi, tuỳ theo mục đích sử dụng và cũng được viết khác nhau trong các tài liệu chuyên khảo. Trong Thú y, dùng để diệt một số ký sinh trùng đường hô hấp, bệnh sản khoa (viêm tử cung). Đặc biệt có thể dùng để tiêu diệt một số vi trùng gây bệnh thối ấu trùng ong mật (thối ấu trùng châu Âu – theo nghiên cứu của trường ĐHNN1 – 1982).

c) Các Iodofor

Đây là các chế phẩm hỗn hợp, các polyme (Polyvinyl – pyrrolidon) có chứa Iod, có tác dụng diệt khuẩn trên bề mặt, có tác dụng tẩy rửa. Tan tốt trong nước.

Các chất kiềm, xà phòng làm mất tác dụng sát trùng. Ngược lại, các chất axit (pH = 3,0 – 4,0 là tốt nhất) làm tăng tác dụng. Nhiệt độ > 35°C làm mất tác dụng (thuốc bị phân huỷ); vì vậy khi pha chế, không được dùng nước có nhiệt độ cao. Dung dịch Iodofor đã pha, bị phân huỷ ở nhiệt độ phòng. Ánh sáng làm phân huỷ thuốc nhanh. Vì vậy luôn luôn phải sử dụng thuốc mới pha chế và dùng ngay.

Iodofor tác dụng diệt tốt và nhanh các virus, vi khuẩn, nấm, nhiều đơn bào,... ít dùng với nha bào.

Riêng các loại virus: Iodofor tác dụng kém với Adenovirus. Dùng khử trùng tiêu độc: cục bộ, phân và chất thải, các máy móc, thiết bị, dụng cụ chăn nuôi,...

Chú ý: Iod có thể kết hợp với một số loại Protein (nhất là với Casein) tạo thành các chất có hoạt tính tuyến giáp. Do đó sau khi khử trùng dụng cụ, thiết bị,... ta phải rửa lại bằng nước sạch, tránh để chúng nhiễm vào các sản phẩm chăn nuôi.

2.6.3. Aldehyd

Trong nhóm này, có nhiều chất có tác dụng khử trùng mạnh, phổ tác dụng rộng.

Trong sản xuất, thường dùng nhất là Formaldehyd và Glutaradehyd.

a) Formaldehyd

Là chất ở thể khí, không màu, kích ứng mạnh, mùi cay hắc.

Dung dịch nước có chứa 40% khí Formaldehyd, được gọi là Formalin (Formaldehydum Solutum). Từ dung dịch Formalin, khí Formaldehyd được giải phóng với sự giúp đỡ của các chất oxy hoá (*ví dụ:* Kalium Permanganat). Có thể phối hợp Formalin với các xà phòng loại Anion hoạt động; nhưng khi phối hợp với Natrium Hipoclorid sẽ gây nổ, cháy. Cần đề phòng.

Formaldehyd là chất khử mạnh, diệt vi khuẩn, virus, nấm. Không có tác dụng với ký sinh trùng. Gây kích ứng rất mạnh với da và niêm mạc.

Trong thực hành thú y, có thể dùng dạng dung dịch Formalin hoặc dạng hơi Formaldehyd. Ở dạng hơi, tác dụng tốt, nếu độ ẩm của không khí đạt 80 – 90% và nhiệt độ tối thiểu 20°C. Nồng độ khí (hơi) Formaldehyd phải đạt 0,1% thể tích. Dạng dung dịch dùng khử trùng cục bộ, phân và chất thải (lỏng) cần có nồng độ 1 – 5%. Khử trùng trứng, nồng độ 10mg/lít, khử trùng bàn chân (trâu, bò bị thối móng) 1 – 5%, khử nấm (Actinomycoma) phải dùng 5 – 10% mới có kết quả.

– Hỗn hợp Formaldehyd – xà phòng (Formaldehydum Saponatus):

Là dung dịch màu vàng nhạt, có chứa Formaldehyd, cồn, xà phòng và dầu thơm. Trong đó Formaldehyd khoảng 15%. Cồn và nước có thể trộn theo tỷ lệ bất kỳ.

Dùng sát trùng tay, vết thương và dụng cụ Thú y (lần lượt theo nồng độ 3%; 0,5% và 5% hoà trong nước).

– Hỗn hợp Formalin và thuốc tím:

Có thể sử dụng phối hợp Formalin với $KMnO_4$ để giải phóng hơi Formaldehyd theo tỷ lệ sau:

100ml Formalin + 6g $KMnO_4$

Phương pháp này được áp dụng để khử trùng không khí, nền, trần, tường nhà chăn nuôi, kho vật dụng, máy ấp trứng,...

Cách làm: Dùng chậu sành (sứ) dày, đặt ở giữa nền chuồng, cho Formalin vào trước, tiếp đó cho $KMnO_4$. Phản ứng sinh nhiệt cao. Hơi Formaldehyd sẽ bốc lên, lan toả khắp nhà. Phải đóng kín cửa từ 10 – 12 giờ để tác dụng khử trùng được triệt để. Sau thời gian trên, mở cửa cho thông thoáng hết mùi Formaldehyd rồi mới nhập gia súc (gia cầm) vào nuôi hoặc cho đợt trứng mới vào ấp.

b) Glutaraldehyd

Là hợp chất có mùi đặc trưng, màu vàng nhạt, tan bất kỳ tỷ lệ nào trong nước. Glutaraldehyd so với Formaldehyd về mặt hoá học, nó chứa 2 nhóm Aldehyd hoạt động. Dung dịch có tính acid nhẹ. Nhưng nếu độ pH xuống đến 3 – 4 thì hết tác dụng sát khuẩn.

Nếu kiềm hoá nhẹ bởi $NaHCO_3$ để có pH = 7,5 – 8,5 thì lại có tác dụng sát khuẩn trở lại.

Thuốc tác dụng tốt với cả vi khuẩn Gr (+) và Gr (–), với các vi khuẩn kháng toan, nha bào, nấm và virus. Không tác dụng với ký sinh trùng. Thời gian diệt vi khuẩn và virus cần 30 phút, diệt nha bào cần 3 giờ.

Ưu điểm của Glutaraldehyd là không làm hỏng các vật dụng bằng kim loại, cao su, chất dẻo, sơn.

Các loại xà phòng, các chất tẩy rửa, không làm mất tác dụng của thuốc này.

Kích thích nhẹ da, nhưng kích thích mạnh niêm mạc; do đó nếu thuốc trực tiếp tiếp xúc với niêm mạc sẽ làm tổn thương niêm mạc.

Ứng dụng thực tế: dùng khử trùng các dụng cụ Thú y không chịu nhiệt. Do thuốc có gây kích ứng da nên phải dùng găng tay cao su để tránh tổn hại cho bàn tay.

2.6.4. Các thuốc oxy hoá

Là những thuốc khi sử dụng sẽ giải phóng oxy nguyên tử. Có tác dụng oxy hoá làm biến đổi chức năng sinh học của các enzim.

a) Hydrogen perocid (H_2O_2)

Là chất dễ bay hơi, tan rất tốt trong nước. Khi dung dịch H_2O_2 nồng độ cao tiếp xúc với da, sẽ làm phồng rộp da, thành các nốt nhỏ trong chứa khí. Dung dịch đậm đặc bán trên thị trường có chứa 27 – 32% H_2O_2.

Là thuốc sát trùng rất tốt. Trong tất cả mọi tế bào ta đều gặp enzim Catalase. Enzim này dưới tác động của H_2O_2 sẽ bị phân huỷ.

Ở các vết thương sâu, có tổ chức hoại tử nhiều, H_2O_2 sẽ tạo các bọt khí O_2 và giúp cho việc loại thải các tổ chức chết, máu mủ hoặc các chất bẩn khác một cách dễ dàng, thuận lợi.

Khi sát trùng bằng H_2O_2, đồng thời với tác dụng sát trùng, tách bỏ tổ chức chết, H_2O_2 cũng biến đổi thành các chất không độc hại, đó là nước và oxy.

Thường dùng dung dịch H_2O_2 nồng độ 3% để sát trùng miệng, vết thương. Nồng độ cao hơn có thể làm ngừng xuất huyết ở tổ chức nhu mô.

b) Carbamid – Hydrogen perocid (Hyperol)

Là hỗn hợp gồm H_2O_2 và Carbamid 33 – 36% ($NH_2CONH_2 - H_2O_2$). Tan tốt trong nước và cồn. Thuốc vừa oxy hoá, vừa khử mạnh. Công dụng và cách dùng tương tự như H_2O_2.

c) Thuốc tím: Kalium permanganat ($KMnO_4$)

Là thuốc oxy hoá mạnh. Khi tiếp xúc với da và niêm mạc, sẽ nhuộm da và niêm mạc thành màu nâu vì MnO_2 được hình thành. Oxy được giải phóng từ từ sẽ gắn với các chất hữu cơ. Thuốc vừa sát trùng, vừa khử mùi hôi thối. Nồng độ thuốc tuỳ thuộc yêu cầu sát trùng mà quyết định đặc hay loãng.

Trong thực tế, thường dùng dung dịch 0,02 – 0,1% để sát trùng miệng; 0,2 – 0,5% rửa vết thương thối bẩn (vừa sát trùng vừa khử mùi).

$KMnO_4$ còn là thuốc đối kháng khi ngộ độc Phospho và Cyan (ở nồng độ 0,01%).

Phối hợp với acid Boric làm tăng tác dụng sát trùng và không gây kích ứng tổ chức.

2.6.5. Các loại cồn

Tác dụng diệt khuẩn. Nồng độ càng cao, tác dụng càng mạnh.

Thường dùng nhất là Etanol (Etilalcohol), ngoài ra còn dùng các loại Propylalcohol, Isopropylalcohol.

Thường dùng cồn 70 – 80% sát trùng tay, da. Dùng cồn 90 – 96% để đốt, tiệt trùng các dụng cụ kim loại (dao, pince, kéo,...). Cồn tác dụng tốt với vi khuẩn đang sinh trưởng, nhưng không tác dụng với nha bào.

Các loại Glycol như Etylenglycol, Propylenglycol, Trietylenglycol,... được dùng khử trùng không khí. Tác dụng diệt khuẩn, diệt nấm; ít độc với vật chủ.

Trietylenglycol có tác dụng tốt nhất. Nồng độ 0,005mg/lít, đảm bảo độ ẩm 40% là thích hợp nhất. Không khí khô hoặc quá ẩm đều làm mất tác dụng của thuốc.

2.6.6. Các chất hoạt động bề mặt (chất diện hoạt)

Các chất hoạt động bề mặt được chia làm hai nhóm:

Nhóm các chất hoạt động bề mặt có phân cực và nhóm các chất hoạt động bề mặt không phân cực.

a) Các chất hoạt động bề mặt có phân cực

Bao gồm các chất có khối lượng phân tử trên 200. Tan trong nước và có tác dụng làm giảm sức căng bề mặt. Được sử dụng rộng rãi trong đời sống hằng ngày, trong Thú y và Y học. Do tác dụng làm giảm sức căng bề mặt nên tại nơi các chất này tiếp xúc (*ví dụ:* da), các chất bẩn sẽ bị phân cắt thành những tiểu phần rất nhỏ, không bám dính vào da, được tẩm ướt rồi được tẩy sạch bởi nước dội rửa.

Mặt khác, trên bề mặt được tiếp xúc với thuốc, các tiểu phần của chất bẩn, của vi khuẩn,... cũng được trao đổi thế hiệu điện với thuốc và chúng cùng đẩy nhau (hoặc kéo nhau) ra khỏi nơi bám.

Do vậy, người ta còn gọi các chất này là "chất tẩy rửa".

Các chất tẩy rửa là các chất lưỡng cực. Trong phân tử của nó vừa có cực ưa nước (Polarus) bị kéo bởi phân tử nước, vừa có cực kỵ nước (Apolarus) bị kéo bởi Lipid. Tuỳ theo dấu của cực ưa nước, người ta chia ra: các chất tẩy rửa Anionic mang điện âm và các chất tẩy rửa Cationic mang điện dương.

➢ **Các chất tẩy rửa Anionic**

Đặc trưng của các hợp chất nhóm này là sự kết hợp giữa các sản phẩm acid béo (anion) với thành phần tẩy và tạo bọt. Gồm các chế phẩm: xà phòng và các Sulfat – rượu béo.

– Xà phòng:

+ Đây là các muối của Natri hoặc Kali với các acid béo như là Pamitic, Stearic và Oleic.

Xà phòng Kali mềm, "xốp" và nếu không tinh chế tốt, ngoài Glycerin dư thừa ra, còn chứa nhiều KOH, hoặc K_2CO_3. Do đó có tính kiềm mạnh.

Xà phòng Natri rắn hơn, các chất dư thừa trong công nghệ chế tạo dễ tách bỏ hơn.

Các loại xà phòng này rất thông dụng trong đời sống hằng ngày và trong Y học, Thú y,...

pH của chúng thường là 9,5 – 10. Chúng tẩy rửa tốt các chất bẩn và đồng thời cũng tẩy rửa cả các vi khuẩn trên đó.

Không sử dụng xà phòng Kali trong thời gian lâu trên da vì có thể gây các vết ban đỏ; thậm chí làm tổn thương cả tổ chức liên kết dưới da. Uống nhầm, gây nôn. Tiêm nhầm, làm dung huyết (phá vỡ hồng cầu).

Xà phòng có thể là xà phòng trung tính, acid, kiềm và xà phòng béo (tuỳ theo công nghệ chế tạo và mục đích sử dụng).

Trong các xà phòng acid có dư thừa acid béo. Loại này dùng để chế tạo các loại "xà phòng điều trị" khác nhau.

Xà phòng phối hợp với các thuốc điều trị ngoại ký sinh trùng trên da, có khả năng giúp thuốc diệt ký sinh trùng thấm sâu xuống các lớp dưới da và tích luỹ ở đó. Ký sinh trùng chích hút thức ăn sẽ hút cả thuốc và chết. Xà phòng Kali rất thích hợp cho việc chế tạo loại "xà phòng dược phẩm" này.

Như trên đã nói, các loại xà phòng mềm, có thể gây nôn cho động vật, đặc biệt với các loại hay nôn, dễ nôn như chó, mèo, lợn; chúng sẽ không chịu đựng được với các thuốc có dùng xà phòng mềm làm dung môi.

+ Các chế phẩm:

* Sapo Stearini: là xà phòng Natri, chất lượng tốt; được chế tạo từ acid Stearic và Na_2CO_3.

* Sapo Kalinus: là xà phòng mềm, màu vàng nhạt. Chế tạo từ acid Oleic và KOH.

* Spiritus Saponatus: có 8 – 10% xà phòng Natri trong cồn 80% (80 độ).

Trong môi trường acid, trong nước nặng (có nhiều Ca^{2+}; Mg^{2+}) các xà phòng Anionic bị tủa và mất hết tác dụng.

– Các Sulfat – rượu béo: Là các muối của các Este tạo ra bởi acid Sulfuric và rượu béo; có tác dụng tẩy rửa tốt. Ion Canxi (Ca^{2+}) và các chất có tính acid không làm giảm tác dụng.

– Các bột giặt, tẩy không có xà phòng: các chế phẩm tạo hương thơm khi giặt, được sử dụng các dạng Sulfat – rượu béo này.

Trong thực hành điều trị thú y, sử dụng rất rộng rãi để sản xuất các chế phẩm diệt ngoại ký sinh trùng (Insecticid). Sản phẩm thông dụng nhất là: Natrium – laurisulfat, Natrium – Cetylstearil – Sulfat và Natrium – Dioctylsulfo – Succinat.

➢ **Các chất tẩy rửa Cationic** (còn gọi là các xà phòng invert)

– Là các muối Ammonium bậc 4. Thành phần có tác dụng tẩy rửa là các Cation (các gốc Ammonium). Xà phòng loại Cationic có thể sử dụng cả trong môi trường acid.

Không trộn dùng chung 2 loại xà phòng Anionic và Cationic vì chúng sẽ tác dụng với nhau thành một hợp chất không còn tác dụng tẩy rửa.

Xà phòng Cationic phá huỷ các enzim; đồng thời cũng có tác động lên cả các Protein của tế bào vi khuẩn, làm phá huỷ cấu trúc của chúng, làm tăng thế hiệu màng và cuối cùng vi khuẩn chết.

Pha loãng ở nồng độ 1: 50.000 trở lên, chỉ có tác dụng kìm khuẩn; nhưng nồng độ đậm đặc hơn, chúng sẽ diệt khuẩn, chủ yếu là Gr (+). Có tác dụng diệt nấm (*ví dụ:* Candida Allbicans). Không có tác dụng với nha bào. Ít tác dụng với virus.

Protein, mủ, tổ chức chết, làm giảm tác dụng của các Cationic. Tuy vậy người ta vẫn có thể dùng để sát trùng các vết thương, vết bỏng (sau khi đã rửa sạch các chất bẩn).

– Các chế phẩm thường dùng:

+ Benzalconium Clorid (Benzalconium Chloratum): Là bột hoặc dạng hạt Zelatin, màu vàng trắng. Tan tốt trong nước, cồn, aceton. Dung dịch 0,2% trong cồn, dùng sát trùng vùng mổ. Dung dịch đậm đặc hơn trong nước, dùng sát trùng tay; trong dạng Cream, Pommad dùng bôi sát trùng bàn tay, cánh tay khi khám trực tràng, khám tử cung, âm đạo,...

Thuốc tạo thành một lớp "màng mỏng" trên da, có tác dụng sát trùng tốt.

Tuy vậy, các vi khuẩn gây bệnh vẫn có thể ẩn náu dưới lớp màng đó.

+ Cetil – Piridinium – Clorid (Cetylpiridinium Chloratum): Là chất dạng xà phòng, màu vàng trắng.

Độ hoà tan tương tự như Benzalconium Clorid.

Dung dịch 0,1 – 1% dùng điều trị các vết thương, vết bỏng trên da, còn có thể dùng khử trùng các dụng cụ Thú y.

Để đề phòng hiện tượng mang khuẩn (mang trùng), làm chóng khô dụng cụ thú y, người ta cho thêm Natrinitrit 0,5% vào dung dịch xà phòng Cationic.

Nồng độ 2 – 3% dùng khử trùng máng ăn, máng uống.

+ Bradophen (Bradomast, Bradobad, Bradoman): Tinh thể không màu, không mùi. Tan tốt trong nước và trong các dung môi hữu cơ. Đây là hợp chất Ammonium phân cực với một chuỗi Carbon rất dài và 2 nhóm Hydroxyl (Benzyl – dodecil – /bis – 2 – hydroxyetyl/ – Ammonium clorid).

Phổ tác dụng rộng với nhiều loại vi sinh vật: vi khuẩn Gr (+), Gr (–), các nấm, nấm men và nhiều loại virus. Thuốc ít độc.

Dung dịch thuốc không gây kích thích da và niêm mạc. Nhiệt độ tăng sẽ làm tăng tác dụng diệt khuẩn.

Dung dịch 0,1 – 1% để khử trùng cục bộ, các dụng cụ thú y – chăn nuôi. Dung dịch 0,02 – 0,2% sát trùng tay, bầu vú; 0,01% sát trùng trứng gia cầm.

➢ **Các chất lưỡng cực** (*chất điện hoạt lưỡng cực, chất tẩy rửa lưỡng cực*)

Là các hợp chất có chứa Dodecil – Di(aminoetyl) – Glycin.

Do có mang 2 điện tích trái dấu nên phổ sát khuẩn của chúng rộng hơn các loại xà phòng khác.

Trong dung dịch, phân ly ra các ion, giống như các xà phòng và các Ammonium bậc 4. Tác dụng chung là tẩy rửa.

b) Các chất điện hoạt không phân cực

Không có tác dụng diệt khuẩn; nhưng có tác dụng tẩy rửa và do đó tẩy rửa luôn cả các vi sinh vật. *Ví dụ:* Tweeen, Span,...

Khi dùng phối hợp với các chất loại Cationic không những không trung hoà lẫn nhau mà trái lại, làm tăng tác dụng lên.

Chất thường dùng nhất trong nhóm này là Alkil – Fenol – Polyglycol Ete. Dùng làm dung môi hoà tan các chất sát khuẩn. Thường phối hợp với các loại xà phòng nói trên để tăng hiệu quả tẩy rửa và sát trùng, tăng hiệu quả khử mùi.

2.6.7. Phenol và các dẫn xuất (acid Carbolic)

Là chất kết tinh có mùi đặc trưng, màu trắng hoặc hơi hồng.

Phối trộn với nước ở nồng độ 10%: Tác dụng tốt với vi khuẩn, nấm; nhưng không diệt được nha bào.

Tác dụng vào tế bào chất: Nồng độ trên 1% làm đông vón Protein.

Là chất hoà tan trong Lipid nên có thể thấm qua màng tế bào một cách dễ dàng và làm tăng tác dụng diệt tế bào.

Trên da, niêm mạc, tại các vết loét, thuốc được hấp thu tốt. Mủ, huyết tương, các tổ chức chết, phân và các chất hữu cơ khác làm giảm tác dụng của Phenol.

Do có độc với cơ thể nên ngày nay ít dùng, chỉ còn ý nghĩa, giá trị lịch sử.

Người ta đã chế tạo các chế phẩm khác, có tác dụng diệt khuẩn mạnh hơn, phổ tác dụng rộng hơn. Đó là Cresol và Timol. Kết hợp sử dụng 2 chất này (hỗn hợp) càng làm tăng tác dụng diệt khuẩn.

a) Cresol (Cresolum)

Tác dụng độc tương tự như Phenol; nhưng tác dụng diệt khuẩn thì mạnh gấp 3 lần.

Cresol "thô" tối thiểu chứa 50% Metacresol. Ít tan trong nước, có thể dùng tẩy uế cục bộ. Để cải thiện tính hoà tan trong nước, người ta phối hợp Cresol với các loại xà phòng. Chế phẩm có tên Liquor Cresoli Saponatus, chứa 50% Cresol. Dung dịch Cresol 1% dùng rửa tay, 5% dùng khử trùng dụng cụ.

b) Timol (Thymolum)

Timol (Isopropycresol) tác dụng 25 lần mạnh hơn Cresol, lại ít độc hơn. Khó tan trong nước. Nồng độ 30% trong nước đã ức chế vi khuẩn. Trong các phòng thí nghiệm, người ta sử dụng để xử lý đồ hộp. Dung dịch 5% trong cồn dùng sát trùng da.

2.6.8. Các acid và kiềm

a) Các acid vô cơ

Do tác dụng tàn phá mạnh các tổ chức, tế bào nên không sử dụng các acid vô cơ làm thuốc sát khuẩn, ngoại trừ acid Phosphoric. Chủ yếu là dùng dung dịch Superphosphat 10% (có chứa Canxi – Tetrahydro – Phosphat) có tính acid để sát trùng những nơi có ô nhiễm virus lở mồm long móng (như đồng cỏ, các khu vực sản xuất thức ăn gia súc,...).

Các dung dịch acid có pH < 4 đều có tác dụng diệt virus. Cũng còn sử dụng HCl để khử trùng xương, da khi có nghi vấn bị nhiễm các nha bào nhiệt thán.

b) Các acid hữu cơ

Acid Lactic, acid Axetic, acid Butyric,... đều có tác dụng sát khuẩn. Trong đó acid Lactic có vai trò quan trọng hơn trong việc sử dụng diệt khuẩn các sản phẩm động vật khi có dịch lở mồm long móng.

Acid Butyric, acid Propyonic dùng bảo quản ngũ cốc làm thức ăn gia súc, gia cầm. Acid Salicylic được dùng trong điều trị các bệnh trên da vật nuôi. Muối Na – và các Este Metyl – hay Propyl – của acid p – Oxybenzoic được dùng trong bào chế dược khoa (bảo quản các dược phẩm không bị nhiễm khuẩn).

c) Các chất kiềm

Các dung dịch kiềm có pH từ 11 – 13 đều có tác dụng sát khuẩn; nhưng cũng gây hoại tử, tàn phá các tổ chức khí quan cơ thể nặng nề.

Nhiệt độ tăng, tác dụng sát khuẩn của các dung dịch kiềm tăng.

Thường dùng phối hợp các chất kiềm với các thuốc Hypoclorid, Silicat, Formalin để khử trùng, tiêu độc.

2.6.9. Thuỷ ngân và các chế phẩm

Những năm gần đây, ít sử dụng trong thú y. Tuy vậy, để tiêu diệt các nấm gây bệnh, các dẫn xuất thuỷ ngân vẫn có giá trị tốt (như các Oxyd – các Sulfit thuỷ ngân).

Có các chế phẩm: Thiomesalum, Phenylhydragyrum Boricum, Phenyl mercurri nitratum,...

2.6.10. Các chất màu (các phẩm nhuộm)

Nói chung, ngày nay ít sử dụng làm thuốc sát khuẩn.

Có các thuốc: Tím Gencian, Fuchsin, lục Malachit, xanh Metylen,... thuộc nhóm các phẩm nhuộm Trifenyl.

Bên cạnh đó, còn có nhóm các dẫn xuất Acridin. Gồm Xantacridin (Acriflavinium Chloratum) và một số chất khác.

Nhóm các chất màu Azot, như đỏ Tripan, Xanh Tripan.

2 nhóm sau (Acridin và Azot) gần đây được xếp vào các thuốc hoá học trị liệu (Kemoterapeuticum). Vì chúng được dùng điều trị một số ký sinh trùng đường máu như *Trypanosoma*.

2.7. Tóm tắt phổ tác dụng của một số thuốc sát khuẩn thường dùng

Thuốc		Vi khuẩn				Nấm và nấm men	Virus
		Gr (+)	Gr (–)	Kháng toan, kiềm	Nha bào		
Halogen (Clorin, Iodin)		+++	+++	++	++	++	++
Cồn Ethylic		+++	++	++	±	±	±
Aldehyd		+++	+++	++	++	++	++
Chất hoạt động bề mặt	Cationic	+++	+	±	±	±	±
	Lưỡng tính	+++	+++	++	+	+	+
Thuỷ ngân		++	+	0	++	++	
Carbanilid, Salicylanid		+++	++		++	++	
Chất màu (phẩm nhuộm)		++	±	±	±	±	0
Phenol		+++	±	±	+	+	±

3. THUỐC KHÁNG SINH

3.1. Định nghĩa

Thuốc kháng sinh là các chất có nguồn gốc tự nhiên và các sản phẩm cải biến chúng bằng con đường hoá học, có khả năng ức chế hoặc tiêu diệt các vi sinh vật gây bệnh ngay ở nồng độ thấp (10^{-3} – 10^{-2}µg/ml); ở liều điều trị, không hoặc ít độc với cơ thể vật chủ. Một số còn có tác dụng ức chế sự phát triển của tế bào ung thư.

3.2. Phân loại

Có nhiều cách phân loại, tuỳ theo mục đích sử dụng. *Ví dụ:* phân loại theo nguồn gốc kháng sinh, theo công dụng kháng sinh,...

Để phục vụ cho việc ứng dụng thuốc kháng sinh, sách giới thiệu một số cách phân loại quan trọng.

3.2.1. Phân loại theo cấu trúc hoá học và tác dụng dược lý

Có các nhóm sau:

a) Nhóm β – Lactamin

Gồm các phân nhóm:

– Phân nhóm Penicillin:

+ Các Penicillin tự nhiên: Penicillin G, Penicillin V (Phenoxymetyl – Penicllin), Penicillin F (Fentemyl – Penicillin), Penicillin K (Heptyl – Penicillin), Penicillin X (HydroxyBenzyl – Penicillin), Penicillin O (Allilmercaptometyl – Penicillin). (6 loại này thuộc típ G – lấy Penicillin G làm đại diện).

+ Các Penicillin bán tổng hợp: Pheneticillin, Chloxacillin, Methicillin, Nafcillin, Oxacillin. (5 loại này thuộc típ M – lấy Methicillin làm đại diện).

+ Ampicillin, Carbenicillin, Epicillin, Pirampicillin. (4 loại này thuộc típ A – lấy Ampicillin làm đại diện).

– Phân nhóm Cephalosporin: Cephaloglycin, Cephaloridin, Cephalotin. (Nhóm Cephalosporin thuộc típ C).

– Các chất ức chế β – Lactamase: Acid Clavulanic, Subbactam (Các chất này phải phối hợp với các Penicillin mới có hiệu quả cao).

b) Nhóm Aminosid (AG – Aminoglycosid, Oligosaccarid)

– Các AG tự nhiên: *Từ Streptomyces:* Streptomycin và Dihydrostreptomycin, Kanamycin, Tobramycin, Lividomycin, Neomycin, Framicetin, Paromomycin. Từ *Micromonospora:* Gentamycin, Sisomycin, Fortimycin.

– Các AG bán tổng hợp: Kanamycin B → Dibekacin, Kanamycin A → Amikacin, Sisomicin → Netilmicin, Dibecacin → habekacin.

c) Nhóm Phenicol: Chloramphenicol, Flophenicol, Thiamphenicol, Hemisuccinat.

d) Nhóm Tetracyclin: Chlortetracyclin, Oxytetracyclin, Tetracyclin, Rolytetracyclin, Metacyclin, Minocyclin, Doxycyclin.

e) Nhóm Macrolid: *Phân nhóm 1:* Erythromycin, Tylosin, Tilmicozin, Oleandomycin, Spiramycin, Tiamulin, Josamicin, Roxythromycin. *Phân nhóm 2:* Nystatin, Amphotericin B.

f) Nhóm Polypeptid (đa Peptid): Tyrothricin (Hỗn hợp Gramicidin + Tyrothridin), Bacitracin, Polymicin (A, B, C, D, E, chỉ dùng loại B tức Polymicin B và loại E tức Colistin).

g) Nhóm Rifamycin: Rifamycin B, Rifamycin S, Rifamycin SV, Rifampycin (Rimactan).

h) Nhóm Lincomycin: Lincomycin, Clindamycin.

i) Các kháng sinh khác: Vancomycin và Teicoplanin (là những Glycopeptid), Novobiocin, Virginiamycin, Acid Fusidic (Fusidine), Fosfomycin (Fosfocin), Fumagillin (Fumidin – B) trị Nosema ở ong.

k) Thuốc tác dụng kiểu kháng sinh: Theo cách hiểu gần đây, các thuốc tác dụng kiểu kháng sinh (Antibiomimetic) được coi là thuốc kháng sinh có nguồn gốc tổng hợp hoá học. Nhiều sách vẫn tách riêng và gọi chúng là thuốc kháng khuẩn tổng hợp Antibacterial để tránh lầm lẫn với định nghĩa về thuốc kháng sinh (antibiotic).

Có các nhóm quan trọng sau đây: Sulfamid; các Quinolon; Nitro – imidazol; các dẫn xuất Nitrofuran.

3.2.2. Phân loại theo công dụng chính

– Kháng sinh chống vi khuẩn.
– Kháng sinh chống virus.
– Kháng sinh chống nấm.

Sự phân loại này chỉ có ý nghĩa về lâm sàng.

3.2.3. Phân loại theo độ pH

– Các kháng sinh mang tính acid.
– Các kháng sinh mang tính kiềm.

Cách phân loại này có nhiều ý nghĩa trong thực hành, phối hợp kháng sinh khi điều trị.

3.3. Hoạt phổ kháng sinh

Chia ra:

– *Hoạt phổ hẹp:* Ở liều điều trị, chỉ ức chế hoặc tiêu diệt 1 – 2 loại vi khuẩn, Polymycin B với trực khuẩn Gr (–), Baxitracin, Tyrotrycin với trực khuẩn Gr (+); Vancomycin với cầu khuẩn Gr (+); Novobiocin diệt cầu khuẩn Gr (+) (yếu với liên cầu Gr (–)); Penicillin với cầu trực khuẩn Gr (+), chỉ với liều rất cao mới tác dụng với cầu khuẩn Gr (–).

– *Hoạt phổ rộng:* Ở liều điều trị, kìm hoặc diệt nhiều loại vi khuẩn. Gồm có: Nhóm Phenicol, nhóm Tetracyclin, nhóm Aminozit. Các thuốc này tác dụng cả cầu khuẩn Gr (+), Gr (–), cả trực khuẩn Gr (–), Gr (+), vi khuẩn lao, xoắn khuẩn, Ricketsia, PPLO. Các thuốc kháng khuẩn tổng hợp cũng có hoạt phổ rộng.

3.4. Thuốc kháng sinh kìm khuẩn và kháng sinh diệt khuẩn

3.4.1. Khái niệm chung

– *Thuốc kháng sinh kìm khuẩn:* ức chế sự phát triển của vi khuẩn.
– *Thuốc kháng sinh diệt khuẩn:* huỷ hoại, tiêu diệt vĩnh viễn vi khuẩn.

Lấy tỷ lệ $\frac{\text{Nồng độ tối thiểu diệt khuẩn (MBC)}}{\text{Nồng độ tối thiểu kìm khuẩn (MIC)}}$

Nếu tỷ lệ này > 4 là kìm khuẩn;

≈ 4 là diệt khuẩn.

Có những thuốc vừa kìm khuẩn (khi nồng độ thấp) vừa diệt khuẩn (khi nồng độ cao).

3.4.2. Các thuốc kìm khuẩn thường dùng

Erythromycin,, các Tetracyclin, Oleandomycin, các Lincosamid, Phenicol, Novobiocin, Griseofulvin (kìm nấm), các Sulfamid.

3.4.3. Các thuốc diệt khuẩn thường dùng

Penicillin, các Aminosid, Rifamycin, các kháng sinh đa Peptid, (Colistin, Bacitracin,...), Vancomycin, Teicoplamin.

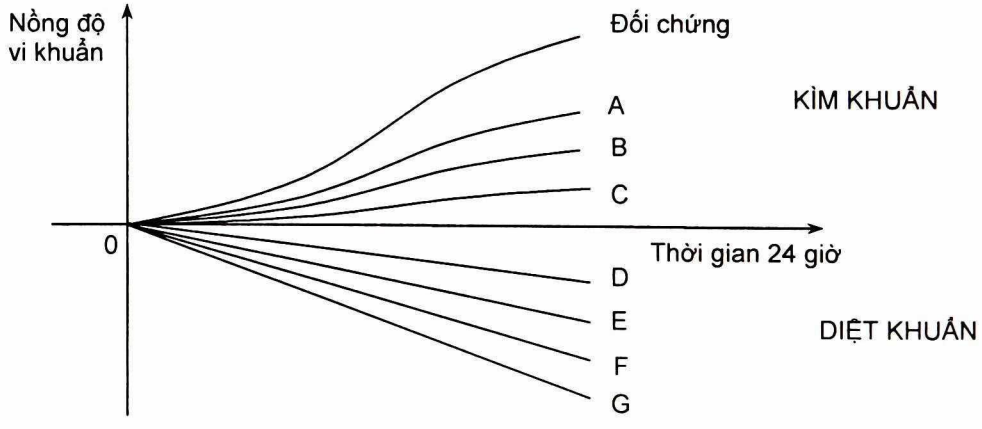
3.4.4. Phương pháp thực nghiệm xác định thuốc kìm khuẩn và thuốc diệt khuẩn

a) Thí nghiệm thuốc A với vi khuẩn S

Nồng độ thấp nhất: Nồng độ tối thiểu ức chế vi khuẩn.

Nồng độ cao nhất: Bắt đầu độc với cơ thể.

Ống số	ĐC	A	B	C	D	E	F	G
Nồng độ kháng sinh (µg/ml)	0	0,5	1	2	4	8	16	32



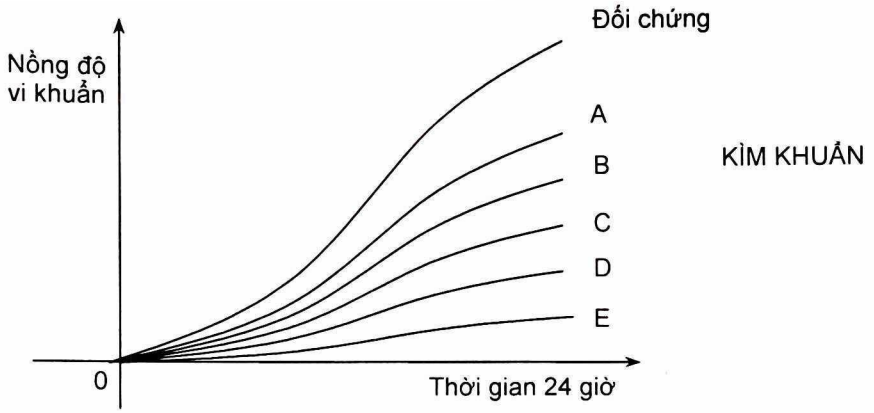
Thuốc A đối với vi khuẩn S là thuốc vừa kìm khuẩn, vừa diệt khuẩn.

b) Thí nghiệm thuốc B với vi khuẩn S

Nồng độ thấp nhất: Nồng độ tối thiểu ức chế vi khuẩn.

Nồng độ cao nhất: Bắt đầu độc với cơ thể.

Ống số	ĐC	A	B	C	D	E
Nồng độ kháng sinh (µg/ml)	0	0,5	2	6	18	54



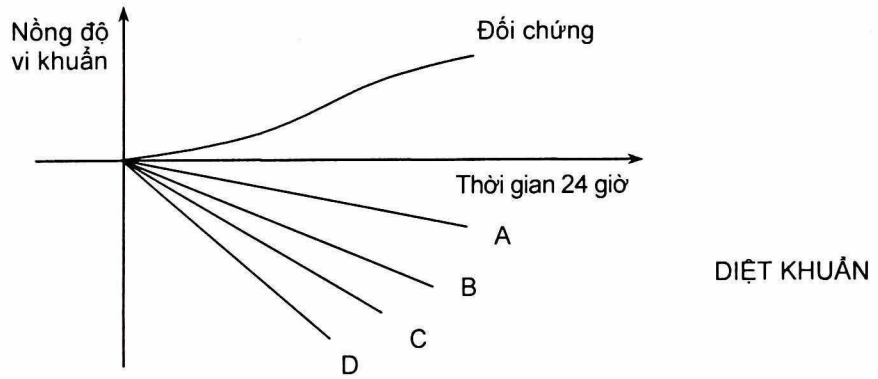
Thuốc B đối với vi khuẩn S chỉ có tác dụng kìm khuẩn.

c) Thí nghiệm thuốc C với vi khuẩn S

Nồng độ thấp nhất: nồng độ tối thiểu tác dụng lên vi khuẩn.

Nồng độ cao nhất: Bắt đầu độc với cơ thể.

Ống số	ĐC	A	B	C	D
Nồng độ kháng sinh (µg/ml)	0	1	10	20	40



Thuốc C đối với vi khuẩn S là thuốc diệt khuẩn.

Chú ý:

– Kìm hay diệt chỉ có ý nghĩa tương đối.

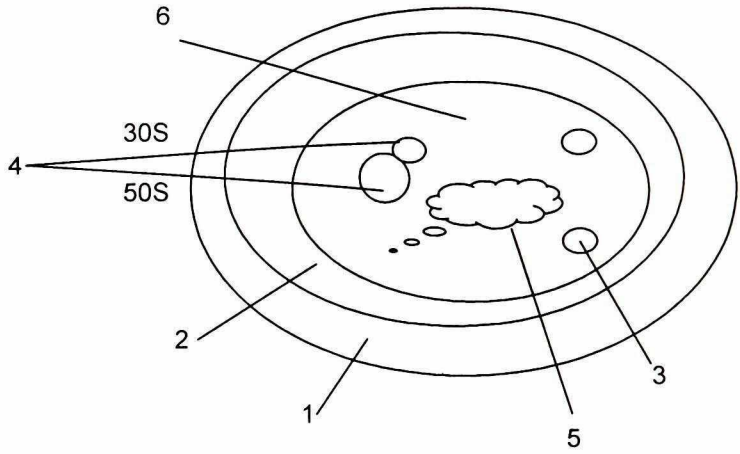
– Phân biệt thuốc kìm hay diệt là ở nồng độ trung bình, không gây độc với con bệnh mà lại tác dụng tốt với mầm bệnh.

– Vi khuẩn kiểm tra phải là vi khuẩn "chuẩn" chưa kháng thuốc.

3.5. Cơ chế tác dụng của thuốc kháng sinh

Đây là vấn đề rất rộng, rất sâu, có thể tóm tắt một cách khái quát theo mô hình dưới đây:

3.5.1. Sơ đồ cấu tạo vi khuẩn



Hình 1.2. Sơ đồ cấu tạo vi khuẩn

1. Vách vi khuẩn; 2. Màng; 3. Hạt vùi; 4. Ribosom; 5. Nhân; 6. Bào tương

3.5.2. Đích tác động của một số thuốc kháng sinh quan trọng

– Tác động vào vách: β – Lactamin.

– Tác động vào màng: Bacitracin, Polymycin B (Polypeptid).

– Tác động lên ADN: Rifampin, Mitoxyn, Acridin, acid Nalidixic (và Fluoroquinon).

– Tác động vào quá trình sao thông tin: Actinomycin, Novobiocin.

– Tác dụng lên phần 30S Ribosom: Aminozit, Tetracyclin.

– Tác dụng lên phần 50S Ribosom: Macrolid, Chloramphenicol, Cynegistin.

3.6. Kháng thuốc kháng sinh

3.6.1. Nguyên lý sinh học

Mọi cơ thể sống khi thường xuyên tiếp xúc với thuốc (hoặc hoá chất) sẽ dần dần:

Quen → Nhờn → Kháng.

(Tuỳ theo thời gian, nồng độ và phương thức tiếp xúc).

3.6.2. Nguyên nhân dẫn đến kháng thuốc của vi khuẩn đối với kháng sinh

Ngoài nguyên nhân "bẩm sinh", còn lại là do dùng kháng sinh không đúng nguyên tắc. Cụ thể:

– Thuốc kém phẩm chất vẫn dùng.

– Liều lượng thuốc thấp.

– Liệu trình điều trị không đủ.

– Thức ăn, nước uống, thực phẩm,... có kháng sinh tồn lưu.

Tóm lại là do nồng độ kháng sinh trong cơ thể thấp, dưới nồng độ tối thiểu tác dụng – MIC.

3.6.3. Phân loại kháng thuốc

a) Kháng thuốc tự nhiên (bẩm sinh)

– *E.coli* và một số vi khuẩn Gr (–) có men Lactamase phân huỷ β – Lactamin.

– Một số vi khuẩn có cấu trúc màng, vách không cho thuốc kháng sinh thấm qua (*Clostridium, Bacteroides, Str.pyogenes, Str.faecalis, Diplococcus pneumoniae* không cho Streptomycin thấm qua, thuốc không được vận chuyển tích cực qua màng,...).

b) Kháng thuốc thu nhận

Do dùng kháng sinh không đúng nguyên tắc.

Có 2 kiểu kháng:

– Kiểu Penicillin: kháng tăng dần, khi tăng nồng độ thuốc. Không có kháng sinh nữa thì mức kháng giảm dần. Đối với kiểu kháng này có các thuốc: Penicillin, Chloramphenicol, Bacitracin, Carbomycin, Neomycin, Spiramycin.

– Kiểu Streptomycin: kháng nhảy vọt, kháng bền vững. Đối với kiểu kháng này có các thuốc: Streptomycin, Framycetin.

c) Kháng chéo

– Kháng chéo 1 chiều.

– Kháng chéo 2 chiều.

Nguyên do: các thuốc cùng có gốc cấu tạo hoá học giống nhau cùng có cơ chế tác dụng (đích tác dụng) như nhau.

d) Kháng đơn (đơn kháng)

Vi khuẩn kháng với một loại kháng sinh.

e) Đa kháng

Vi khuẩn cùng lúc kháng với nhiều loại kháng sinh.

f) Kháng thuốc lây lan (lây truyền)

Trong cùng loài (*E.coli* → *E.coli*).

Khác loài (*E.coli* → *Salmonella* hoặc các loài khác).

3.6.4. Cơ chế hình thành và phương thức lây truyền tính kháng thuốc

– Đột biến ở nhân (10^{-8} trường hợp).

– Tạo thành Plasmid, Episom kháng thuốc.

Kháng thuốc do đột biến chỉ có thể truyền dọc (cho đời sau).

Kháng thuốc do Plasmid, Episom có thể truyền dọc (cho đời sau) và thường là truyền ngang (cho những vi khuẩn khác cùng hoặc khác loài). Truyền kháng chiều ngang có thể thực hiện bằng cách:

+ Chuyển nạp: vi khuẩn "vỡ", giải phóng Plasmid ra môi trường, các vi khuẩn khác "nhập" chúng vào mình (ở vi khuẩn Gr (+)).

+ Tải nạp: do thực khuẩn thể vận tải Plasmid vào các vi khuẩn nhận (xảy ra ở vi khuẩn Gr (+)).

+ Tiếp hợp (giao hợp): thường gặp ở vi khuẩn đường ruột, khá phổ biến ở vi khuẩn Gr (–).

Trước khi tìm hiểu về truyền kháng theo cách tiếp hợp, cần biết rõ hơn khái niệm về Plasmid: là những sợi ADN khép kín, ở trong bào tương. Có nhiều loại Plasmid. Trong đó có loại Plasmid kháng thuốc gọi là Facteur R (viết tắt là RF).

Phương thức lây truyền Plasmid theo tiếp hợp: có 2 yếu tố quan trọng là: RF (Resistance Facteur) và RTF (Resistance Transfer Facteur).

RTF kết hợp với RF như là một vật "mang", chuyển RF qua cầu nối nguyên sinh, đến vi khuẩn nhận, sau đó trở lại vi khuẩn cho; rồi vận chuyển RF mới, theo như chu kỳ trước.

Chú ý: RF kháng Streptomycin khi ở *E.coli*, nó kháng ở mức 10μg/ml. Nhưng khi sang Shiga, Flexneri mức kháng là 1000μg/ml.

3.6.5. Hạn chế, loại trừ kháng thuốc

a) Trong lâm sàng

– Dùng thuốc kháng sinh đúng nguyên tắc.

– Cấm dùng kháng sinh với mục đích kích thích sinh trưởng. Đây là vấn đề tồn tại lớn ở Việt Nam hiện nay.

– Dùng kháng sinh phối hợp với các chất "kìm kháng" như: gia súc, Trypsin, Pepsin.

– Tận dụng sử dung Phytoncid khi có thể, vì Phytoncid ít bị kháng.

– Tìm kiếm các kháng sinh mới thay thế.

– Có chiến lược sử dụng kháng sinh: thuốc nào cho lưu thông? Sử dụng? Thuốc nào để dự trữ? Thời gian tái sử dụng? Chống phối hợp sử dụng tràn lan, chỉ có "lợi" trước mắt (lợi nhỏ), nhưng có hại cho lâu dài (hại lớn!).

b) Trong phòng thí nghiệm

– Cho thuốc cản trở tổng hợp ADN Plasmid tức là cản trở tạo Plasmid R như: 6 – Merkaptopurin, 5 – Fluouracin, Mitomycin (chống ung thư của Nhật), Acriflavin, Mecaprin,...

– Lắc liên tục môi trường nuôi cấy vi khuẩn: có tác dụng hạn chế quá trình tạo ra cầu nối nguyên sinh để vận chuyển RF từ vi khuẩn nọ sang vi khuẩn kia.

3.6.6. Làm mẫn cảm trở lại

– Tự mất kháng sau một thời gian không tiếp xúc với thuốc kháng sinh (sau 8 – 12 năm).

– Yếu tố vật lý: tia tử ngoại, nhiệt độ, áp suất, độ rung.

– Yếu tố sinh học: một số enzim, một số Vitamin, một số thuốc, *ví dụ: Trypanosoma pallida* mất kháng với Salvarsan.

Kháng do đột biến gen không làm mất được bởi các biện pháp trên.

3.7. Tương tác thuốc kháng sinh

3.7.1. Nhóm β – Lactamin

– Các thuốc kìm khuẩn như Erythromycin, Tetracyclin,... làm giảm tác dụng diệt khuẩn của Penicillin.

– Probenocid ngăn cản thải trừ Penicillin → kéo dài tác dụng của Penicillin, làm tăng độc hại với cơ thể.

– Phenylbutazon, Aspirin đẩy các Penicillin ra khỏi huyết tương.

– Penicillin và Streptpmycin tương tác hiệp đồng diệt liên cầu khuẩn (do làm Streptomycin dễ thấm qua vách vào trong).

– Các thuốc độc hại với thận làm tăng tác dụng chống đông của thuốc kháng Vitamin K → dễ gây xuất huyết nặng nề.

– Làm tăng độc tính với rượu Ethylic.

3.7.2. Nhóm Aminosid

– Uống Neomycin làm giảm hấp thu Penicillin V và Penicillin phổ rộng.

– AG và Polymycin làm tăng độc với thận.

– Neomycin uống, làm giảm hấp thu Vitamin B_{12}.

3.7.3. Nhóm Lincosamid

– Kaolin, Pectin uống làm giảm hấp thu Lincomycin.

– Clindamycin có khi dùng chung với AG trị trực khuẩn Gr (–).

3.7.4. Nhóm Macrolid

– Thuốc giảm nhu động ruột làm giảm hấp thu Erythromycin.

– Nhiễm kiềm làm tăng tác dụng Macrolid (dùng thêm Natribicarbonat).

– Dùng Oleandomycin cùng Ergotamin Tartrat gây thiếu máu tứ chi → hoại tử chi.

– Macrolid đối kháng với β – Lactam, với Rifamycin và các kháng sinh kìm khuẩn khác, nhưng lại hiệp đồng với Tetracyclin trong điều trị tụ cầu, liên cầu.

– Không trộn lẫn các Macrolid với bất cứ thuốc nào trong dịch truyền.

3.7.5. Nhóm Phenicol

– CAP làm tăng $t_{1/2}$ của Barbiturat, Phenytoin, Tolburtamid, Clorpropamid (do ức chế chúng chuyển hoá ở Microzom gan).

– Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin gây cảm ứng với P_{450}Cyt nên làm giảm nồng độ CAP trong huyết thanh.

– Macrolid, Lincosamid, CAP cùng gắn vào 50S, cùng ức chế tổng hợp Protein của vi khuẩn → đối kháng nhau.

3.7.6. Nhóm Tetracyclin

– Mg^{2+}, Fe^{2+}, Ca^{2+}, Al^{3+}, tạo Chelat với Tetracyclin → giảm hấp thu Tetracyclin.

– Sữa và chế phẩm sữa, thuốc kháng acid dạ dày, Vitamin,... làm giảm hấp thu Tetracyclin.

– Là thuốc kìm khuẩn nên không bao giờ được dùng chung với nhóm β – Lactamin.

– Carbamazepin, Phenytoin, Barbiturat gây cảm ứng enzim chuyển hoá Doxycyclin → rút ngắn $t_{1/2}$ của Doxycyclin trong huyết tương.

– Tetracyclin tăng tác dụng chống đông máu của loại kháng Vitamin K.

– Tetracyclin huỷ tạp khuẩn ruột → phòng sự huỷ Digocin ở ống tiêu hoá.

– Oxytetracyclin làm tăng tác dụng hạ Glucose máu của Insulin.

– Minocyclin độc với tiền đình.

3.7.7. Nhóm Rifamycin

Rifamycin: ức chế miễn dịch, hiệp đồng với thuốc ức chế miễn dịch. Gây cảm ứng với P_{450} Cyt.

3.7.8. Nhóm Quinolon

– Acid Nalidixic hiệp đồng với Polymycin, AG, Trimethoprim, Metonidazol. Đối kháng với Tetracyclin, CAP, Nitrofurantoin.

– Các thuốc kiềm hoá nước tiểu, làm tăng thải trừ acid Nalidixic → giảm tác dụng.

– Các thuốc chống toan làm tăng ion hoá acid Nalidixic → làm chậm hấp thu qua ống tiêu hoá.

3.7.9. Nhóm 5 – nitro – imidazol

– Metronidazol dùng chung với rượu, gây hoang tưởng cấp (ở người).

– Tăng tác dụng chống đông máu của loại kháng Vitamin K.

– Phenobarbital và các thuốc gây cảm ứng Microsom gan, có thể làm mất tác dụng.

3.7.10. Nhóm Nitrofuran

– pH nước tiểu acid làm tăng tái hấp thu và ngược lại.

– Không dùng chung với nhóm Quinolon vì tác dụng đối kháng.

3.7.11. Nhóm Sulfamid

– PABA và các thuốc có PABA đối kháng cạnh tranh với Sufamid.

– Thuốc có tác dụng trung hoà dịch vị sẽ làm giảm hấp thu Sulfamid.

– Sulfamid làm tăng độc tính của Phenytoin.

3.8. Phối hợp thuốc kháng sinh

3.8.1. Mục đích và lợi ích của việc phối hợp kháng sinh

– Mở rộng phổ tác dụng.

– Trị các bệnh ghép.

– Giảm liều lượng mỗi thuốc (khi cần thiết) để giảm độc tính.

– Giảm kháng thuốc nếu dùng đúng.

3.8.2. Mặt hại cần đề phòng khi phối hợp thuốc kháng sinh

– Mất tác dụng nếu phối hợp sai.

– Độc tính tăng nếu dùng sai quy định.

– Đa kháng kháng sinh tăng lên nếu dùng sai nguyên tắc.

3.8.3. Nguyên tắc và kinh nghiệm tốt khi phối hợp kháng sinh

Có một số nguyên tắc cơ bản được thể hiện ở sơ đồ dưới đây. Tuy nhiên, trong thực tế, khi đi sâu nghiên cứu có những ngoại lệ. Các ngoại lệ này sẽ được thể hiện khi giới thiệu ở các thuốc kháng sinh cụ thể.

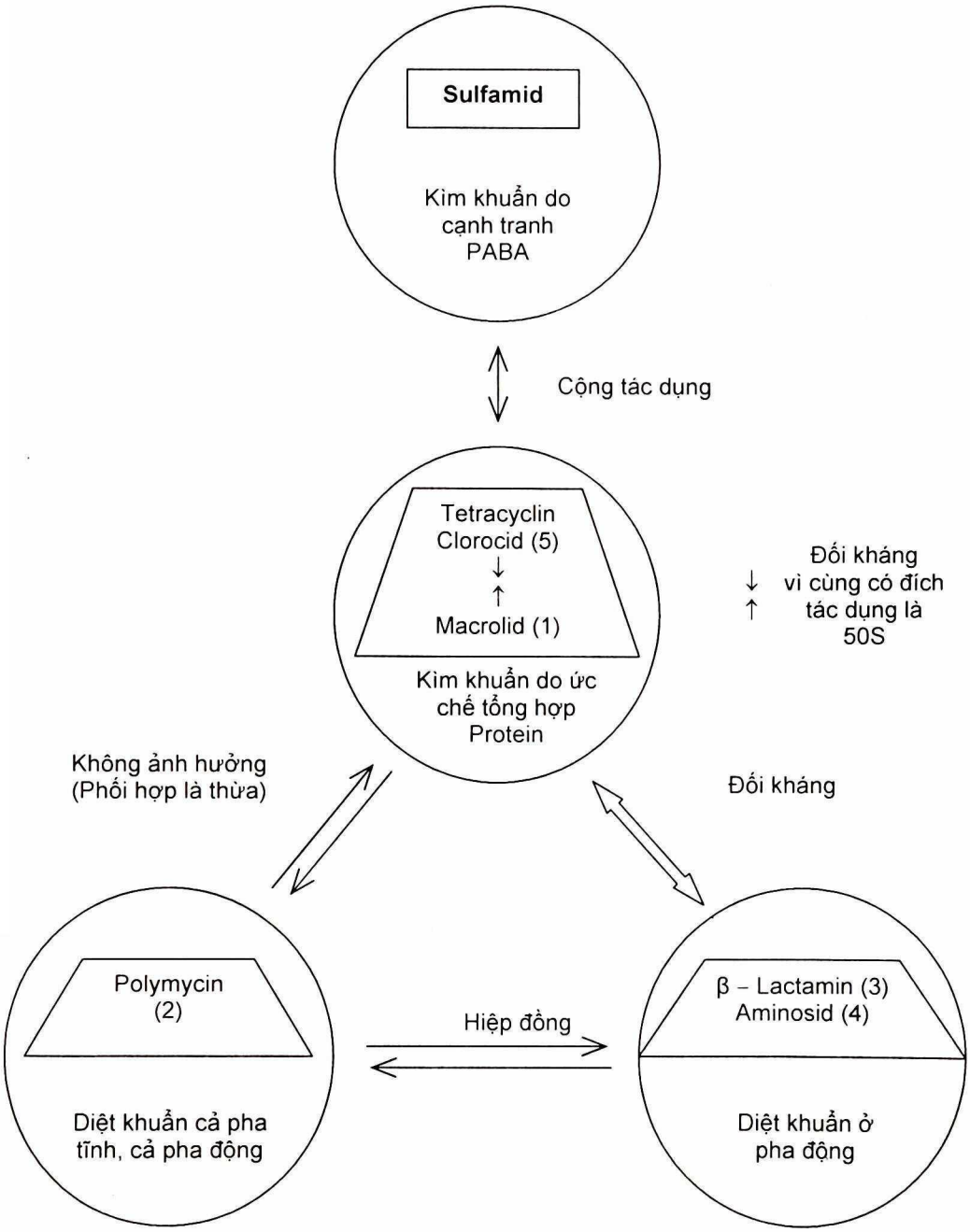
Từ sơ đồ trên hình 1.3, chúng ta có một số kết luận sau:

– Không phối hợp các thuốc kìm khuẩn với các thuốc diệt khuẩn vì: hoặc chúng đối kháng nhau, làm mất tác dụng của nhau, hoặc phối hợp là thừa, vô ích, lãng phí không cần thiết.

– Có thể phối hợp các thuốc kháng sinh có tác dụng hiệp đồng với nhau, nhưng không bao giờ phối hợp cùng một lúc 3 loại kháng sinh trở lên. Càng phối hợp nhiều kháng sinh, càng gặp nhiều đối kháng. Trong lâm sàng Thú y, phối hợp có lợi nhất, thường sử dụng nhất là Penicillin và Cephalosporin, Polymycin và Baxitracin,...

– Có thể phối hợp các thuốc kìm khuẩn với nhau, các thuốc diệt khuẩn với nhau. Song lại không phối hợp các thuốc cùng nhóm nhưng lại cùng có chung một

đích tác dụng. *Ví dụ:* Chloramphenicol và các Macrolid đều là thuốc kìm khuẩn; nhưng chúng lại có đích tác dụng chung là 50S ở Ribosom. Phối hợp là thừa.



Hình 1.3. Sơ đồ chỉ dẫn việc phối hợp sử dụng một số thuốc kháng sinh thường dùng

Ghi chú: (1) Macrolid: Erythromycin, Oleandomycin, Spiramycin, Tylosin.
(2) Polymycin: Baxitracin, Subtibin, Colistin, Polymicin B.
(3) β – Lactamin: Penicillin, Cephalosporin,...
(4) Aminosid: Streptomycin, Gentamycin, Kanamycin,...

3.9. Các mặt trái của thuốc kháng sinh (độc hại)

3.9.1. Độc trực tiếp với các khí quan cơ thể

– Các kháng sinh nhóm AG gây độc hại nhiều với thần kinh, với thận.

– Các Tetracyclin, Phenicol độc với dạ dày – ruột.

– Neomycin độc với thần kinh – cơ, gây co giật kiểu Cura.

– Tetracyclin, Chloramphenicol có thể gây quái thai.

3.9.2. Độc toàn thân

Như: choáng phản vệ, độc máu, rối loạn trao đổi chất,...

– Penicillin gây dị ứng, choáng phản vệ, một số bệnh huyết thanh.

– Chloramphenicol gây thiếu máu không hồi phục, còi cọc chậm lớn.

– Các Tetracyclin gây rối loạn chuyển hoá Canxi, còi xương, xốp xương, hư tổn men răng,...

Chú ý: Có phản ứng chéo giữa các thuốc gây độc hại. Các thuốc cùng nhóm (cấu tạo hoá học có gốc chung giống nhau) sẽ có phản ứng độc hại tương tự nhau. *Ví dụ:* không thể thay Penicillin bằng kháng sinh Ampicillin hay các Penicillin bán tổng hợp khác ở các cơ thể bị dị ứng Penicillin.

3.9.3. Bội nhiễm

Thuốc kháng sinh có thể phá hoại cân bằng sinh học, nhất là cân bằng hệ vi khuẩn ở đường tiêu hoá, đường hô hấp, đường niệu sinh dục,... do dùng kháng sinh, các vi khuẩn không mẫn cảm với thuốc, các vi khuẩn kháng thuốc, các vi nấm,... sẽ tăng sinh ồ ạt; trong khi đó, các vi khuẩn có ích bị diệt (*Ví dụ:* vi khuẩn dạ cơ) dẫn đến bội nhiễm. Bội nhiễm hay gặp ở thú y là tụ cầu, trực khuẩn mủ xanh, trực khuẩn ruột, nấm *Candida*, nấm *Fusarium*,...

Vì thế, có một số bệnh kế phát, sau khi dùng kháng sinh hay gặp là: viêm phổi, viêm da, viêm âm đạo, trực tràng.

3.9.4. Ngộ độc bởi độc tố vi khuẩn

Do dùng kháng sinh điều trị muộn, vi khuẩn cùng lúc bị chết rất nhiều, giải phóng độc tố nhiều, làm cho triệu chứng lâm sàng thêm trầm trọng, có thể tử vong. (Do đó phải dùng kháng sinh điều trị sớm).

3.9.5. Đảo lộn khả năng phòng vệ của cơ thể

Ví dụ: Chloramphenicol và một số thuốc khác làm suy giảm miễn dịch.

3.9.6. Gây thiếu Vitamin: Nhất là nhóm B và C.

3.9.7. Gây kháng thuốc (xem phần Kháng sinh).

3.10. Chất tồn lưu kháng sinh (tồn dư, dư cặn,... Residium)

3.10.1. Khái niệm chung

Là những chất đặc thù bởi thuốc kháng sinh tồn lưu kéo dài trong các sản phẩm chăn nuôi. Đây là vấn đề tồn tại lớn hiện nay trong sản xuất chăn nuôi, nuôi trồng thuỷ sản ở nước ta.

Bao gồm:

– Dạng hợp chất ban đầu.

– Các dẫn xuất đặc hiệu.
– Sản phẩm phân giải, chuyển hoá trung gian.
– Các sản phẩm phụ gia có ý nghĩa về mặt độc lý.

3.10.2. Đơn vị tính

Đơn vị thường dùng để xác định lượng chất tồn lưu là:
– mg/kg sản phẩm (hoặc trong 1 lít sản phẩm dạng lỏng).
– µg/kg sản phẩm (hoặc trong 1 lít sản phẩm dạng lỏng).
– ng/kg sản phẩm (hoặc trong 1 lít sản phẩm dạng lỏng).
– pg/kg sản phẩm (hoặc trong 1 lít sản phẩm dạng lỏng).

3.10.3. Dư lượng tối đa cho phép: MRL (Maximum Residue Limit)

– Phải xem xét, xác định cho từng loại chất đặc thù, trên từng loại sản phẩm như thịt, gan, thận, trứng, sữa, mật ong, sữa ong chúa, phấn hoa, cá, tôm,...

– MRL là lượng hợp chất cao nhất được phép tồn lưu trong sản phẩm (*ví dụ:* trong thịt, mật ong, cá, tôm, quả,...) mà không gây ảnh hưởng, không độc hại đến cơ thể người và vật nuôi khi sử dụng các sản phẩm đó làm thức ăn.

– MRL ở các nước khác nhau được quy định khác nhau (do đặc điểm sinh lý, sinh thái, đặc điểm dinh dưỡng, thói quen ăn uống của người dân từng nước).

3.10.4. Thời gian cách ly: PHI (Pry Harvest Interval)

Thời gian cách ly lý thuyết là thời gian kể từ ngày ngừng cho thuốc kháng sinh đến khi dư lượng của nó trên sản phẩm chăn nuôi chỉ còn bằng lượng cho phép tồn tại (với các thuốc cấm sử dụng thì không có vấn đề này!).

Thời gian cách ly thực tế được tính bằng thời gian cách ly lý thuyết cộng thêm một số ngày quy định nữa (tuỳ thuốc kháng sinh) hoặc nhân đôi thời gian cách ly lý thuyết.

3.10.5. Xác định dư lượng tối đa cho phép

Cơ sở khoa học để xác định dư lượng tối đa cho phép (MRL) và thời gian cách ly (PHI):

Bằng thực nghiệm và bằng tính toán, dựa trên hệ số hấp thu, hệ số thanh thải (Clearance), thời gian $t_{1/2}$ (nửa đời sinh học Half – life) để xác định 2 chỉ tiêu này. Tổ chức Y tế thế giới và Tổ chức Thú y thế giới đã có những văn bản luật pháp quy định chung về vấn đề này. Mỗi nước lại có những quy định cụ thể thích hợp cho nước mình.

Đối với chỉ tiêu dư lượng tối đa cho phép (MRL), theo quy định của Tổ chức Y tế thế giới (WHO), chỉ tiêu này vẫn chưa đủ đảm bảo an toàn thật sự cho con người. Phải xem xét đến một chỉ số khác, đó là chỉ số ADI, chỉ số về chất tồn lưu cho phép, đảm bảo an toàn chắc chắn cho người tiêu dùng.

3.10.6. Chỉ số ADI (Acceptable Daily Intake)

Lấy chỉ số MRL chia cho 100 lần. Với các thuốc có khả năng gây ung thư, phải chia nhỏ 2000 lần, sẽ được ADI. Đó là mức chất tồn lưu không gây độc chắc chắn cho người lớn. Với trẻ em phải chia nhỏ thêm 2,5 lần nữa. Ở nhiều nước tiên tiến có những quy định rất chặt chẽ. Nhiều thuốc ADI phải bằng 0. Muốn xuất

khẩu sản phẩm chăn nuôi tốt, trong cơ chế hội nhập, ta phải tuân thủ theo luật chơi của họ.

3.10.7. Ngăn ngừa chất tồn lưu

– Làm cho các nhà chăn nuôi hiểu rõ tác hại của chất tồn lưu (tác hại về sức khỏe, tác hại về kinh tế, thương mại) từ đó mọi người dân quan tâm, hưởng ứng sử dụng thực phẩm an toàn.

– Nhà nước phải có các thể chế quản lý chặt chẽ. Hiện nay, nước ta mới có một số quy định còn rất tản mạn, chưa đồng bộ, thiếu khoa học. Vụ sữa nhiễm Melamin vừa qua (2008) đã chứng minh điều đó. Các lô hàng xuất khẩu cá, tôm, mật ong, thịt lợn, sữa,... bị các nước trả lại, do có chất tồn dư kháng sinh đã gây tổn thất về kinh tế, lại làm mất uy tín của hàng Việt Nam trên trường quốc tế cũng đã chứng minh điều đó.

3.11. Các nhóm và thuốc cụ thể

3.11.1. Thuốc kháng sinh nhóm β – Lactamin

Các Penicillin, các Cephalosporin và các kháng sinh đề kháng với β – Lactamase được xếp trong nhóm này.

– Chúng có cơ chế tác dụng chung: Các Penicillin và Cephalosporin ức chế quá trình tổng hợp ở vách tế bào vi khuẩn. Chỉ tác dụng lên các vi khuẩn đang ở dạng sinh sản, phát triển (pha đông). Tác dụng diệt khuẩn, không độc.

– Giữa các Penicillin và Cephalosporin có những điểm khác nhau:

+ Ái lực khác nhau với các cấu tử Protein gắn kết ở vách vi khuẩn.

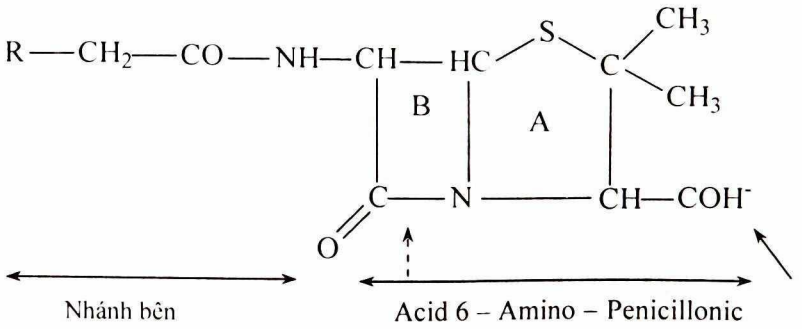
+ Khác nhau về khả năng đề kháng lại với β – Lactamase của vi khuẩn.

+ Khác nhau về dược động học trong cơ thể vật chủ: một số phải cho thuốc ngoài đường tiêu hoá. Số nhiều, có thể cho uống. Đa số thải trừ qua thận nhưng mức độ chuyển hoá để thải trừ rất khác nhau.

Acid Clavulanic, Subbactam, các Monobactam và Carbapenem đề kháng mạnh với các β – Lactamase.

a) Các Penicillin

Như phần trên đã nói, có nhiều dạng Penicillin khác nhau. Khởi đầu, Penicillin được chiết xuất từ môi trường nuôi cấy nấm *Penicillin notatum*, sau đó là *P.chrysogenium*. Đây là Benzyl – Penicillin. Trong công thức cấu tạo có 2 vòng: vòng Thiazolidin (A) và vòng β – Lactam (B) (4 cạnh). Tất cả các Penicillin đều có nhân chung là 6 – Amino – Penicillonic acid.



Tại R, thay các gốc khác nhau ta được các Penicillin khác nhau:

R = C_6H_5–CH_2– là Benzyl Penicillin (Penicillin G).

R = C_6H_5–O–CH_2– là Phenoxy – Metyl – Penicillin.

Ghi chú: - - -➤ Điểm tác dụng của Lactamase.

⟶ Nơi tạo thành muối hoặc các Este Penicillin.

Từ môi trường nuôi cấy *P.notatum*, ta chiết acid 6 – Amino – Penicillonic. Đem gắn các nhóm hoá học khác nhau vào đây, ta sẽ được các Penicillin bán tổng hợp với nhiều đặc điểm tác dụng quý.

➤ **Cơ chế tác dụng**

Các Penicillin ngăn cản sự tổng hợp vách tế bào vi khuẩn. Muốn tạo được vách, vi khuẩn cần có 1 mạng lưới Peptidoglycan rất dày đặc (Peptidoglycan được tạo nên bởi acid Acetilmuramic và Acetilglucozamin). Để xúc tác cho sự kết nối giữa các Peptidoglycan với nhau, cần có enzim Transpeptidase và Carboxypeptidase.

Vòng β – Lactam ở phân tử Penicillin cũng có cấu trúc hoá học tương tự với D.alanin ở phần cuối của acid Acetylmuramic; mà phần vòng này lại là đích tác dụng của enzim Transpeptidase. Do đó, khi gặp Penicillin, Transpeptidase có ái lực mạnh hơn với Penicillin, sẽ gắn kết với nó, tạo thành phức Penicillin – Transpeptidase. Phức này khá bền vững, không phân ly trở lại (ta bảo Penicillin đã khoá men Transpeptidase). Không còn Transpeptidase để xúc tác quá trình gắn kết các Peptidoglycan, vách vi khuẩn không được tạo thành. Vi khuẩn chết. Do vậy, ta bảo Penicillin là kháng sinh diệt khuẩn và gọi Transpeptidase là Penicillin Binding Protein (PBP).

➤ **Kháng thuốc**

– Kháng thuốc tự nhiên: Các trực khuẩn Gr (–) kháng tự nhiên với Penicillin. Do màng Protein và LPS bao bọc ở phía ngoài lớp Peptidoglycan của vi khuẩn Gr (–), không để cho Penicillin chui qua, vào trong. Như vậy quá trình ngăn cản việc kết nối các Peptidoglycan không xảy ra. Vách vi khuẩn vẫn an toàn. Các Penicillin bán tổng hợp, ngược lại, vẫn qua được, nên vẫn có tác dụng với vi khuẩn Gr (–).

– Kháng thuốc thu nhận: Vi khuẩn vốn mẫn cảm với Penicillin. Do sử dụng Penicillin không đúng và do nhiều nguyên nhân khác, vi khuẩn đã trở nên kháng lại, thể hiện qua nhiều cơ chế:

+ Vi khuẩn đã tự tạo được enzim β – Lactamase phân huỷ thuốc.

+ Vi khuẩn không tiếp nhận thuốc (intranc) hoặc không dung nạp thuốc (toleranc).

+ Vi khuẩn đào thải thuốc rất nhanh (peristanc).

Sự kháng thuốc thu nhận của các vi khuẩn Gr (+) và một số vi khuẩn Gr (–) (loại có mẫn cảm với Penicillin) là rất khác nhau.

Quan trọng nhất và phổ biến nhất phải kể đến trong kháng thuốc thu nhận ở nhóm này là: vi khuẩn đã tạo được enzim β – Lactamase, phá huỷ vòng β – Lactam của các Penicillin và các Cephalosporin.

Có rất nhiều loại Lactamase. Dựa vào đặc điểm sinh hoá học, người ta đã thấy có gần 50 loại β – Lactamase, phân chia làm 5 nhóm chính và nhiều phân nhóm nhỏ.

+ Nhóm thứ nhất phân huỷ Cephalosporin.

+ Nhóm thứ hai là các Penicillase (các Lactamase của cầu khuẩn *Coccus*).

+ Nhóm thứ ba, tư, năm là những Lactamase phân huỷ các Penicillin phổ rộng.

Hiện tượng kháng Penicillin của cầu khuẩn (*Coccus*) được nghiên cứu sâu và sớm nhất. Đa số các chủng này đã tự sản xuất ra enzim phá huỷ vòng β – Lactamase.

Người ta gọi các enzim này là Penicillase để phân biệt với các Lactamase khác. Còn có một cách gọi khác, đó là Protein Binding Penicillin, viết tắt là PBP.

Các chủng *Staphylococcus* sản xuất PBP khá ổn định, vì thế các chủng này được mang tên "*Staphylococcus* ổn định kháng".

Một số Penicillin bán tổng hợp, không bị phân huỷ bởi Penicillinase nên được gọi là các Penicillin chống "*Staphylococcus* ổn định kháng".

Ví dụ: Meticillin có nhóm chức hoá học gắn vào Carbon số 6 làm cho nó chống lại được Penicillinase (chống *Staphylococcus* "ổn định kháng").

Hiện nay cũng đã xuất hiện những chủng *Staphylococcus* kháng lại Meticillin như *Staphylococcus* MORSA. Nguyên nhân không phải do các vi khuẩn này sản xuất được loại enzim mới mà là sự thay đổi biến hoá của PBP.

Các Penicillin phổ rộng như Ampicillin, Amocillin tác dụng lên cả vi khuẩn Gr (–) giờ đây cũng đã bị kháng.

Các trực khuẩn Gr (–) đã sản xuất ra các β – Lactamase nhóm 4 và khác với các Penicillinnase. Có thể là những sản phẩm của Cronosom hoặc của Plasmid. Đây là những enzim cảm ứng, tồn tại trong phần Periplasma, giữa 2 lớp màng bào tương của vi khuẩn.

Về mặt lý thuyết, có những câu hỏi mới rất quan trọng được đặt ra trong kỹ thuật kiểm tra tính mẫn cảm của những vi khuẩn này với Penicillin.

Phân loại:

➢ **Các Penicillin phổ hẹp (Penicillin cổ điển)**

Benzyl – Penicillin và các muối của nó (Benzyl Penicillin – Na, K), Procain Penicillin, DiBenzyl – Etylendiamin – Dipenicillin (DBED – Penicillin) và các Este của chúng (Benzyl – Penicillin – Axetoxy – Metileste, Benzyl – Penicillin – Dimetilamino – Etileste), tiếp đó là các Fenoxy – Penicillin (Fenoxymetil – Penicillin, Fenoxyetil – Penicillin, Fenoxypropyl – Penicillin) là những thuốc thuộc nhóm này.

Phổ kháng sinh của chúng giống nhau. Nhưng khác nhau về dược động học (sự hấp thu, sự mẫn cảm với acid khác nhau; còn sự phân bố, thải trừ thì giống nhau).

– *Phổ tác dụng:*

Các vi khuẩn hiếu khí Gr (+), các loài *S.aureus*, *Streptococus*, rất nhiều loài *Actinomyces*, vi khuẩn đóng dấu, các trực khuẩn, nhiều loài vi khuẩn yếm khí như các *Clostridium*, các *Bacteroides* (trừ *B.fragilis*) và một vài loài vi khuẩn Gr (–) (như *Haemophilus*, *Pasteurella*), *Leptospira*, *Actinobacillus*.

Penicillin và các AG (*ví dụ:* Streptomycin) có khả năng hiệp đồng tác dụng. Khi phối hợp sẽ mở rộng phổ tác dụng.

– *Dược động học:*

Sự hấp thu của các chế phẩm Penicillin khác nhau là khác nhau.

Khi hấp thu vào máu, 10% Penicillin có mặt trong hồng cầu. Phần lớn còn lại, gắn với Albumin trong huyết tương. Lượng Penicillin – G gắn vào Albumin, thay đổi tuỳ theo loài vật, biến động từ 50 – 60%. Trong Lipoid, hoà tan rất ít (Penicillin là acid yếu). Ở dạng ion hoá, nó gắn với huyết tương đặc biệt ít (chỉ là dấu vết).

Các phân tử Penicillin ion hoá không có hoạt tính, không gắn với Albumin. Penicillin đi qua các "lỗ" của thành mao mạch, vào khoang ngoại tế bào. Penicillin phân phối đến các khí quan; nhưng không đều khắp. Trong não, trong mắt, trong tuỷ xương, gặp rất ít Penicillin; trong dịch não tuỷ cũng chỉ có một lượng cực nhỏ (do có hàng rào ngăn cản). Qua nhau thai tương đối dễ. Các Penicillin bán tổng hợp do tan tốt trong Lipoid nên dễ đi qua các hàng rào trên và cũng vào nhau thai.

Penicillin phân huỷ rất ít. 90% thải trừ qua thận và ở dạng chưa biến đổi. Các Penicillin bán tổng hợp ngược lại, biến đổi nhiều trong cơ thể.

Sau khi cho thuốc 15 phút, thuốc đã bắt đầu thải trừ. Các chất như acid p – Aminohyppuric, Probenicid ức chế thải trừ Penicillin. Cho thuốc ngoài đường tiêu hoá (tiêm) cũng không đạt được nồng độ tác dụng ở trong sữa và do đó thuốc thải trừ qua sữa cũng chỉ là một lượng nhỏ.

Ngược lại, các Este của Penicillin lại thải qua đây nhiều.

Qua niêm mạc, thuốc cũng được hấp thụ tốt, khi ở đó có tổn thương.

Nếu bơm thuốc vào bầu vú, chỉ hấp thu một lượng tối thiểu nên không dùng cách này để điều trị toàn thân.

Thời gian thải trừ phụ thuộc vào loại chế phẩm (Penicillin tinh thể, Procain – Penicillin, DBED – Penicillin) và dung môi hoà tan. Khi sử dụng Penicillin, không bao giờ để Penicillin tồn lưu trong sữa, bơ và các chế phẩm khác.

– *Độc tính, tác dụng phụ:*

Benzyl – và Fenoxy Penicillin không độc. Có thể dùng liều cao gấp nhiều trăm lần liều điều trị, cơ thể cũng chịu đựng được tốt. Cả Penicillin bán tổng hợp (Ampicillin, Oxacillin) cũng được coi là kháng sinh có độc ít. Nhưng Procain – Penicillin độc nhiều với lợn con. Không phải độc do phần Penicillin mà do phần Procain (do lợn con không có men Procainase). Tuy nhiên, Penicillin gây dị ứng rất nguy hiểm đối với các cá thể có mẫn cảm đặc biệt, gây truỵ tim mạch (ở động vật chỉ khoảng 0,1% xảy ra dị ứng; ở người có thể lên đến 10 – 20%).

Dị ứng cũng có thể xảy ra do phần dung môi pha chế như Carboxylmetilcellulose. Chúng ta có thể thấy rõ biểu hiện dị ứng của Penicillin bởi những nốt ban đỏ ở da khi làm test thử (thử phản ứng dị ứng).

Penicillin cũng làm tổn hại đến hệ vi sinh vật đường tiêu hoá, nhất là ở các loài gặm nhấm. Cũng có thể có tác động xấu đến hệ thần kinh và hệ mạch máu.

– *Ứng dụng:*

Hiện nay Penicillin có tác dụng tốt để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp, tiết niệu, gây nên bởi các vi khuẩn Gr (+) và một vài vi khuẩn Gr (–) như: *H.sommus*, *Pasteurella*.

Bệnh lợn đóng dấu, Penicillin là thuốc đặc hiệu.

Cũng dùng điều trị nhiễm trùng cục bộ do vi khuẩn Gr (+) gây ra như viêm vú, viêm bàng quang.

Hiện nay, các trường hợp nhiễm khuẩn do *A.pyogenes*, bệnh xạ khuẩn (Actinomycosis), viêm vú mãn tính do *S.aureus*, nếu chỉ dùng riêng Penicillin điều trị sẽ không có hiệu quả.

– Dưới đây là một số Penicillin phổ hẹp thường dùng:

+ *Benzyl – Penicillin* (*BenzylPenicillinum Kalicum*): Là chất tinh thể màu trắng. Không tan trong nước; nhưng muối Na hoặc K – Penicillin lại tan tốt. Song

lại dễ bị phân huỷ. Trong môi trường kiềm và nhất là môi trường acid đều phân huỷ rất nhanh. Không phối hợp với các ion kim loại và cồn.

Hiện nay vẫn dùng đơn vị quốc tế (UI) để tính liều lượng Penicillin sử dụng trong lâm sàng. 1UI = 0,6μg.

Benzyl Penicillin bị dịch vị phá huỷ, vì vậy không được uống.

Dạng muối K của Benzyl Penicillin có thể tiêm bắp, tĩnh mạch, đôi khi cũng dùng tiêm dưới da.

Qua đường tiêm bắp, sau 15 – 30 phút đạt nồng độ tối đa trong máu. Thải trừ rất nhanh, $t_{1/2}$ = 40 phút.

Để duy trì nồng độ hữu hiệu trong máu, nếu không truyền nhỏ giọt tĩnh mạch mà tiêm bắp, cần phải 3 – 4 giờ sau tiêm nhắc lại một lần. Như vậy rất khó thực hiện trong lâm sàng thú y. Do đó đã và sẽ ít được sử dụng trong thực tế.

Trong các tổ chức viêm, nồng độ Penicillin đo được chỉ bằng 10 – 70% nồng độ trong máu (tuỳ tổ chức). Ở liều rất cao, trên lợn và ngựa có thể có tác dụng độc đối với thần kinh (co giật, hôn mê,...).

Do nồng độ Kali cao trong thuốc, nên khi tiêm tĩnh mạch, chỉ được phép tiêm chậm.

Không dùng cho các cá thể mẫn cảm với Penicillin, không dùng cho thỏ và các loài gặm nhấm khác.

Liều lượng: 10000 – 15000UI/kg thể trọng, im, iv.
Ngày tiêm ít nhất 2 – 4 lần.

+ *Benzyl – Penicillin – Procain* (*Procain – Penicillin, Benzyl Penicillinum Procaincum*): Là chế phẩm khó tan trong nước, dạng huyễn dịch, chỉ được tiêm bắp.

Vào cơ thể, Procain Penicillin sẽ bị men phân huỷ, tách Penicillin ra và có tác dụng. Do đó, tác dụng chậm và kéo dài. Đảm bảo nồng độ tác dụng kéo dài 12 – 24 giờ. Khi cần, có thể phối hợp Procain – Penicillin với Benzyl – Penicillin (tinh thể). Tác dụng phụ giống như Benzyl – Penicillin. Cần nhớ: gia súc non (lợn con, và cả ngựa con) mẫn cảm xấu với Procain.

Để mở rộng phổ kháng sinh, trên thị trường của các nước, có những chế phẩm phối hợp sẵn Procain Penicillin với Dihydro Streptomycin.

Liều lượng: 10000UI/kg thể trọng, im, hàng ngày.

+ *Benzatin – Penicillin* (*DBED – Penicillin*): Tan ít trong nước. Bền vững trong môi trường acid. Có thể cho uống. Khi tiêm bắp, tác dụng kéo dài 48 – 72 giờ nhưng nồng độ trong máu thấp. Do đó thường phối hợp với Procain Penicillin. Cũng dùng điều trị viêm vú (bơm trực tiếp vào bầu vú). Tác dụng kéo dài.

Liều lượng: Theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

+ *Các chế phẩm Penicillin phổ hẹp khác:*

* Maripen (Benzyl – Penicillin – Acetoxy – Metileste): Dạng viên. Rất tốt cho tiểu gia súc. Không sản xuất cho thú y, khi cần có thể mua ở bên y tế.

Liều lượng: 5.000 – 10.000UI/kg thể trọng, po, ngày 3 – 4 lần.

* Lactopen (Benzyl – Penicillin – Dimetilamins – etileste – hydrojodid): Dạng thuốc tiêm. Thuốc kháng sinh mô phổi (vào mô phổi tốt).

Kháng sinh dịch não tuỷ (vào dịch não tuỷ tốt). Kháng sinh qua sữa tốt; do đó ưu tiên dùng điều trị viêm vú do các vi khuẩn Gr (+) ở gia súc.

Liều lượng: Đại gia súc 5.000.000 UI/con, im, ngày tiêm 1 lần.
Tiểu gia súc 2.500.000 UI/con, im, hàng ngày.
Tuỳ theo yêu cầu, điều trị 1 – 5 ngày.
Có thể mua ở các cửa hàng bên y tế.

* Phenoxymetil – Penicillin (Penicillin V, Vegacillin): Dạng viên, chỉ dùng cho chó và mèo, cho uống, $t_{1/2}$ = 45 phút.

Liều lượng: Chó, mèo 12mg/kg thể trọng, ngày uống 4 lần, po.

➢ **Các Penicillin chống cầu khuẩn có enzim Penicillinase**

Thuốc có tác dụng bảo vệ nhóm Amino ở acid Penicillonic không bị Penicillinase của *Staphylococcus* phá huỷ.

Phổ tác dụng của nó cũng giống với Benzyl Penicillin nhưng hoạt tính yếu hơn, vì thế chỉ có thể sử dụng một cách chọn lọc để chống các vi khuẩn kháng Benzyl Penicillin. Đó là các thuốc Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin và Flucloxacillin. Có thể cho uống vì không bị acid dạ dày phá huỷ. Hấp thu 50% từ đường tiêu hoá, tuỳ thuộc vào cá thể và loài gia súc. Gắn với Protein huyết thanh tốt hơn Benzyl Penicillin. Thải trừ nhanh qua nước tiểu, ở dạng còn hoạt tính, Oxacillin và Cloxacillin được dùng để mở rộng phổ tác dụng, có thể phối hợp với Ampicillin.

Dạng muối Na thải trừ nhanh; nhưng dạng Benzatin thải trừ chậm khi sử dụng điều trị viêm vú.

– Meticillin: Bị acid phân huỷ. Do đó không dùng cho uống, chỉ dùng tiêm. Kháng thuốc xảy ra chậm. Bản chất hiện tượng kháng thuốc này là vi khuẩn tự thay đổi cấu trúc của PBP. Như vậy khi kháng các thuốc nhóm này thì cũng sẽ kháng tất cả các thuốc nhóm β – Lactamin.

Các chủng *S.aureus* (MORSA) kháng với Meticillin, Oxacillin gây nên nhiều phiền toái cho công tác điều trị bên nhân y trên khắp thế giới; nhưng cho đến nay, những chủng *S.aureus* phân lập từ động vật ít có vấn đề như thế.

– Oxacillin (Oxacillinum Natrium): Sử dụng điều trị viêm vú do *Streptococcus* và các chủng *Staphylococcus* đã kháng Penicillin G; điều trị viêm da ở chó do *S.pyoderma*. Tuy nhiên những trường hợp viêm da lan toả xuống phía sâu, hiệu quả không cao.

Liều lượng: Chó, mèo: 20 – 30mg/kg thể trọng, po, ngày 3 – 4 lần.

– Cloxacillin: Thường chế dạng bơm xịt vào bầu vú. Dùng để điều trị viêm vú.

Liều lượng: 200 – 500mg/1 bầu vú.

➢ **Các Penicillin hoạt phổ rộng**

Đây là nhóm thuốc đang được sử dụng rộng rãi ở Việt Nam hiện nay (cả y tế, cả thú y).

Tại vị trí C số 6 của acid Penicillonic, thay thế bởi nhiều nhóm hỗn hợp khác nhau, ta sẽ có các thuốc khác nhau. Do đó cũng còn gọi các kháng sinh này là kháng sinh bán tổng hợp.

Có 2 thuốc được sử dụng phổ biến là Ampicillin và Amoxycillin.

– Ampicillin (Ampicillinum Trihydricum)

+ *Phổ tác dụng:*

Có tác dụng với các vi khuẩn Gr (+) và yếm khí nhưng hiệu lực kém hơn Penicillin G. Không tác dụng với các cầu khuẩn kháng Penicillin.

Ngược lại, với nhiều loài vi khuẩn Gr (–) như *E.coli*, *Salmonella*, *Pasteurella*, *Sligella*, *Haemophilus*, thuốc có tác dụng tiêu diệt tốt. Thuốc tác dụng yếu với *Klebsiella*, *Proteus*. Không tác dụng với các chủng *B.bronchiseptica*, *Serratia*.

Giữa các chủng vi khuẩn Gr (–) nói trên, ngày càng xuất hiện nhiều chủng kháng lại, do sản xuất ra các β – Lactamase kháng thuốc lan tràn (do xuất hiện nhiều loại Plasmid) xảy ra ở nhiều nơi là do chúng ta đã sử dụng Ampicillin không đúng chỉ định.

+ *Dược động học:*

Ampicillin bền vững với môi trường acid. Cho uống hấp thu nhanh (nhưng chỉ khoảng 20 – 40% ở chó, ngựa còn ít hơn).

Gắn với Protein huyết tương ít (khoảng 20%). Phân bố trong cơ thể tương tự như Benzyl Penicillin. Thải trừ qua nước tiểu ở dạng còn hoạt tính. Một bộ phận được thải trừ qua mật. $t_{1/2}$ ngắn (60 phút). Dạng muối Na tan tốt trong nước; dạng Trihydrat tan kém hơn. Nếu tiêm bắp, nồng độ trong máu của dạng muối Na cao hơn, nhưng duy trì chỉ được 4 – 6 giờ, còn dạng Trihydrat kéo dài hơn (12 giờ) nhưng nồng độ lại thấp hơn.

+ *Tác dụng phụ:*

Bên cạnh khả năng gây dị ứng, cần chú ý Ampicillin có thể diệt các vi khuẩn đường tiêu hoá. Đó là vì một phần do thuốc không hấp thu hết (uống), một phần do thuốc đổ vào mật, xuống ruột.

Do thay đổi thành phần và số lượng vi khuẩn đường ruột nên gây rối loạn tiêu hoá ở trâu, bò, ngựa; với bê, nghé có thể gây tiêu chảy.

Không sử dụng Ampicillin cho thỏ, chuột lang và các loại gặm nhấm khác.

+ *Ứng dụng:*

Điều trị các bệnh (do các vi khuẩn mẫn cảm với Ampicillin) ở đường hô hấp, tiết niệu và tiêu hoá. Với tiêu chảy do *E.coli* cũng được nhiều tác giả khuyến cáo sử dụng. Tuy nhiên, bệnh tiêu chảy ở lợn con Việt Nam do *E.coli* và *Salmonella*, hiệu quả không cao. Hiện tại có nơi chỉ khoảng 30 – 40% khỏi bệnh.

Cần lưu ý: Do sự lan truyền kháng khá nhanh (như đã trình bày ở trên), việc dùng Ampicillin điều trị phải được chỉ định và theo dõi một cách nghiêm túc. Có thể dùng điều trị tốt cho ngựa con khi nhiễm *Rhodococcus equi*, nhưng hằng ngày phải cho thuốc 4 lần. Nhiễm khuẩn ở đường tiết niệu các loài ăn thịt (mèo, hổ, báo, sư tử,...) không luôn luôn có hiệu quả cao (cũng do kháng thuốc).

Với các loài gia cầm, chim cảnh, có thể sử dụng để điều trị hoặc điều trị dự phòng các bệnh do *E.coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella*.

+ *Liều lượng:* Trâu, bò: 7 – 12mg/kg thể trọng, im, ngày 2 lần.
Ngựa: 5 – 10mg/kg thể trọng, im, ngày 2 lần.
Bê: 10 – 20mg/kg thể trọng, po, ngày 2 lần.
Lợn: 10 – 20mg/kg thể trọng, Sc, po, ngày 1 – 2 lần.
Chó: 10 – 25mg/kg thể trọng, im, Sc, po, ngày 2 – 3 lần.
Mèo: 5 – 20mg/kg thể trọng, im, Sc, po, ngày 2 – 3 lần.

Các dẫn xuất Este của Ampicillin (Pivampicin, Hetacillin, Bacampicillin) hầu như hấp thu hoàn toàn ở ruột, cho uống cũng không gây phản ứng phụ. Một số tác giả cho rằng: ở ngựa khi việc chẩn đoán sớm rối loạn tiêu hoá ở tá tràng có khó khăn, có thể dùng thuốc sớm càng tốt, không có tác dụng phụ (tiêm).

– Amoxycillin (Amoxycillin Trihydrat):

+ *Phổ tác dụng:* Giống như Ampicillin.

+ *Dược động học:*

Cho uống, hấp thu tốt hơn Ampicillin. So với Benzyl Penicillin, Amoxycillin ít ion hoá hơn, hoà tan trong Lipoid tốt hơn, dễ chuyển vận qua màng sinh học hơn. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Ứng dụng điều trị giống như Ampicillin.

+ *Liều lượng:* Trâu, bò: 8 – 15mg/kg thể trọng, im, ngày 2 lần.

Ngựa: 10 – 25mg/kg thể trọng, im, Sc, ngày 2 lần.

Bê, nghé: 8 – 15mg/kg thể trọng, po, ngày 2 – 3 lần.

Lợn: 10 – 20mg/kg thể trọng, po, ngày 2 – 3 lần.

Chó, mèo: 10 – 20mg/kg thể trọng, im, po, ngày 1 – 2 lần.

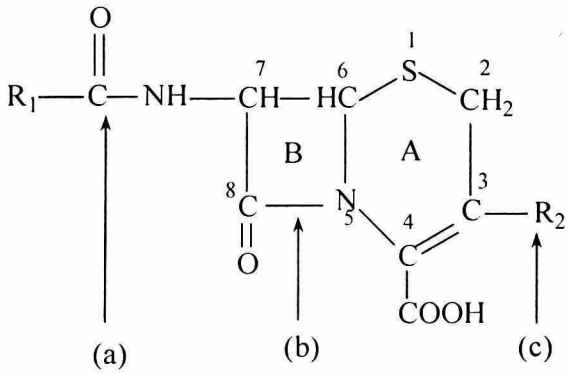
Chú ý: Muối Na của Ampicillin và Amoxycillin thải trừ nhanh, khi điều trị cần chú ý. Loại chậm tan dùng liều cao hơn; nhưng 2 ngày mới cần tiêm (uống) 1 lần.

b) Các Cephalosporin

Đây là những kháng sinh bán tổng hợp. Cấu tạo hoá học tương tự như Penicillin. Những năm gần đây, ở các nước cũng như ở nước ta, có xu hướng dùng nhiều các dược phẩm thuộc nhóm này.

Người ta sử dụng Cephalosporin C chiết xuất từ môi trường nuôi cấy *Cephalosporium acremonium* để tiến hành bán tổng hợp. Đó là acid 7 – Amino – Cephalosporanic (có vòng Lactam [B] và vòng Dihydrothiazin [A]).

R_1 thay đổi, sẽ có thể thay đổi mức độ kháng khuẩn. Ở vị trí 1, nếu thay S bằng oxy, sẽ làm tác dụng kháng khuẩn mạnh thêm. Thay Hydro ở vị trí số 7 bằng nhóm Oxymetil sẽ làm tăng độ bền vững của thuốc với Lactamase. Ở vị trí Carbon số 3 có gốc R_2, thể hiện tác dụng về mặt dược động học, không có tác dụng kháng khuẩn.



↑ (a) vị trí tác dụng của Acilase.

↑ (b) vị trí tác dụng của β – Lactamase.

↑ (c) vị trí tác dụng của Esterase.

Căn cứ vào phổ tác dụng, sự ổn định với Lactamase và dược động học, chia nhóm Cephalosporin làm 3 thế hệ.

Thế hệ 1: Cephalotin, Cephacetril, Cephalexin (*), Cephaclor (*).

Thế hệ 2: Cephamandol, Cephaxitin, Cephoruxin, Ceftiofur.

Thế hệ 3: Cephotaxim, Cephoperazon, Ceftazidin, Ceftriaxon.

(*) là thuốc có thể cho uống.

– *Cơ chế tác dụng:*

Tương tự như Penicillin. Là thuốc diệt khuẩn.

– *Phổ tác dụng:*

+ Các Cephalosporin tác động tốt với các tụ cầu khuẩn có Lactamase.

+ Các vi khuẩn Gr (–) có thể có 3 trường hợp: hoàn toàn chống lại các Lactamase đã biết; chỉ chống lại được 1 hoặc một số Lactamase; bất lực, bị kháng thuốc hoàn toàn.

+ Giữa mức độ kháng thuốc và mức độ mẫn cảm, không có tương quan chặt chẽ.

– *Hoạt lực kháng khuẩn của các thế hệ Cephalosporin:*

+ Các thuốc thuộc thế hệ 1: tác dụng tốt với trực khuẩn Gr (+), với cầu khuẩn Gr (+) và Gr (–). Trong đó hoạt lực chống tụ cầu (*Staphylococcus*) tốt nhất. Có tác dụng với các vi khuẩn Gr (–) như *E.coli*, *Salmonella*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*.

+ Các thuốc thuộc thế hệ 2: với những vi khuẩn có "Lactamase ổn định", thuốc tác dụng tốt, nhưng chưa bằng các thuốc thế hệ 3.

Có tác dụng tốt với các chủng *Proteus* sinh Indol, với các *Haemophilus*. Nhưng các chủng vi khuẩn *P.aeruginosa*, *Citrobacter* và các *Enterobacter* thì kháng lại.

+ Các thuốc thuộc thế hệ 3: phổ tác dụng rộng nhất (tác dụng mạnh với *P.aeruginosa*). Tác dụng với các vi khuẩn Gr (–) đường ruột mạnh hơn các thuốc thế hệ 1 và 2. Ngược lại, các thuốc thế hệ 1 và 2 lại tác dụng tốt với *B.bronchiseptica*.

Thuốc tác dụng với cả các vi khuẩn kháng Penicillin, Ampicillin. Nhưng với các *Staphylococcus* kháng Metilcillin thì không có tác dụng.

Trong lâm sàng, nồng độ Cephalosporin 0,1mg/lít là nồng độ tối thiểu tác dụng (MIC) đã có hiệu quả điều trị. Nồng độ cao hơn sẽ diệt khuẩn. Tuy nhiên liều điều trị không nên vượt quá 2 – 8mg/lít.

– *Dược động học:*

+ Thế hệ 1, trừ vài thuốc đã ghi chú ở trên, còn lại phải sử dụng ngoài đường tiêu hoá.

+ Khi cho uống, sự hấp thu và mức độ giá trị sinh học của thuốc phụ thuộc vào loài động vật, loại chế phẩm sử dụng.

Ở chó: Cephaclor, Cephalexin có giá trị nhất, sinh khả dụng đến 60%; ở bò là 30%. Ở ngựa, nếu cho uống cephadroxyl thì không đạt được nồng độ cần điều trị.

+ Phân bố trong cơ thể: tốt ở cả tổ chức thận, phổi, ngoại tâm mạc, màng bụng; nhưng ít ở mắt, dịch não tuỷ. Các thuốc thế hệ 3, có vài thuốc có thể vượt qua hàng rào máu – não. Thải trừ phần lớn qua nước tiểu và còn một phần hoạt tính. Riêng Cephoperazon thải trừ nhiều qua mật. $t_{1/2}$ (phân huỷ) thay đổi tuỳ loài nhưng rất ngắn (ngắn hơn ở người).

– *Tác dụng phụ:*

Có thể coi như không độc – chỉ số điều trị lớn. Rất ít xảy ra dị ứng và không phụ thuộc vào liều lượng. Trường hợp mẫn cảm với Penicillin, có thể có 4 – 15% có mẫn cảm dị ứng chéo. Hiện vẫn có rất ít tư liệu về vấn đề này trong lĩnh vực thú y. Còn ở người, có những thông báo về thuốc gây độc thận, rối loạn công năng gan.

Điều đáng chú ý: phản ứng xấu gặp nhiều nhất là phản ứng cục bộ nơi tiêm (trên ngựa), nhất là với Cefalotin.

– *Ứng dụng:*

Sử dụng điều trị các bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp, các tổ chức bài tiết, viêm cơ và viêm vú. Giá thành tương đối đắt nên cần cân nhắc. Hiện ở Việt Nam, nhiều công ty thuốc thú y đã đưa ra thị trường một số chế phẩm có Cephalosporin và được các cơ sở sản xuất chăn nuôi tín nhiệm.

+ Cephalexin: Là thuốc thế hệ 1. Dùng cả đường uống, cả đường tiêm. Khi tiêm gây phản ứng đau cục bộ nơi tiêm.

Nếu công năng thận suy giảm, cần giảm liều lượng thuốc.

Thường được dùng phối hợp với thuốc khác để điều trị viêm vú.

Liều lượng: Trâu, bò: 7mg/kg thể trọng, im, hàng ngày, tiêm 1 lần.
Lợn, dê, cừu: 10mg/kg thể trọng, im, hàng ngày, tiêm 1 lần.
Chó, mèo: 10 – 15mg/kg thể trọng, im, hàng ngày, tiêm 1 lần;
15 – 30mg/kg thể trọng, po, ngày 2 – 3 lần.

+ Cephacetril: Là thuốc thế hệ 1. Dùng điều trị viêm vú.

Liều lượng: 200 – 300mg/1 bầu vú.

+ Ceftiofur: Là thuốc được khuyến cáo sử dụng tốt để điều trị các thể bệnh hỗn hợp ở đường hô hấp của trâu, bò. Nhưng không có tác dụng với *Mycoplasma*. Thuốc gây kích ứng nơi tiêm.

Liều lượng: Bò, bê: 1mg/kg thể trọng, im.

+ Cephoperazon: Thuốc ứng dụng nhiều và hiệu quả tốt hiện nay ở nhiều nước, để điều trị viêm vú do các vi khuẩn Gr (+) và Gr (–) gây nên. Thuốc thuộc thế hệ 3.

Liều lượng: 50mg/1 bầu vú.

c) Các kháng sinh β – Lactam khác

Tuy trong cấu tạo hoá học có chứa vòng β – Lactam nhưng lại là những hợp chất khác hẳn với các Penicillin và các Cephalosporin. Các thuốc này hoặc là ức chế mạnh β – Lactamase, hoặc là bền vững, đề kháng với β – Lactamase, và do đó thể hiện tác dụng kháng khuẩn rất rõ.

➢ **Các thuốc ức chế (kìm hãm) β – Lactamase: acid Clavulanic và Sulbactam**

Acid Clavulanic do *Streptomyces clavuligerus* sản sinh ra; còn Sulbactam do tổng hợp hoá học đi từ các dẫn xuất của acid Penicillenoic.

Thuốc ức chế không hồi phục các β – Lactamase trong họ vi khuẩn đường ruột và các Penicillinase do các *Staphylococcus* sản xuất ra. Bản thân chúng không có tác dụng kháng khuẩn (đúng hơn là tác dụng kém). Nhưng lại có tác dụng hiệp đồng với các thuốc kháng sinh nhóm β – Lactam. Dùng phối hợp với Ampicillin, Amoxycillin để điều trị nhiễm khuẩn hỗn hợp ở đường hô hấp và đường tiết niệu do các vi khuẩn Gr (–) đường ruột, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Staphylococcus*,... cho thuốc qua đường tiêu hoá hoặc đường tiêm đều tốt.

➢ **Các kháng sinh chứa 1 vòng β – Lactam (Monobactam)**

Các kháng sinh này được sản xuất ra từ vi khuẩn, chỉ chứa 1 vòng β – Lactam và gọi là Monobactam.

Trong đó có Aztreonam và Tigemonam là những thuốc đã đưa vào sử dụng trong lâm sàng thú y ở nhiều nước. Thuốc đề kháng rất mạnh với các β – Lactamase do các vi khuẩn Gr (–) sản sinh ra và vì vậy thuốc có tác dụng mạnh nhất với các vi khuẩn Gr (–).

Đặc điểm quý nhất của các thuốc này là không gây ảnh hưởng xấu đến hệ vi khuẩn đường ruột.

Aztreonam chỉ dùng tiêm, còn Tigemonam ngoài tiêm có thể cho uống.

➢ **Các Carbapenam**

Trong các thuốc nhóm β – Lactamin, thuốc mới được nghiên cứu nhất là Carbapenam.

Do một số chủng *Streptomyces* sản xuất ra. Đây là những kháng sinh khác hoàn toàn với các Penicillin, các Cephalosporin và các Monobactam nói ở trên.

Thuốc đầu tiên phải kể đến là Thienamicin. Thuốc này dễ phân huỷ. Một dẫn xuất của nó là Imipenem, ổn định hơn. Phối hợp với Cilastatin để làm tăng sự ổn định và loại bỏ tác dụng phụ gây độc thận của Imipenem.

Đây là kháng sinh hoạt lực mạnh, đề kháng lại các β – Lactamase. Ở hầu hết các vi khuẩn Gr (+) và Gr (–).

Cho thuốc qua đường tiêm. Hiện mới chỉ sử dụng trong y tế để điều trị cho người.

Tại Việt Nam, các kháng sinh nhóm ức chế β – Lactam và kháng sinh Monobactam chưa được sử dụng trong thú y. Một số xí nghiệp, công ty thuốc thú y đang chuẩn bị tiến hành triển hai ứng dụng thành tựu này trong sản xuất và cung ứng cho thị trường.

3.11.2. Kháng sinh nhóm Aminoglycosid (AG)

a) Tính chất

Là những kháng sinh có cấu trúc hoá học, tác dụng dược lý và phổ kháng khuẩn cơ bản giống nhau.

Chúng có vòng Diaminocyclin chung. Từ nhân chung này, có 2 hoặc nhiều đường – Amin gắn vào bằng các nối Glycosid.

Mang tính kiềm. Các muối Sulfat tan tốt trong nước.

Các thuốc dùng nhiều trong thú y gồm có:

– Streptomycin.

– Neomycin: do độc tính cao thường chỉ nên dùng chống vi khuẩn đường tiêu hoá hoặc điều trị cục bộ (ít hấp thu ở đây).

– Nhóm Kanamycin: gồm có Kanamycin dùng nhiều trong lâm sàng. Apramycin, Tobramycin (ít độc hơn) và các dẫn xuất bán tổng hợp của Kanamycin là Amicacin, Dibecain, Habecacin.

– Nhóm Gentamycin: gồm Gentamycin, Sisomycin, Netilmycin.

– Spectinomycin: có nhiều đặc điểm cấu trúc hoá học khác với Aminoglycosid; song phổ kháng khuẩn có nhiều tương đồng, nên nhiều tác giả xếp chung trong nhóm AG.

b) Cơ chế tác dụng

Thuốc gắn vào Ribosom của vi khuẩn, do đó làm biến dạng Ribosom và làm Ribosom không tổng hợp được Protein theo mã di truyền. Mỗi AG gây rối loạn ở

mức độ khác nhau và ở các giai đoạn khác nhau trong quá trình tổng hợp Protein. Có thuốc tác dụng ở sự khởi đầu, có thuốc tác dụng ở giai đoạn kéo dài chuỗi sợi Nucleotid, lại có thuốc tác dụng ở giai đoạn tận cùng tổng hợp Protein. Hậu quả là vi khuẩn tạo ra các Protein dị thường (Nonsence Protein).

Bên cạnh đó, thuốc còn tác động lên màng và lên quá trình hô hấp của tế bào vi khuẩn. Tổng hợp các tác dụng nói trên, làm cho thuốc có tác dụng diệt khuẩn (ngoại trừ Spectinomycin tác dụng kìm khuẩn). AG có tác dụng hiệp đồng với các β – Lactamin.

c) Phổ kháng khuẩn

Không phải là các kháng sinh phổ rộng. Tác dụng tốt với các vi khuẩn Gr (–), với cầu khuẩn, *Mycobacterium*. Một bộ phận của *Streptococcus* đề kháng tự nhiên với thuốc.

Không tác dụng với các vi khuẩn yếm khí (Anaerob) vì thuốc tham gia hạn chế, ngăn trở oxy đi vào vi khuẩn.

Các AG cổ điển (Streptomycin, Neomycin, Kanamycin, Apramycin) tác dụng kháng khuẩn kém hơn Gentamycin và các AG bán tổng hợp thế hệ mới.

d) Kháng thuốc

– Có kháng thuốc tự nhiên: ở các vi khuẩn yếm khí, một số vi khuẩn hiếu khí (*Clostridium*, *Bacteroids*, *Diplococcus pneumoniae*,...) có những enzim phân huỷ thuốc; hoặc không có các yếu tố vận chuyển tích cực, thuốc không vận chuyển được qua màng sinh học.

– Có kháng thuốc thu nhận, vì 3 nguyên nhân:

+ Do các đột biến nhiễm sắc thể, làm cho Ribosom (nơi có thụ thể của kháng sinh AG) biến dạng, không tiếp nhận thuốc, không còn là "đích" của thuốc.

+ Có thể do các enzim Transpherase ở thành (vách) vi khuẩn như Phospho – Transpherase, Acetyl – Transpherase, Adenyl – Transpherase trở nên bất hoạt, làm tính thấm của thành (vách) vi khuẩn thay đổi, thuốc không "thấm" qua được.

+ Có thể do các enzim mới được hình thành, phân huỷ làm mất tác dụng thuốc.

Kháng thuốc loại thu nhận này, có thể lan truyền cho các vi khuẩn khác, thông qua các Plasmid – R. Vì vậy ở các địa phương, vi khuẩn đã kháng thuốc rất nhiều. Có kháng chéo trong nội bộ các thuốc nhóm AG. Nguyên do bởi các Isoenzim có trong enzim, có thể tác động vào những vị trí tương đồng ở các AG khác nhau (trừ Spectinomycin không có kháng chéo với các AG khác).

e) Dược động học

Các thuốc nhóm AG, có dược động học cơ bản giống nhau. Ở ruột, thuốc không hoặc hấp thu rất ít. Niêm mạc âm đạo, tử cung hấp thu không đảm bảo yêu cầu điều trị toàn thân. Tiêm bắp hấp thu nhanh, hoàn toàn. Ít gắn với Protein huyết tương. Trong dịch não tuỷ, thuốc cũng không đạt được nồng độ điều trị.

Thực tế coi như thuốc không bị phân huỷ, vì 80 – 90% lượng thuốc tiêm vào sẽ thải qua nước tiểu ở dạng không thay đổi. Thuốc nhóm AG và cả các sản phẩm chuyển hoá của nó đều tích lũy trong thận rất lâu. Quá trình thải trừ xảy ra ở thận, trong suốt 4 tuần lễ. Vì vậy thời gian cách ly phải 30 ngày.

f) Độc tính, tác dụng phụ

Các AG gây độc thận (tiểu cầu thận, ống thận). Ngộ độc cấp tính xảy ra nặng, nhẹ theo thứ tự: Neomycin > Gentamycin > Kanamycin > Streptomycin > spectinomycin. Các AG bán tổng hợp ít độc hơn chất ban đầu.

Độc thận xảy ra khi dùng liều cao, kéo dài và khi có suy thận từ trước đó.

g) Ứng dụng

Gentamycin, Kanamycin, Apramycin được dùng điều trị các bệnh đường hô hấp, đường tiết niệu, viêm tử cung, viêm vú,... do các vi khuẩn Gr (–), các cầu khuẩn. Tiêm hoặc dùng điều trị cục bộ.

Điều trị viêm dạ dày – ruột, nên dùng Neomycin và Apramycin cho uống. Khi nhiễm trùng kép (nhiều loài vi khuẩn) có thể phối hợp AG với các kháng sinh khác (*ví dụ:* Penicillin) để điều trị.

h) Các kháng sinh thường dùng

➢ **Streptomycin** (Streptomycinum Sulfuricum – Dược điển Việt Nam III)

– Nguồn gốc và đặc điểm:

Là kháng sinh được chiết từ môi trường nuôi cấy *Streptomyces griseus*.

Danh pháp: N – Metil – 1 – Glucosamin – Streptosido – Streptidin.

Có dạng bột màu trắng hoặc hơi hồng, vị hơi đắng, tính kiềm. Tan trong nước. Dung dịch này ổn định. Trong thực tế dùng muối Sulfat, tinh thể màu trắng, tan trong nước. Bị phân huỷ trong môi trường acid. Tác dụng bị giảm bởi Glucose, huyết thanh, mủ, nơi có các Cation hoá trị 2 (như Ca^{2+}, Mg^{2+}). Tác dụng tốt nhất ở pH = 8,0 – 8,2. Trong thú y thường dùng nhất là dạng Dihydro Streptomycin.

– Cơ chế tác dụng:

Streptomycin chỉ gắn vào tiểu phần 30S của Ribosom. Ức chế mọi bước tổng hợp Protein. Do tác dụng của thuốc, tARN không nhận biết được chính xác mã di truyền trên mARN. Từ đó các acid Amin không gắn vào các sợi Peptid theo trình tự đúng với mã di truyền.

Do bị thay đổi rối loạn các bước tạo nên thành (vỏ) vi khuẩn, nên tính thấm (Permeability) của màng thay đổi, hậu quả là các Nucleotid, các acid Amin thoát ra khỏi tế bào vi khuẩn, vi khuẩn chết. Streptomycin diệt khuẩn cả ở pha tĩnh, cả ở pha động.

– Phổ kháng khuẩn:

Các vi khuẩn trong tự nhiên mẫn cảm với Streptomycin là *Listeria monocytogenes*, *E.coli*, *Brucella*, *Klebsiclla*, *Salmonella*, *Pasteurella*, *Heamophilus* và *Mycobacterium*. MIC với các vi khuẩn này là 0,25 – 8mg/l. Thuốc không tác dụng với các *Proteus* sản sinh Indol, với *Shigella*, *Pseudomonas*. Hiện nay, ở Việt Nam, nhiều chủng vi khuẩn đường ruột, nhất là *E.coli* và *Salmonella* (> 80% số kiểm tra) đã kháng lại Streptomycin. Có tác giả đã đề xuất loại Streptomycin ra khỏi danh mục các thuốc điều trị tiêu chảy do *E.coli* và *Salmonella* ở Việt Nam. Thường có kháng chéo giữa Streptomycin với Neomycin, Kanamycin và cả Gentamycin.

– Dược động học:

Chỉ hấp thu 1 – 3% từ đường tiêu hoá. Với chó, hấp thu có thể đạt 10% nhưng như vậy cũng chưa đạt được nồng độ cần thiết để điều trị nhiễm khuẩn toàn thân.

Tiêm tĩnh mạch, gây tiêu huỷ tiểu cầu. Khi tiêm bắp, thuốc hấp thu nhanh. Thời gian duy trì nồng độ tối đa (t_{max}) là 1 – 2 giờ và nồng độ tối đa có thể đạt được (C_{max}) là 30 – 40mg/l. Thuốc gắn 30% với Protein huyết tương. Phân phối trong các khí quan không đồng đều. Trong các xoang chứa dịch, thuốc cũng đạt được mức của nồng độ điều trị. Nhưng không vào được lách, hạch lâm ba, dịch hoàn, dịch não tuỷ. Thuốc qua được nhau thai vào máu thai. Trong nước ối, thuốc đạt nồng độ rất cao.

Khi bơm thuốc vào tử cung, ta cũng có thể phát hiện Streptomycin ở sữa. Từ bầu vú, thuốc ít được hấp thu.

Qua đường tiêm, thuốc vào thận, thải trừ qua các tiểu cầu thận. Chỉ có 2 – 5% thải trừ qua mật và phân. $t_{1/2}$ (thải trừ) là 2 – 3 giờ. Thuốc cũng thải trừ qua sữa, sau tiêm 48 giờ vẫn còn dấu vết thuốc trong sữa.

Trong các tổ chức khí quan, nhất là ở thận, thuốc tàng trữ khá lâu. Có khi đến 90 ngày.

– Độc tính, tác dụng phụ, tồn dư:

Cho uống không gây độc. Tiêm có tác dụng phụ không mong muốn. LD_{50} ở chuột, po, 9000mg/kg thể trọng; iv, 200mg/kg thể trọng.

Ở chó và lợn con, tiêm bắp liều gấp 10 lần liều điều trị sẽ gây liệt thần kinh tự động (thần kinh thực vật) và chết. Ở lợn sề, tiêm hỗn hợp Streptomycin – Penicillin với liều 25 – 25mg/kg thể trọng sẽ gây sảy thai.

Ngăn cản dẫn truyền kích thích thần kinh – cơ.

Khi phối hợp sử dụng với thuốc tê, với $MgSO_4$ phải thật thận trọng vì có thể làm tăng nhão cơ, mất trương lực cơ. Dùng thuốc kéo dài, gây độc cho thận, độc dây thần kinh số VIII ở não ra, dẫn đến mất thăng bằng cơ thể, rối loạn thính giác (ù tai, điếc). Cần đặc biệt chú ý tác hại này với chó nghiệp vụ. Các rối loạn tiền đình sẽ xảy ra chậm hơn và thường là không hồi phục.

Thuốc có thể gây dị ứng. Đặc biệt với trâu, bò già, dễ gây truỵ tim mạch.

Vì lý do vệ sinh an toàn thực phẩm, không sử dụng Streptomycin cho các đàn gà đẻ trứng (do thuốc tồn lưu lâu).

– Ứng dụng:

Trong thú y, thường ít sử dụng riêng một mình Streptomycin (trừ trường hợp ngoại lệ). Thông thường nên phối hợp với Procain – Penicillin. Penicillin và Streptomycin phối hợp sẽ có tác dụng hiệp đồng tốt để chống các vi khuẩn Gr (+) và Gr (–) gây bệnh đường hô hấp (viêm phổi), các dạng nhiễm trùng huyết, viêm tử cung, viêm vú, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, bệnh tụ huyết trùng, xoắn khuẩn (Leptospirosis), bệnh xạ khuẩn (Actinomycosis).

Ở các loài ăn thịt, khi bị nhiễm khuẩn đường tiết niệu, nước tiểu bị kiềm hoá nên làm tăng tác dụng của Streptomycin.

– Liều lượng:

Nói chung: 10mg/kg thể trọng, im, ngày 2 lần.

Bò viêm vú: 100mg/1 bầu vú.

➢ **Neomycin**

Do *Treptomyces fradiae* sản sinh ra.

– Nguồn gốc và đặc điểm:

Có 3 loại Neomycin là Neomycin A, B và C. Neomycin đang sử dụng trong thực tế bao gồm 85 – 90% Neomycin B; phần còn lại là Neomycin C. Tác dụng sinh học tương tự nhau. Thường dùng dạng muối Sulfat Neomycin. Ở dạng này, thuốc dễ hoà tan trong nước, rất ổn định trong pH trung tính và hơi kiềm. Dịch cơ thể, máu, mủ, không làm giảm tác dụng của thuốc.

– Cơ chế tác dụng:

Thuốc gắn vào cả hai tiểu phần 30S và 50S của Ribosom. Thuốc ức chế trên pha kéo dài chuỗi nucleotid trong quá trình tổng hợp Protein, gây rối loạn sự đọc mã di truyền. Thuốc cũng gây độc hại cho các màng tế bào vi khuẩn. Tác dụng diệt khuẩn.

– Phổ tác dụng:

Ban đầu thuốc diệt tốt các vi khuẩn *E.coli*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Brucella*, *Shigella* và *Proteus*; tác dụng tốt với nhiều chủng *P.aeruginosa*, *Staphylococcus* và *Entercoccus*. Giờ đây, đại đa số các chủng *E.coli* và *Salmonella* đã trở nên kháng thuốc. Không chỉ ở Việt Nam mà nhiều nước khác cũng tương tự.

Nồng độ MIC với các vi khuẩn mẫn cảm là 0,5 – 16mg/lít. Kháng chéo với Streptomycin và Kanamycin.

– Dược động học:

Khi cho uống, chỉ có 3% hấp thu ở đường tiêu hoá. Phần còn lại thải trừ qua phân ở dạng không biến đổi. Tiêm bắp, thuốc hấp thu nhanh. Sau 4 – 8 giờ, đạt nồng độ tác dụng trong máu. Phân bố trong cơ thể vật nuôi tốt hơn Streptomycin. Thuốc vào tốt trong dịch não tuỷ, dịch xoang ngực và xoang bụng. Do độc tính cao với thận nên chỉ tiêm 1 – 2 lần, không tiêm kéo dài. Thuốc tiêm thải trừ chủ yếu qua thận.

– Tác dụng không mong muốn:

Neomycin là thuốc độc nhất trong số các thuốc nhóm AG. LD_{50} trên chuột bạch, iv là 24mg/kg thể trọng. Ít khi gặp dị ứng Neomycin ở vật nuôi. Thuốc làm thay đổi, rối loạn hệ vi khuẩn đường tiêu hoá. Thuốc cũng gây tổn hại niêm mạc đường tiêu hoá, làm ảnh hưởng xấu đến hấp thu các chất dinh dưỡng ở đây. Khi cho uống hoặc thụt, bơm vào trực tràng có thể làm các vi nấm trong đường tiêu hoá phát triển mạnh, gây bội nhiễm nấm. Tiêm bắp có thể gây tổn hại cơ nơi tiêm. Khi gia súc bị suy thận (hoặc các bệnh về thận) không được sử dụng Neomycin để điều trị qua đường tiêm.

– Ứng dụng:

Chỉ định chính: dùng điều trị và điều trị dự phòng các trường hợp nhiễm khuẩn đường tiêu hoá do *E.coli* và các vi khuẩn đường ruột khác (đôi khi phối hợp với các thuốc khác như Ftalilsulfathiazol, Sulfametoxypirarin hoặc các Sulfamid khác). Dùng điều trị viêm vú, viêm tử cung do các vi khuẩn Gr (–) và *Staphylococcus* gây nên (hoặc dùng đơn trị Neomycin hoặc phối hợp với các Tetracyclin). Neomycin cũng được dùng trong điều trị nhãn khoa thú y, trong các bệnh trên da.

– Liều lượng:

Bê, nghé, ngựa non, lợn: 15 – 25mg/kg thể trọng, po, ngày 2 – 4 lần.
5 – 10mg/kg thể trọng, im, ngày 1 – 2 lần.

Bò viêm vú: 300 – 500mg/1 bầu vú.
Dùng ngoài: thuốc mỡ hoặc dung dịch 5%.

➢ **Kanamycin**

– Nguồn gốc và tính chất:

Là sản phẩm của *Streptomyces kanamyceticus*. Có 2 nhóm Amino – đường gắn vào nhân 2 – Desoxystreptamin (có 2 vòng A và B). Muối Sulfat dễ tan trong nước và rất ổn định. Từ Kanamycin, có 3 dẫn xuất bán tổng hợp được sử dụng là Amicacin, Dibecacin và Habecacin. Tác dụng diệt khuẩn. Cơ chế tác dụng, tương tự Neomycin (gắn vào cả hai tiểu phần 30S và 50S) nhưng tác dụng mạnh hơn.

– Phổ kháng khuẩn:

Giống như Neomycin. Các vi khuẩn mẫn cảm: *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescen*, *Salmonella*, một bộ phận các chủng *Proteus* và *Campilobarter*, *Staphylococcus*. Không tác dụng với *Streptococcus* và *Clostridium*. Rất cần chú ý: *E.coli* và *Salmonella* rất nhanh kháng thuốc. Kháng chéo với Neomycin, Streptomycin và Gentamycin.

– Dược động học và tác dụng phụ:

Giống như Neomycin, nhưng động lực kém hơn (LD_{50} ở chuột bạch, iv, là 280mg/kg thể trọng).

– Ứng dụng:

Dùng điều trị các bệnh đường hô hấp, tiết niệu do vi khuẩn Gr (–) và *Staphylococcus* vẫn còn mẫn cảm với Kanamycin. Dùng điều trị hoặc phối hợp với Penicillin. Điều trị viêm vú bằng hỗn hợp Kanamycin và Penicillin.

– Liều lượng:

Liều chung: 5 – 10mg/kg thể trọng, im, hàng ngày.
Bò sữa viêm vú: 500mg/1 bầu vú.

➢ **Amicacin**

– Nguồn gốc và đặc điểm:

Là dẫn xuất bán tổng hợp của Kanamycin. Muối Sulfat tan tốt trong nước. Phổ tác dụng rộng hơn Kanamycin; tương đương Gentamycin. Cũng có tác dụng chống *P.aeruginosa* (cả khi nó kháng với Kanamycin).

– Dược động học:

Khi tiêm bắp ở ngựa, nồng độ trung bình trong máu của Amicacin gấp nhiều lần nồng độ MIC (với các vi khuẩn mẫn cảm, MIC = 0,01 – 2mg/lít).

Ít độc hơn Gentamycin.

– Liều lượng: Khuyến cáo: 4 – 8mg/kg thể trọng, im, ngày 2 lần.

➢ **Tobramycin**

Là sản phẩm lên men của *Streptomyces tenebrarius*. Tan tốt trong nước. Phổ tác dụng, cường độ tác dụng giống như Gentamycin. Các vi khuẩn đã kháng với Gentamycin vẫn mẫn cảm với Tobramycin.

Cho uống không hấp thu. Tiêm bắp hấp thu nhanh. Phân bố, thải trừ cũng tương tự các AG khác. Thải qua thận, 60 – 90% trong nước tiểu.

Độc tính giống Gentamycin. Để tránh độc, nồng độ trong máu không quá 10mg/lít. Chỉ định chính là điều trị nhiễm *Pseudomonas*.

Thuốc nhỏ mắt điều trị nhãn khoa gia súc viêm bờ mi (Blepharitis), viêm kết mạc (Conjunctivitis), viêm giác mạc (Keratitis,...).

➢ **Apramycin**

– Nguồn gốc và đặc điểm:

Là thuốc chỉ dùng trong thú y. Là chế phẩm phối hợp giữa sản phẩm của *Streptomyces tenebrarius* và một số chủng *Streptomyces* khác. Tính kiềm, muối Sulfat tan tốt trong nước.

– Phổ tác dụng:

Tác dụng tương tự như Tobramycin nhưng yếu hơn. Với *E.coli*, *Salmonella* và *Klebsiella* có 90% số chủng bị ức chế với MIC là 6,25mg/l; phân nửa số chủng *P.multocida* với MIC là 3,12mg/l; *B.bronchiseptica* ít mẫn cảm hơn, MIC là 16 - 32mg/l. Thuốc cũng tác dụng với các cầu khuẩn Gr (–).

Các chủng *Salmonella* kháng chéo với Kanamycin và (hoặc) Streptomycin trong thú y. Các chủng *Salmonella* kháng thuốc Gentamycin có nguồn gốc từ bệnh phẩm ở người; vẫn rất mẫn cảm với Apramycin. Vi khuẩn kháng thuốc Apramycin xảy ra chậm. Một số tài liệu mới nhất ở Hungary và một số nơi khác cho biết: đã phân lập được từ phân bê các chủng *Salmonella* có tính kháng chéo giữa Apramycin và Gentamycin.

– Dược động học:

Khi cho uống, Apramycin được hấp thu tốt hơn các AG khác (30 – 50%). Ở bê, nếu cho uống 40mg/kg thể trọng sẽ đạt được nồng độ tối đa trong máu là 2mg/l, tiêm bắp 20mg/kg sẽ đạt được C_{max} là 44mg/l. Cho thuốc ngoài đường tiêu hoá, hấp thu nhanh, đạt được nồng độ điều trị trong máu trong vòng 6 – 8 giờ. Nồng độ thuốc trong phổi tương đối cao. Trong gan và đặc biệt trong thận thuốc tồn tại lâu. So với phần lớn các AG khác, Apramycin khó thấm qua các màng sinh học. Chủ yếu là phân bố trong máu tuần hoàn và khoang ngoài tế bào. Khi tiêm (95%), khi uống (11%) Apramycin thải trừ qua nước tiểu. $t_{1/2}$ tuỳ thuộc vào lượng thuốc sử dụng, thay đổi từ 2,4 – 5 giờ.

– Tác dụng phụ:

Ít độc hơn Kanamycin, nhưng thuốc gây kích thích tổ chức. Dùng lâu sẽ gây độc cho thận.

– Ứng dụng:

Người ta sử dụng ở 2 dạng: bột pha tiêm và Premix.

Dùng điều trị dự phòng và điều trị cho lợn, bê, nghé và gia cầm bị các bệnh do *Coli*, *Salmonella*. Tiếp đó là *P.multocida*, *Klebciella*, *Proteus*, *Sligella*, *S.aureus*, các liên cầu dung huyết. Theo nhiều tác giả, còn dùng điều trị dự phòng *Dysenteria* ở lợn (lợn tiêu chảy).

Cấm dùng thuốc ở dạng tiêm cho mèo.

– Liều lượng:

Bê, nghé:	20 – 40mg/kg thể trọng, po, ngày 1 – 2 lần, pha trong nước uống.
	20mg/kg thể trọng, im, hàng ngày.
Lợn con:	30 – 60mg/kg thể trọng, po, hàng ngày, trộn trong thức ăn.
	10 – 30mg/kg thể trọng, po, hàng ngày, pha trong nước uống.
Gia cầm:	250 – 500mg/lít nước uống.

➢ **Gentamycin**

– Nguồn gốc và đặc điểm:

Chiết xuất từ môi trường nuôi cấy *Micromonospora purpurea* và *M.echinospora.*

Có 3 chất, tác dụng kháng khuẩn gần tương tự như nhau. Đó là Gentamycin C_1, C_{1a}, C_2. Chế phẩm dùng trong thực tế bao gồm cả 3 loại này và đều ở dạng muối Sulfat. pH dung dịch từ 3 – 5.

– Cơ chế tác dụng:

Giống như Neomycin nhưng hoạt lực mạnh hơn. Trong thú y ở các nước châu Âu, Gentamycin được sử dụng rộng rãi nhất, hiệu quả nhất trong số các thuốc nhóm AG.

– Phổ tác dụng:

Tác dụng rất tốt với: *S.aureus*, *L.monocytogenes, Corynebacterium*, nhiều loại vi khuẩn Gr (–) như *E.coli*, *P.aeruginosa*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Yersinia*, *Pasteurella*, *Brucella*. MIC với các vi khuẩn này là 0,2 – 2mg/l.

Tác dụng tốt với *Haemophylus* và *Streptococcus*.

Với *B.bronchiseptica*, *E.rhusiopathiae* (đóng dấu), *Enterococcus*, các *Clostridium* và các vi khuẩn yếm khí khác, không có tác dụng. Ít xảy ra kháng thuốc với Gentamycin; nhưng khi đã kháng thì cũng sẽ dễ kháng với các AG tự nhiên (không phải AG bán tổng hợp).

– Dược động học:

Cho uống, Gentamycin không được hấp thu. Tiêm bắp, hấp thu nhanh và hầu như hoàn toàn.

Phân bố đồng đều trong máu và dịch ngoại tế bào. Không gắn với Protein huyết tương hoặc rất ít. Với liều lượng điều trị, tiêm bắp, nồng độ tối đa trong máu (C_{max}) đạt 4 – 7mg/l. Nồng độ điều trị trong máu kéo dài 8 – 10 giờ, ở ngựa dài hơn, ở lợn ngắn hơn.

Sự vận chuyển thuốc qua màng sinh học so với các AG "cổ điển" là tốt hơn. Trong dịch (ở) các xoang tự nhiên như lồng ngực, xoang bụng,... cũng đạt được mức điều trị. Thuốc qua nhau thai vào thai, qua hàng rào máu – dịch não tuỷ; nhưng ngược lại, khi viêm thì nồng độ thuốc ở đây không đủ cho điều trị.

Bơm thuốc vào tử cung, khoảng 30% số thuốc sẽ vào vòng tuần hoàn, tác dụng điều trị có thể đạt được từ 2 – 4 giờ, tuỳ theo liều lượng thuốc sử dụng.

Thải trừ gần như hoàn toàn qua thận với nước tiểu.

$t_{1/2}$ trung bình 2 – 4 giờ nhưng khác nhau tuỳ loài vật nuôi (ở chó là 1 giờ, mèo 10 giờ). Thuốc ra hết khỏi các tổ chức khí quan rất chậm; bởi vì Gentamycin tích lũy nhiều và lâu trong thận, nhất là ở vỏ thận.

– Tác dụng phụ:

Là thuốc có độc tính cao. LD_{50} ở chuột bạch, iv là 70mg/kg thể trọng. Để hạn chế tác hại, cần phải xác định chính xác tính mẫn cảm của vi khuẩn gây bệnh với thuốc. Chỉ dùng khi mầm bệnh rất mẫn cảm và không có thuốc khác thay thế.

Nếu dùng liều cao hoặc nếu có bệnh ở thận, nồng độ trong máu lên đến 10 – 12mg/l sẽ xuất hiện các triệu chứng ngộ độc.

Độc với thính giác khi ngay ở nồng độ điều trị nhưng duy trì lâu, kéo dài. Do đó phải đảm bảo liều lượng sử dụng thật nghiêm túc.

Khi thuốc vào thai, sẽ gây độc hại, trước hết cho cầu thận và kẽ thận của thai. Do đó không dùng Gentamycin cho những con vật đang có thai.

Thỏ rất mẫn cảm. Tiêm bắp 4 – 8mg/kg thể trọng sẽ giết chết thỏ. Làm tăng hiện tượng liệt thần kinh cơ.

Không sử dụng chung cùng với các AG khác và cũng không sử dụng chung với bất cứ thuốc kháng sinh nào có độc hại với thận.

– *Ứng dụng:*

Điều trị viêm phổi, tử cung, vú, các quá trình nhiễm trùng huyết do các loại vi khuẩn mẫn cảm với Gentamycin. Dùng điều trị nhiễm khuẩn đường dẫn niệu. Trong nhãn khoa thú y, dùng điều trị viêm màng tiết hợp. Dùng điều trị dự phòng nhiễm khuẩn sau phẫu thuật sản khoa, ngoại khoa. Nhiều tài liệu mới khuyên dùng điều trị tiêu chảy do *E.coli* bằng phương pháp cho uống.

– *Liều lượng:*

Ngựa, trâu, bò, lợn: 2 – 4mg/kg thể trọng, im, ngày đầu dùng 2 lần, sau đó 1 – 2 lần. Dài nhất điều trị không quá 5 ngày.

Chó, mèo: 5mg/kg thể trọng, Sc, im, ngày đầu 2 lần, sau đó ngày 1 lần.

➢ **Spectinomycin**

– *Nguồn gốc và đặc điểm:*

Do *Streptomyces spectabilis* sản sinh ra trong quá trình nuôi cấy.

Tinh thể màu trắng hơi vàng. Tính kiềm. Tan trong nước. Dung dịch rất nhanh phân huỷ ở môi trường acid. Trong điều trị, sử dụng dạng muối Sulfat và Dihydroclorid.

– *Cơ chế tác dụng:*

Ức chế bước chuyển vận đầu tiên trong quá trình tổng hợp Protein, không gây tổn hại đến vỏ vi khuẩn. Tác dụng kìm khuẩn nhưng yếu hơn các AG khá (MIC = 5 – 20mg/l). Trước hết tác dụng ức chế sự sinh sản của vi khuẩn Gr (–), nhưng cũng tác dụng với cả *Micoplasma*. Tác dụng hiệp đồng với Lincomycin.

– *Dược động học:*

Cho uống, thuốc không hấp thu. Tiêm bắp hoặc tiêm dưới da, hấp thu nhanh, tốt, C_{max} trong máu 80 – 100mg/l, đảm bảo nồng độ điều trị kéo dài 6 – 8 giờ. Khả năng gắn kết với Protein huyết tương không quá 10%. Tan rất ít trong Lipid. Phân bố tương đối đều trong các tổ chức khí quan, nhưng nói chung thấp hơn nồng độ trong máu.

Thải trừ qua thận. Khoảng 1/10 lượng thuốc thải trừ qua sữa. Sau tiêm 4 giờ, thải trừ 75% liều lượng thuốc đã tiêm.

– *Tác dụng phụ:* Ít độc nhất so với các thuốc trong nhóm. Gây kích ứng nơi tiêm.

– *Ứng dụng:* Điều trị viêm ruột do *E.coli*, viêm phổi do vi khuẩn Gr (–) và (hoặc) do *Micoplasma*. Phối hợp sử dụng với Lincomycin.

– *Liều lượng:*

Ngựa:	10 – 20mg/kg thể trọng, iv, hàng ngày.
Trâu, bò, dê, cừu:	10 – 30mg/kg thể trọng, im, iv, hàng ngày.
Bê:	10 – 15mg/kg thể trọng, po, ngày 2 lần.
Lợn:	10 – 20mg/kg thể trọng, im, hàng ngày.
Lợn con:	50 – 100mg/kg thể trọng, po, ngày 2 lần.

Chó, mèo: 5 – 10mg/kg thể trọng, im, iv.
Gia cầm: 500mg/l nước uống;
10 – 20mg/kg thể trọng, im.

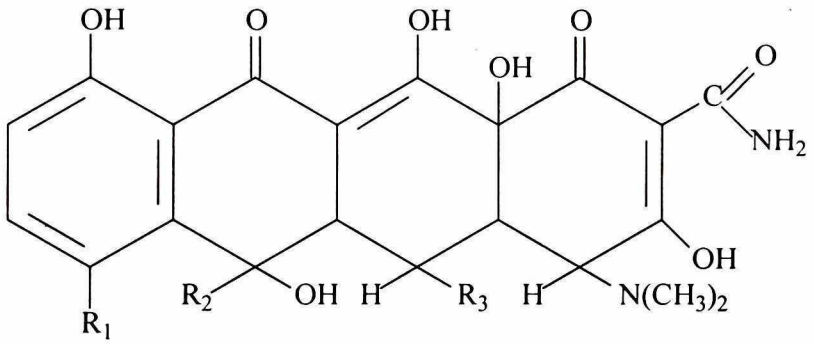
3.11.3. Kháng sinh nhóm Tetracyclin

– Đặc điểm chung:

Đây là nhóm thuốc kháng sinh đã được sử dụng từ lâu. Đầu tiên là Chlortetracyclin (CTC) do *Streptomyces aureofaciens* sản sinh ra (phát hiện năm 1948); tiếp là Oxytetracyclin (OTC) do *Streptomyces rimosus* sản sinh ra (phát hiện vào năm 1950).

Tetracyclin, Metacyclin, Minocyclin và Doxycyclin là những thuốc bán tổng hợp; các thuốc ở nhóm này là những chất lưỡng tính, ít tan trong nước và ở dạng tinh thể màu vàng. Vị rất đắng.

Với các acid và các chất kiềm, chúng đều cho các muối tương ứng và đều tan được trong nước. Trừ muối CTC ra, trong môi trường acid, các muối khác đều phân huỷ chậm. Nhưng trong môi trường kiềm thì tất cả đều phân huỷ rất nhanh. Dạng bột, các muối khá ổn định.



Thuốc	R_1	R_2	R_3	Thời gian tác dụng
Chlortetracyclin	H	CH_3	H	Ngắn
Oxytetracyclin	H	CH_3	OH	Ngắn
Tetracyclin	H	CH_3	H	Ngắn
Demeclocyclin	Cl	H	H	Trung bình
Metacyclin	H	$=CH_2$*	OH	Trung bình
Doxycyclin	H	CH_3	OH	Dài
Minocyclin	$N(CH_3)_2$	H	H	Dài

* ở C_6 không có nhóm OH.

– Cơ chế tác dụng:

Các Tetracyclin được vận chuyển theo phương thức tích cực qua màng bào tương của các vi khuẩn có mẫn cảm với thuốc. Các yếu tố vận chuyển tích cực này chỉ có ở vi khuẩn mà không có ở tế bào cơ thể vật chủ. Sau khi thuốc vượt qua màng bào tương, sẽ gắn vào tiểu phần 30S của Ribosom và đồng thời cũng gắn cả

vào mARN, từ đó ngăn cản sự gắn kết các acid Amin vào chuỗi Peptid, tức là thuốc ức chế quá trình tổng hợp Protein của vi khuẩn.

Trong các tế bào vật nuôi, phải nồng độ rất cao thuốc mới gây rối loạn lên quá trình tổng hợp Protein.

Thuốc có tác dụng kìm khuẩn. Cả ở khu vực nội dịch và ngoại dịch tế bào, đều có tác dụng như nhau.

Huyết tương, máu, mủ có ảnh hưởng làm giảm tác dụng của thuốc.

Minocyclin và Doxycyclin, so với các Tetracyclin khác, tan tốt hơn trong Lipid, nên dễ thấm qua màng ngoài của vi khuẩn.

– Phổ tác dụng:

Rất rộng. Tác dụng với rất nhiều loại vi khuẩn Gr (+) và Gr (–), nhiều loại *Mycoplasma*, *Clamidia, Richketsia*. Tác dụng cả với các *Protozoa* (ở nồng độ cao) như *Theileria, Anaplasma, Eperythrozoon*. Tác dụng tốt với các *Clostridium*, *Listeria*, *Streptococcus*, *E.rhusiopathiae*, *Brucella*, *B.bronchiseptica*, *Klebsiella*. Không tác dụng với *P.aeruginosa*, *P.vulgaris*.

Phổ tác dụng của hầu hết các Tetracyclin và độ mẫn cảm Invitro của chúng cơ bản là giống nhau.

MIC ở các vi khuẩn mẫn cảm < 1mg/l. Trường hợp ít mẫn cảm là 1 – 4mg/l. Với các vi khuẩn gây cảm nhiễm ở đường tiêu hoá và đường tiết niệu, MIC cao hơn, có thể lên đến 16mg/l.

– Kháng thuốc:

Kháng thuốc diễn ra chậm, theo từng bước tăng dần. Nguyên nhân do sự chuyển vận thuốc qua màng bị rối loạn, giảm dần. Trong trường hợp kháng do R. Plasmid thì ngược lại, lan truyền rất nhanh. Sử dụng Tetracyclin quá rộng rãi, không kiểm soát được, đã tạo điều kiện làm tăng tình trạng kháng thuốc trong thực tế lâm sàng.

Kháng thuốc xảy ra ở địa phương nào cũng đều tồn tại rất lâu.

Tình trạng kháng thuốc ở các vi khuẩn *E.coli*, *Salmonella*, *Proteus*, hầu như giống nhau; tỷ lệ các chủng *Staphylococcus* kháng thuốc thay đổi tuỳ tình hình, tuỳ địa phương. *M.hyopneumoniae*, *M.bovis*, *Pasteurella*, *A.pleuropneumoniae* lại ít kháng. Giữa các Tetra có kháng chéo; nhưng giữa Doxycyclin và Minocyclin, sự kháng chéo diễn ra có mức độ.

– Dược động học:

Cho uống, po, từ dạ dày thuốc khuếch tán bị động. Ở phần sau của ruột, thuốc được hấp thu vào máu qua cơ chế vận chuyển tích cực.

Mức độ hấp thu tuỳ thuộc vào liều lượng thuốc và loài động vật. Ở chó, mèo, các Tetracyclin cổ điển (OTC, CTC, TC) thực tế chỉ 30%. Ở lợn và ở ngựa cao hơn. Cho thuốc trước khi ăn, thuốc hấp thu tốt hơn (thức ăn, các chất dinh dưỡng làm giảm hấp thu). Các chế phẩm sữa, các muối Ca, Mg, Zn và Fe tạo Chelat với thuốc nên làm giảm đáng kể hấp thu thuốc.

Thuốc Doxycyclin, Minocyclin tan tốt hơn trong Lipoid nên cũng được hấp thu tốt hơn ở ruột.

Các thành phần dinh dưỡng trong thức ăn cũng bị giảm hấp thu, bởi tác dụng của Tetracyclin, đặc biệt là của Minocyclin.

Tiêm bắp, im, các Tetracyclin gây phản ứng cục bộ nơi tiêm (tuỳ thuốc) nhưng hấp thu tốt hơn. Nồng độ trong máu đạt mức tối đa sau 3 – 6 giờ, các loại tác dụng kéo dài, có thể tới 72 – 79 giờ; nhưng nồng độ trong máu lại không đảm bảo cao.

OTC và CTC ít gắn với Protein huyết tương hơn Doxycyclin.

Phân bố nhanh và rộng khắp đến các tổ chức khí quan. Nồng độ cao nhất ở gan, thận. Trong mật, nồng độ cao hơn nhiều lần so với máu.

Trong phổi, lách, nồng độ vượt cao hơn nồng độ có tác dụng điều trị.

Thuốc có trong tất cả các dịch cơ thể, vào sữa, vào tinh dịch, thai. Riêng dịch não tuỷ, ngoài Doxycyclin và Minocyclin ra, các thuốc khác chỉ có dấu vết.

Thể tích phân bố dược động học cao hơn so với thể tích nước của cơ thể. Chứng tỏ rằng thuốc có tích lũy trong những tổ chức nhất định nào đó.

Trong xương, răng, thuốc lắng đọng rất lâu. Các tổ chức còn lại, thuốc gắn có phản hồi.

OTC, Metacyclin và TC thải trừ qua nước tiểu với một nhịp điệu không đổi. Nhưng CTC thải một phần qua nước tiểu, một phần qua mật.

Doxycyclin và Minocyclin phân huỷ trong gan và thải trừ ở dạng không còn hoạt tính, theo phân ra ngoài. Vì vậy khi thận bị suy (bệnh thận) vẫn có thể sử dụng được hai thuốc này.

Tất cả các Tetracyclin, tuy mức độ khác nhau nhưng đều tham gia vòng tuần hoàn (chu trình) gan – ruột.

Sự đào thải Doxycyclin và Minocyclin kéo dài hơn nhiều so với các Tetracyclin cổ điển (truyền thống). Do đó duy trì thời gian tác dụng lâu hơn.

Ngược lại, các thuốc này không tích lũy trong tổ chức (ít độc hại). Cũng vì 2 thuốc thải qua mật ở dạng không còn hoạt tính nên chúng cũng ít tác động xấu đến hệ vi sinh vật đường tiêu hoá.

– Độc tính, tác dụng phụ:

Các Tetracyclin, ngoài ngựa và các gia súc non ra, đều có thể sử dụng một cách tương đối an toàn, không độc; nhưng cũng có nhiều tác dụng phụ không mong muốn. Quan trọng nhất là thuốc gây ảnh hưởng xấu đến hệ vi sinh vật đường tiêu hoá. Ngay cả khi dùng thuốc ngoài đường tiêu hoá (tiêm) cũng gây nên loạn khuẩn và bội nhiễm (nấm, các vi khuẩn kháng thuốc. *Ví dụ:* sự sinh sản quá mức của *Salmonella*).

Ở ngựa gây tiêu chảy (Enterocolitis) rất nặng. Điều này có thể liên quan đến trạng thái strees (phẫu thuật). Việc sử dụng Doxycyclin và các chế phẩm của nó ở ngựa, là không cho phép.

Khi chó, mèo uống các Tetracyclin sẽ gây kích ứng niêm mạc dạ dày và dẫn đến nôn mửa.

Tiêm bắp hoặc bơm vào bầu vú (Intramammalis) gây kích ứng tổ chức (tuỳ thuộc vào chủng loại thuốc), có thể đau buốt hoặc hoại tử tổ chức nặng.

Tiêm tĩnh mạch tốc độ nhanh, đặc biệt ở bò, gây truỵ tim mạch (do tạo Chelat với Ca trong máu).

Khi dùng Tetracyclin điều trị ở gia súc chửa, giai đoạn cuối (nhất là với chó săn), Tetracyclin sẽ "nhuộm màu xỉn" cho răng, làm hỏng men răng; làm biến dạng xương, gây rối loạn sinh trưởng của thai. Liều lượng các Tetracyclin cao và dùng kéo dài, gây độc cho nhu mô gan, mô thận; riêng Doxycyclin, ở các ca suy thận,

vẫn có thể sử dụng. Đôi khi gây rối loạn nhận cảm ánh sáng ở mắt, rất ít gây dị ứng, ức chế miễn dịch (nhẹ).

– *Ứng dụng:*

Rất rộng: Actinobacillosis, Anaplasmosis, Babeliosis, Leptospirosis, Listeriosis, Mycoplasmosis, Pasteurellosis, Shigellosis, viêm da do *Streptococcus* (Dermatitis) Mastitis, viêm xoang mũi lợn, viêm phổi do *Mycoplasma*, CRD – gia cầm.

Khi điều trị các bệnh do *E.coli* và *Salmonella* gây nên, nhất thiết phải kiểm tra kháng sinh đồ để biết chắc chắn vi khuẩn còn mẫn cảm với thuốc thì mới sử dụng.

Cũng cần nhớ rằng *P.multosida* và *S.aureus* cũng đã xuất hiện kháng thuốc.

Dùng ngoài với dạng thuốc mỡ, bột mịn.

Trong thuỷ sản, dùng điều trị các bệnh lây nhiễm do vi khuẩn cho cá cũng thu được kết quả tốt.

➢ **Oxytetracyclin** (Oxytetracyclinum, Oxytetracyclinium Chloratum)

Là loại Tetracyclin được dùng rộng rãi nhất. Khi có suy thận, viêm thận không được dùng.

Liều lượng:

Ngựa:	5mg/kg thể trọng, im, iv.
Ngựa con:	10 – 20mg/kg thể trọng, po, ngày 2 lần.
Bò, trâu, dê, cừu:	5 – 10mg/kg thể trọng, im, ngày 1 – 2 lần.
Viêm vú:	400 – 500mg/1 bầu vú.
Bê:	5 – 20mg/kg thể trọng, po, ngày 2 lần.
Lợn:	30 – 60mg/kg thể trọng, po, hàng ngày. 800mg/kg thức ăn.
Chó, mèo:	5 – 10mg/kg thể trọng, im, iv, hàng ngày 10 – 30mg/kg thể trọng, po, ngày 2 – 3 lần.
Gia cầm:	25 – 50mg/kg thể trọng, im, Sc, hàng ngày. 100 – 500mg/kg thức ăn.

➢ **Chlortetracyclin**

Chỉ định điều trị, tác dụng phụ, giống như OTC. Hấp thu ở ruột kém hơn. Kích thích tổ chức mạnh nhất. Thường gặp tác dụng phụ là nôn, tiêu chảy. Không dùng cho ngựa.

Liều lượng:

Bê:	10 – 20mg/kg thể trọng, po, ngày 2 – 3 lần.
Lợn:	20 – 30mg/kg thể trọng, po, chia 3 lần trong ngày.
Chó, mèo:	20 – 50mg/kg thể trọng, po, chia 3 lần trong ngày.
Gia cầm:	200 – 400mg/kg thức ăn.
Thỏ:	20mg/kg thể trọng, po, chia 3 lần trong ngày. 1g/lít nước uống.

➢ **Tetracyclin**

Trong thú y ở nhiều nước, thường dùng phối hợp với Neomycin và Troleandomycin để điều trị viêm vú, viêm âm đạo. Cũng có thể cho uống.

Bê:	10 – 20mg/kg thể trọng, po, chia 3 lần trong ngày.
Lợn:	30mg/kg thể trọng, po, hàng ngày.
Chó, mèo:	50mg/kg thể trọng, po, chia 3 lần trong ngày.

➢ **Doxycyclin**

Thuốc thích hợp điều trị hơn so với các Tetracyclin ở trên.

Khi thận bị thiểu năng bài tiết, vẫn dùng tốt.

Nhưng không dùng cho ngựa.

Liều lượng:

Liều chung: 5 – 10mg/kg thể trọng, po, hàng ngày.

Lợn: 100 – 200mg/kg thức ăn.

Gia cầm: 50 – 100mg/lít nước uống.

Ở Việt Nam gần đây đã tiếp thu công nghệ chế tạo dạng chế phẩm tiêm. Tác dụng kéo dài. Song, có nhiều quảng cáo thương mại cần phải được cảnh báo rằng: nhiều nội dung thông tin không đầy đủ, thiếu chuẩn xác trong các quảng cáo đó.

3.11.4. Kháng sinh nhóm Polypeptid (đa Peptid)

Là sản phẩm của các vi khuẩn thuộc nhóm *Bacillus genus*. Kháng sinh là những hợp chất vòng được hình thành từ các acid Amin với những nhánh dài khác nhau.

Tác dụng diệt khuẩn. Phổ hẹp. Cho qua đường tiêu hoá sẽ bị phân huỷ, không hấp thu được, rất độc. Do đó phạm vi ứng dụng hẹp. Trong nhóm này có 2 thuốc điển hình là các Polymycin và Bacitracin. Cơ chế tác dụng, phổ kháng sinh rất khác nhau.

➢ **Polymycin – B và Colistin**

– Nguồn gốc:

Là sản phẩm được sản xuất bởi *Bacillus polymyxa*.

Đã phân lập được các loại Polymycin A, B, D, E, M và P.

Trong điều trị, chỉ sử dụng loại B và E ít độc hơn; trong trường hợp cụ thể, có dùng loại D nhưng rất ít.

B.colistinus sản xuất ra loại Polymycin E_2 và đặt tên là Colistin. Cấu tạo hoá học rất giống như Polymycin B.

– Tính chất:

Đây là các chất kháng sinh có tính kiềm. Muối Sulfat tan tốt trong nước và ổn định trong môi trường acid; phân huỷ mạnh trong môi trường kiềm.

Sử dụng ngoài đường tiêu hoá. Cả dạng kiềm hoặc dạng muối Sulfat đều có độc (ít). Colistin được chế tạo ở dạng Metansulfonat để sử dụng trong lâm sàng.

1mg Colistin base = 30.000UI; 1mg Polymycin B = 10.000UI.

– Phổ tác dụng:

Chỉ tác dụng với vi khuẩn Gr (–) trong đó đáng chú ý là *P.aeruginosa*. MIC thay đổi từ 0,02 – 5mg/l tuỳ loại vi khuẩn.

Kháng thuốc đặc biệt chậm và hiếm gặp. Kháng chỉ gắn với nhiễm sắc thể.

Trong cùng nhóm thuốc, hiện tượng kháng chéo chỉ là hãn hữu.

Lâm sàng thú y ở nhiều nước cũng như ở Việt Nam hiện nay: dùng Colistin để chống vi khuẩn *E.coli* rất có hiệu quả. Nếu như không nói là có hiệu quả nhất (hiện tại).

– Cơ chế tác dụng:

Thuốc tác dụng lên vi khuẩn cả ở pha tĩnh, cả ở pha động.

Giống như các chất hoạt động bề mặt, thuốc làm thương tổn đến màng bào tương vi khuẩn, làm thay đổi tính thấm của màng, dẫn đến các chất quan trọng như Purin, Pirimidin chảy thoát ra ngoài tế bào.

Thuốc có tác dụng diệt khuẩn, cũng giống như các chất tẩy rửa Cation.

Các chất hoạt động bề mặt Cation như Chlorhexidin làm tăng tác dụng của thuốc nhóm này. Lợi dụng đặc điểm này, người ta sử dụng để điều trị các bệnh da liễu trong thú y. Một đặc điểm giá trị của thuốc là: thuốc làm bất hoạt Endotoxyn (nội độc tố) của vi khuẩn. Cũng từ đặc điểm cơ chế tác dụng trên, thường dùng thuốc để tăng cường hỗ trợ sự khuếch tán của nhiều thuốc kháng khuẩn khác nhau qua màng vào trong tế bào vi khuẩn. Kinh nghiệm lâm sàng cho thấy: các Polymycin B và Colistin có tác dụng hiệp đồng với các Penicillin, các Tetracyclin, với Erythromycin, Bacitracin, Spirammycin, Trimethoprim và các Polymycin khác.

– Dược động học:

po không hấp thu được. Tiêm thuốc, sau 1 – 2 giờ đạt được C_{max} trong máu. Ít chuyển vận qua các tổ chức. Không vào dịch não tuỷ, dịch xoang ngực. Ít gắn với Protein huyết tương. Thải trừ kéo dài, xảy ra ở thận. Nồng độ trong nước tiểu cao gấp nhiều lần so với máu (20 – 100mg/l); im, ip, Sc gây độc hại cho thận và thần kinh. Ngoài ra, thuốc cũng phong toả thần kinh – cơ, choáng, thậm chí liều cao gây liệt hô hấp. Các muối Sulfat của thuốc, sau khi tiêm, làm giải phóng Histamin và gây kích thích mạnh tổ chức.

Riêng Colistin – Metansulfonat, tác dụng kích thích tổ chức nhẹ hơn.

– Ứng dụng:

Phổ biến nhất là dùng điều trị dự phòng các bệnh đường tiêu hoá do *E.coli* và *Salmonela.*

Tiếp theo, dùng điều trị cục bộ viêm vú do *E.coli*, *Klebsiella* và *Pseudomonas* gây nên.

Cũng dùng điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu và toàn thân, bởi các vi khuẩn Gr (–) như *E.coli*, *P.aeruginosa.*

Cần nhớ rằng, thuốc chỉ tác dụng với vi khuẩn ở dịch ngoại tế bào; không hoặc rất ít tác dụng với các vi khuẩn đã xâm nhập vào bên trong tế bào. Thuốc cũng dễ gây độc. Thuốc không gây dị ứng cho vật nuôi. Khi điều trị nhiễm khuẩn ở da và tổ chức liên kết, dùng chế phẩm dạng thuốc mỡ, thuốc nhỏ mắt. Thường phối hợp với các kháng sinh khác cho hiệu quả cao hơn.

Trên thị trường ở nhiều nước, có các chế phẩm phối hợp sẵn với Oxytetracyclin, Trimetoprin, Spiramycin, Erythromycin để sử dụng.

– Liều lượng:

Liều chung: 0,5 – 1mg/kg thể trọng, po, ngày 2 lần.
1 – 3mg/kg thể trọng, im, ngày 2 lần.
5 – 10mg/1 bầu vú.

➢ **Bacitracin**

– Nguồn gốc:

Do *Bacillus subtilis* và *B.lichemiformis* sản xuất ra.

– Tính chất:

Có nhiều chất được sản xuất ra khi nuôi cấy các vi khuẩn trên. Sử dụng hỗn hợp các chất đó tỏ ra có hiệu quả hơn.

Gắn ion Zn^{2+} vào Bacitracin làm tăng sự ổn định của thuốc. Tác dụng kháng khuẩn có liên quan với vòng Tiazol. Các Cation (*ví dụ:* Zn^{2+}) tác dụng tốt trong quá trình hình thành vòng Tiazol.

– *Phổ tác dụng:*

Có phổ tác dụng tương tự như Penicillin. Cụ thể: với các trực khuẩn Gr (+), cầu khuẩn Gr (+), một vài loài vi khuẩn Gr (–) (*Neiseria*, *Haemophilus*).

Kháng thuốc với Baxitracin ít xảy ra. Không có kháng chéo.

– *Dược động học:*

Từ đường tiêu hoá, không hấp thu. Nên dùng điều trị nhiễm khuẩn tại ống tiêu hoá. Đại bộ phận bị phân huỷ. Khi cho uống, po, có thể kiểm tra được sự có mặt của thuốc trong phân chỉ khoảng 30% liều cho uống ban đầu (do bị phân huỷ).

– *Tác dụng phụ:*

Tiêm, gây độc thận rất nặng. Do đó không được dùng. Chỉ dùng cho uống hoặc dùng cục bộ (dạng thuốc mỡ, phối hợp với các thuốc khác như Neomycin).

– *Cơ chế tác dụng:*

Ức chế sinh tổng hợp màng tế bào. Đồng thời, thuốc cũng gây rối loạn tổng hợp Protein và gây rối loạn chức năng của màng tế bào.

– *Ứng dụng:* Là thuốc hiệu quả nhất để điều trị viêm ruột hoại tử, loét đường tiêu hoá do các *Clostridium* gây nên.

Là thuốc được sử dụng kích thích tăng trọng vì Baxitracin có tác dụng tốt với hoạt động của vi khuẩn ruột, vi khuẩn dạ cỏ, rất ít hấp thu từ đường tiêu hoá. Không tạo nên các chất tồn dư có hại. Không kháng thuốc như các kháng sinh khác.

– *Liều lượng:* 100mg/kg thức ăn (hoặc có khi pha trong nước uống).

3.11.5. Kháng sinh nhóm Macrolid

a) Tính chất

Là kháng sinh mang tính kiềm (do nhóm Dimetylamino trong phân tử), tan trong Lipid, tác dụng kìm khuẩn do ức chế tổng hợp Protein của vi khuẩn.

Tác dụng chủ yếu với các vi khuẩn Gr (+), *Mycoplasma*, các vi khuẩn hiếu khí. Với các vi khuẩn Gr (–) yếm khí, tác dụng kém. Thuốc xâm nhập tốt vào các tổ chức, phân bố rộng khắp cơ thể. Là kháng sinh ít độc hại. Không dùng cho ngựa (trừ Gentamycin) và các loài gặm nhấm.

Khi tiêm, gây kích thích cục bộ nơi tiêm.

Không hoặc rất ít tan trong nước; nhưng tan tốt trong các dung môi phân cực.

b) Cơ chế tác dụng

Các Macrolid gắn vào tiểu phần 50S của Ribosom, từ đó ngăn cản gắn tARN vào Ribosom. Quá trình tổng hợp Protein của vi khuẩn bị ức chế, chỉ tạo ra được những sợi Peptid ngắn. Tác dụng kìm khuẩn. Điểm tác động của các Macrolid ở gần với điểm tác động của Chloramphenicol có thể làm giảm tác dụng của nhau.

c) Phổ tác dụng

Trước hết, tác dụng lên các vi khuẩn Gr (+), *Mycoplasma*.

Với vi khuẩn Gr (–), do thuốc khó khuếch tán qua vách vi khuẩn nên đại bộ phận kháng lại; có một số mẫn cảm ở mức độ vừa phải là *Haemophilus*, *Actinobacillus*. Hiện tượng kháng thu nhận (có tác giả gọi là kháng thứ cấp), một

số trường hợp xảy ra rất nhanh, khác với nhiều vi khuẩn khác. Đó có thể là kết quả của đột biến nhiễm sắc thể (NST) hoặc hậu quả của sự tiếp nhận các Plasmid. Kháng chéo xảy ra trong phạm vi các thuốc cùng nhóm; cũng có thể xảy ra cả với Lincosamid.

d) Dược động học

Là các thuốc phân bố mạnh ở các tổ chức khí quan; nhưng không vào dịch não tuỷ; không vào tổ chức thần kinh não bộ. Thải trừ qua nước tiểu và mật. Trừ các động vật ăn cỏ ra, các động vật khác có thể sử dụng chắc chắn, không độc, ít tác dụng phụ.

➢ **Erythromycin**

– Nguồn gốc:

Là sản phẩm tự nhiên trong môi trường nuôi cấy *Streptomyces erythreus.*

– Tính chất:

Tinh thể màu trắng, vị đắng, ít tan trong nước.

Dạng tác dụng kháng khuẩn (Erythromycin base) có tính kiềm. Ở pH = 8,0 tác dụng tốt hơn trong môi trường trung tính (tương tự như Streptomycin). Ở môi trường acid của dạ dày, Erythromycin base bị phân huỷ chuyển thành dạng muối: Stearat, Etyl – Succinat hoặc Estolat sẽ bền vững với acid (người ta gọi muối Erythromycin – Propyonil – Este Lauril – Sulfat là Erythromycin – Estolat).

Các dẫn xuất Este như Erythromycin – Lactobionat, Erythromycin – Glucoheptonat lại dễ tan trong nước.

– Phổ tác dụng:

Các vi khuẩn mẫn cảm là: cầu khuẩn Gr (+) và Gr (–) (MIC – 0,1 – 2mg/l). Các vi khuẩn *Staphylococcus* đã kháng với Penicillin cũng mẫn cảm tốt với Erythromycin; *C.renale, Actinomyces pyogenes, Pasteurella, Haemophilus, Mycoplasma.*

Các vi khuẩn mẫn cảm ít: *Chlamydia, Spirochaeta, Brucella.*

Đại đa số các vi khuẩn Gr (–) kháng tự nhiên với Erythromycin.

Kháng thu nhận là kết quả của đột biến NST; nhưng không có ý nghĩa nhiều trong thực hành điều trị vì quá trình kháng xảy ra rất chậm.

Ngược lại, kháng do Plasmid lại lan truyền mạnh làm thay đổi vị trí gắn kết của thuốc. Kháng kiểu Plasmid này xảy ra đồng thời cho cả các Macrolid khác và cho cả Lincomycin.

– Cơ chế tác dụng:

Như phần chung của cả nhóm Macrolid, đã trình bày ở trên.

– Dược động học:

Erythromycin – base bị dịch vị phá huỷ. Muốn dùng dạng cho uống phải đóng thuốc trong các nang (capsue) hoặc các viên đã được bọc bởi các chất kháng lại acid dạ dày; chúng chỉ tan ở môi trường ruột. Erythromycin – stearat bị thuỷ phân ở ruột và sẽ được hấp thu ở dạng base. Hấp thu tốt nhất ở đoạn sau của ruột; nhưng đồng thời thuốc cũng phá hoại quá trình tiêu hoá bình thường ở đây.

Dạng muối Erythromycin – Estolat, Propyonil – Este sẽ được hấp thu nguyên dạng (không thay đổi).

Tiêm tĩnh mạch, iv, đảm bảo nồng độ cao đầy đủ trong máu; tiêm bắp gây đau, kích ứng tổ chức.

Khoảng 65% Erythromycin gắn với Protein huyết tương. Phân bố rất rộng ở mọi tổ chức (trừ não và dịch não tuỷ); đạt được nồng độ điều trị ở các dịch tổ chức.

Thể tích phân bố (V_d) ở ngựa từ 2,3 – 7,2ml/kg.

Nồng độ cao tập trung ở gan, phổi, thận, tuyến nước bọt, tuyến tiền liệt.

Nồng độ thuốc trong nước bọt, trong sữa đạt cao hơn trong huyết tương.

Trong bệnh viêm vú, pH sữa lúc này tăng cao, làm giảm nồng độ thuốc trong sữa.

Trong dịch phế quản, dịch xoang ngực, dịch xoang bụng chỉ có 15 – 30% so với nồng độ trong huyết tương.

Do thuốc khuếch tán vào các tổ chức nhiều nên nồng độ trong máu thấp, chỉ đạt 0,5 – 2mg/l.

$t_{1/2}$ ở ngựa và ở bê khoảng 2 giờ, các gia súc khác $t_{1/2}$ dài hơn.

Nơi đào thải chủ yếu là gan. Tại đây, chỉ một phần nhỏ thuốc bị biến đổi, phần quan trọng còn hoạt tính, thải theo mật vào ruột, tạo nên chu trình gan – ruột. Thuốc thải trừ ra ngoài theo phân. Chỉ có 5 – 10% lượng thuốc đã cho thải qua nước tiểu.

– Tác dụng phụ:

Do thuốc thải chủ yếu qua mật chưa biến đổi, còn hoạt tính, nên ảnh hưởng xấu đến hệ vi khuẩn đường ruột. Đặc biệt với ngựa, thuốc gây tiêu chảy nặng. Tuy vậy, Erythromycin vẫn là thuốc duy nhất của nhóm Macrolid có thể được chấp nhận sử dụng điều trị cho ngựa khi thật cần thiết.

Khi dùng cho chó và mèo qua đường uống, po, thuốc gây kích ứng niêm mạc nên có thể gây nôn, cũng có khi tiêu chảy.

Ít khi bị dị ứng. Tiêm bắp, phải chú ý, thuốc gây đau, kích ứng nơi tiêm.

– Ứng dụng:

Khi bị bệnh do các chủng *Staphylococcus* và *Streptococcus* đã kháng Penicillin, thì Erythromycin là thuốc ưu tiên lựa chọn số 1 dùng điều trị. Chó và mèo bị bệnh do *Campylobacter*, thuốc điều trị là Erythromycin có giá trị hiệu quả nhất. Viêm tuyến tiền liệt nhiễm trùng cũng nên lựa chon Erythromycin.

Trong bệnh viêm phổi ngựa do *Rhodococcus equi*; *Actinobacillus equi*, Erythromycin là một trong những thuốc có giá trị nhất. Nên phối hợp với Aminopenicillin. Với bò, cừu sử dụng Erythromycin điều trị bệnh Mycoplasmosis, tụ huyết trùng. Bò sữa viêm vú (thể cấp tính) dùng điều trị với tác dụng toàn thân. Đôi khi dùng phối hợp với thuốc khác để bơm trực tiếp vào bầu vú bị bệnh. Loại hoà tan trong nước, được dùng pha vào nước uống điều trị Mycoplasmosis ở gia cầm.

– Liều lượng:

Ngựa con:	10mg/kg thể trọng, iv, ngày 3 lần.
	25mg/kg thể trọng, po, ngày 3 lần. Tối đa 3 ngày.
Bò:	2 – 4mg/kg thể trọng, im, ngày 1 – 2 lần.
Lợn:	2 – 6mg/kg thể trọng, im, ngày 1 – 2 lần.
Chó, mèo:	5 – 10mg/kg thể trọng, po, im, ngày 2 lần.
Gia cầm:	250mg/lít nước uống.

Chú ý: Từ Erythromycin, bán tổng hợp được Roxythrocin và Clarythromycin. Tác dụng kháng khuẩn tương tự như Erythromycin. Nhưng có ưu điểm là bền vững trong môi trường acid, hấp thu tốt, thải trừ chậm.

➢ **Tylosin**

– Nguồn gốc:

Do *Streptomyces fradiae* sản sinh ra.

Thuốc kháng sinh chỉ dùng trong điều trị thú y.

– Tính chất:

Vị đắng, ít tan trong nước; các muối của Tylosin dễ tan; pH < 4, thuốc bị phân huỷ.

– Phổ tác dụng:

Tác dụng tốt với *S.hyodysenteria* và nhiều vi khuẩn Gr (+), với *Mycoplasma*, tác dụng tốt hơn Erythromycin; nhưng không tác dụng với các vi khuẩn Gr (–). Những năm gần đây, đã có nhiều báo cáo về các chủng *Mycoplasma* và *S.hyodysenteria* kháng Tylosin. Các chủng *Mycoplasma* kháng với Tylosin thì cũng kháng cả với Erythromycin.

– Cơ chế tác dụng: Như cơ chế của nhóm.

– Dược động học:

Muối Tartrat Tylosin hấp thu tốt ở ruột, nhưng muối Phosphat Tylosin thì hấp thu rất ít. Ta cần chú ý đặc tính này để sử dụng trong điều trị.

Phân bố tốt trong cơ thể. Khi tiêm bắp hoặc tĩnh mạch, nồng độ thuốc trong sữa cao hơn nhiều lần so với máu.

Thải trừ qua nước tiểu và mật. Bê, nghé mới sinh, sự đào thải thuốc chậm so với trưởng thành, $t_{1/2}$ trong huyết tương là 1 – 2 giờ; $t_{1/2}$ ở dê là 4 – 5 giờ.

– Tác dụng phụ:

Nói chung thuốc không độc. LD_{50} ở lợn, po, là 5000mg/kg thể trọng; im là 1000mg/kg thể trọng. Tiêm bắp gây kích ứng tổ chức tiêm.

Ở lợn, gây phù thũng, lòi dom (sa trực tràng), sưng hạch, ban đỏ da, bí đái. Đôi khi gây khó thở.

Thuốc thải trừ nhanh nên thời gian cách ly ngắn.

Không dùng cho ngựa.

– Ứng dụng:

Ứng dụng quan trọng nhất là phòng và trị *Mycoplasma* ở gia cầm.

Để hạn chế sự lan toả của *Mycoplasma*, dùng Tylosin để xử lý (rửa) bề mặt quả trứng (nồng độ 2500mg/lít)

Ở lợn, dùng khá phổ biến để phòng, chống viêm phổi truyền nhiễm do *Mycoplasma* (xuyễn lợn), điều trị hồng lỵ (*Dysenteria*).

Để điều trị *Dysenteria*, viêm teo mũi và viêm phổi do *Mycoplasma*, nên phối hợp với các Sulfamid. Cũng có thể dùng điều trị đóng dấu lợn, viêm khớp do *Mycoplasma* ở lợn con và bê. Còn dùng phòng, chống các vi khuẩn đường ruột gây dung huyết.

Thuốc cũng có giá trị trong các trạng thái bệnh lý hỗn hợp gây nên bởi *Mycoplasma* và các vi khuẩn Gr (+) như: viêm phổi, viêm vú, viêm tử cung.

Hiện nay, một số nước vẫn cho phép sử dụng Tylosin để làm chất kích thích sinh trưởng, tăng sản lượng chăn nuôi.

– Liều lượng:

Bò: 4 – 10mg/kg thể trọng, im, hàng ngày.

Lợn: 2 – 10mg/kg thể trọng, im, hàng ngày.
200 – 400mg/lít nước uống hoặc 1kg thức ăn.

Chó, mèo: 2 – 10mg/kg thể trọng, im, hàng ngày.
20 – 40mg/kg thể trọng, po, ngày chia 2 – 3 lần.

Gia cầm: 500mg/lít nước uống

➢ **Tiamulin**

– Nguồn gốc:

Là kháng sinh Diterpen được sản xuất từ môi trường nuôi cấy *Pleurotus mutilus* và các nấm nhóm *Basidiomycetes*. Hoặc bán tổng hợp đi từ Pleuromutilin.

– Tính chất:

Danh pháp của Tiamulin là: *14 – Desoxy – 14/(2 – Dietylaminoetyl) – Mercapto – Acetoxy/ – Mutilin – Hydrogenfumarat.*

Về mặt hoá học, Tiamulin khác với các Macrolid, nhưng cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn thì giống.

Thuốc có dạng bột màu vàng trắng, mùi đặc trưng, kích thích niêm mạc, tan chừng 6% trong nước. Sử dụng ở dạng chế phẩm ổn định hoặc dạng hạt (cốm).

– Phổ tác dụng:

Tác dụng mạnh với *Mycoplasma*, *Leptospira* và *S.hyodisenteria*. Cũng tác dụng với các vi khuẩn Gr (+) (*Staphylo – Streptococcus*), *Corynebacterium* và các vi khuẩn yếm khí. Với một số chủng *P.haemolitica*, *Haemophilus genus* cũng cho tác dụng chắc chắn.

MIC với các vi khuẩn mẫn cảm là 0,06 – 2mg/lít. Kháng thuốc, cho đến nay chưa đáng kể. Khi vi khuẩn kháng với Tiamulin thì cũng đồng thời kháng với Tylosin. Tiamulin có tác dụng hiệp đồng với Oxytetracyclin, Apramicin, giảm bớt sự hình thành kháng.

– Cơ chế tác dụng:

Tiamulin ức chế sự phát triển của nhiều loài vi khuẩn và *Mycoplasma*.

Thuốc loại bỏ quá trình tổng hợp Protein của vi khuẩn ngay trong pha đầu tiên.

Tiamulin gắn trực tiếp vào Ribosom, làm mất hoạt tính của enzim Peptidiltransferase. Là thuốc kìm khuẩn; nhưng khi tăng nồng độ cao và thời gian tác dụng kéo dài sẽ có tác dụng diệt khuẩn.

– Dược động học:

Cho uống hoặc tiêm bắp, thuốc đều được hấp thu nhanh. Nồng độ tối đa (C_{max}) trong máu, tuỳ thuộc vào liều lượng, sẽ đạt được sau 2 – 4 giờ. C_{max} ở lợn con thấp hơn ở gia cầm (C_{max} 1,5 – 2,5mg/l). Phân bố tốt; nhưng tương đối cao hơn ở gan, phổi. Ở bê, tiêm bắp 1 lần liều 10mg/kg thể trọng, nồng độ điều trị có thể kéo dài 12 giờ trong phổi. Thuốc phân huỷ một phần lớn ở ngay trong các tổ chức khí quan và thải trừ chủ yếu qua mật.

– Tác dụng phụ:

Là kháng sinh không độc. LD_{50}, po, ở gà là 1860mg/kg thể trọng; ở chó là 1345mg/kg thể trọng. Tuỳ theo liều lượng, thuốc có thể độc với phôi của trứng gia cầm, tăng nguy cơ làm ngạt chết phôi. Không gây độc với phôi thai động vật có vú,

không gây quái thai. Tuy vậy, theo khuyến cáo chung: không dùng thuốc cho gia súc có mang. Với con cái, có thể gây rối loạn chu kỳ rụng trứng (trộn thuốc trong thức ăn). Làm tăng sự hoạt động của hệ thống enzim nhiễm sắc thể. Tác dụng xấu (ở mức độ nhẹ) với hệ vi khuẩn đường tiêu hoá. Ở lợn, khi dùng điều trị hồng lỵ do *Dysenteria*, có thể gây hội chứng mẩn da (Burned pig Syndrome), đôi khi gây sưng hầu.

Tiêm bắp gây đau nhức nơi tiêm. Không dùng thuốc Tiamulin cho ngựa, thỏ, chuột lang và các loại gậm nhấm khác.

Cấm sử dụng phối hợp với Monesin, Salinomycin, Narazin vì tăng độc tính.

– *Ứng dụng:*

Trên thị trường có các dạng chế phẩm tiêm, phối trộn thức ăn, hoà trong nước uống. Là thuốc tốt nhất dùng điều trị Dysenterialis, Mycoplasmosis (gây viêm phổi, viêm khớp) ở lợn. Liều 10 – 30mg/kg thức ăn có tác dụng tăng trọng. Việc sử dụng với mục đích này, đang còn tranh luận, bất đồng giữa các nước.

– *Liều lượng:*

Bò:	4 – 10mg/kg thể trọng, im, hàng ngày.
Lợn:	2 – 10mg/kg thể trọng, im, hàng ngày.
	25 – 50mg/kg thể trọng, po, hàng ngày.
Chó, mèo:	2 – 10mg/kg thể trọng, im, hàng ngày.
	20 – 40mg/kg thể trọng, po, ngày 2 – 3 lần.
Gia cầm:	500mg/lít nước uống.

➢ **Tilmicosin**

– *Nguồn gốc:* Là dẫn xuất bán tổng hợp từ Tylosin.

– *Tính chất:* Tác dụng kháng khuẩn, tương tự như Tylosin nhưng hiệu lực mạnh hơn.

– *Phổ tác dụng:* Tác dụng nổi bật là chống *Mycoplasma*, *Pasteurella*, *Haemophilus*.

– *Động học:* Nồng độ trong phổi, dịch phế quản cao gấp nhiều lần so với nồng độ trong máu.

– *Ứng dụng:* Điều trị viêm phổi bò, tiêm dưới da, không tiêm bắp vì kích ứng mạnh đối với cơ bắp.

Ở lợn cho uống điều trị hồng lỵ do *Dysenteria*, xuyễn (viêm phổi do *Mycoplasma*), phòng và điều trị viêm phổi do *Enzootia*.

– *Liều lượng:*

Bò:	10mg/kg thể trọng, Sc, 1 – 2 lần.
Lợn:	200 – 400mg/kg thức ăn.

Ghi chú: Hiện nay ở Việt Nam chưa nhập, nhưng do tác dụng tốt với các bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp nên cần quan tâm nhập khẩu để sử dụng.

➢ **Oleandomycin**

– *Nguồn gốc:* Là sản phẩm lên men của *Streptomyces antibioticus*.

– *Tính chất:* Bột tinh thể màu trắng, khó tan trong nước, tính chất kiềm yếu. Muối Phosphat, cho uống, kém hấp thu. Dẫn xuất Acetyl hoá là Troleandomycin lại hấp thu tốt.

– *Phổ tác dụng:*

Tương tự Erythromycin nhưng tác dụng hẹp hơn. Tác dụng tốt với các vi khuẩn Gr (+). Với *Mycophasma*, phổ tác dụng rộng hơn Erythromycin, với *S.hyodysenteria* tác dụng kém. Có hiện tượng kháng chéo 1 chiều với Erythromycin, nghĩa là khi kháng Oleandomycin thì cũng kháng chéo với Erythromycin, nhưng ngược lại kháng với Erythromycin thì không kháng chéo với Oleandomycin.

– *Động học:*

Phân bố tốt ở các khí quan, nhưng không vượt qua được hàng rào máu – não.

– *Tác dụng phụ:*

Tiêm bắp phải rất thận trọng, tránh phản ứng xấu cho tim mạch, tiêm bắp còn gây kích ứng cục bộ tổ chức.

– *Ứng dụng:*

Phối hợp Oleandomycin với Tetracyclin để điều trị CRD ở gà, điều trị viêm vú, không phối hợp với các thuốc khác.

➢ **Kitasamycin**

– *Nguồn gốc:* Là sản phẩm nuôi cấy lên men của *Streptomyces kitasatoensis*.

– *Tính chất:* Tan ít trong nước, tính kiềm, trong điều trị dùng dạng muối Tartrat dễ tan.

– *Phổ tác dụng và hiệu lực tác dụng:* Giống như Erythromycin. Các chủng *Mycoplasma* đã kháng với Erythromycin, vẫn mẫn cảm với Kitasamycin.

– *Động học:* Cho uống, thuốc hấp thu tốt và nhanh, phân bố khắp các tổ chức khí quan. Nồng độ trong phổi gấp 2 lần nồng độ trong máu, đào thải qua mật, vào ruột và theo phân ra ngoài tương đối nhanh.

– *Ứng dụng:* Phòng và trị CRD ở gà, viêm phổi do *Mycoplasma* ở lợn.

– *Liều lượng:* Lợn, gà: 250 – 500mg/lít nước uống, 3 – 5 ngày.

➢ **Spiramycin**

– *Nguồn gốc:* Sản phẩm của *Strep.ambofaciens*, có 3 chất là A, B, C Spiramycin.

– *Tính chất:*

Bột vàng nhẹ, tan ít trong nước.

Muối Sulfat hoặc Adipat của chúng lại tan tốt và được sử dụng trong điều trị. Sử dụng Spiramycin – Embonat (muối tạo thành với acid Pampoaic) để kích thích tăng trọng vì nó ổn định trong thức ăn và ít vị đắng.

– *Phổ tác dụng:*

Giống như Erythromycin, nhưng dược lực kém hơn chút ít, nguyên nhân do tích lũy trong tổ chức lâu (thải trừ chậm).

– *Ứng dụng:*

Dùng điều trị các bệnh ghép với *Mycoplasma* (CRD gà, viêm phổi và viêm khớp lợn,...). Do nồng độ thuốc trong sữa cao hơn trong máu nên dùng điều trị các vi khuẩn Gr (+) gây viêm vú. Thuốc ít gây kích ứng khi bơm thuốc vào bầu vú. Có một số tài liệu giới thiệu dùng điều trị hồng lỵ (*Dysenteria*).

Phối hợp sử dụng với Polymycin, với Colistin sẽ mở rộng phổ tác dụng nhưng cần chú ý rằng Polymicin không hấp thu ở đường tiêu hoá nên không có tác dụng toàn thân khi điều trị nhiễm khuẩn.

Tồn lưu lâu nên thời gian cách ly dài.

– Liều lượng:

Gia cầm: 400mg/kg thức ăn hoặc một lít nước uống.

Lợn: 200mg/kg thức ăn.

Lợn, bò viêm vú: 20mg/kg thể trọng, im.

3.11.6. Kháng sinh nhóm Lincosamid

Tuy cấu tạo hoá học khác với các thuốc nhóm Macrolid, nhưng tác dụng kháng khuẩn, dược động học,... lại tương tự, do đó có tác giả xếp chung các thuốc nhóm này vào với nhóm Macrolid.

Thuốc đầu tiên phải kể đến ở nhóm này là Lincomycin rồi đến dẫn xuất bán tổng hợp của nó là Clindamycin, cả 2 thuốc đều gắn vào tiểu phần 30S của Ribosom, ức chế tổng hợp Protein của vi khuẩn. Phổ kháng khuẩn như nhau nhưng dược động học có khác nhau đôi chút. Clindamycin có ưu điểm hơn về dược động học.

➢ **Lincomycin**

– Nguồn gốc: Là sản phẩm Lincoin do *Streptomyces linconensis* var sản xuất ra.

– Tính chất lý – hoá:

Là kháng sinh có cấu trúc hoá học tương đối đơn giản, gồm 1 acid Amin (Trans – L – 4 – n – Propylhigrinic) và một phân tử đường có 8 Carbon, 1 Sulfur gắn kết với nhau thông qua nối Amid.

Dạng tinh thể, không màu, muối Chlohydrat của nó tan trong nước, tan rất tốt trong dung môi hữu cơ phân cực. Thuốc có tính kiềm yếu.

Dạng thuốc uống là Lincomicin – Palmitat, dạng tiêm là Hydrochlorid hoặc Phosphat.

– Phổ tác dụng:

Tác dụng với rất nhiều vi khuẩn Gr (+) và *Mycoplasma*. Tác dụng với cả *S.hyodysenteria* và các vi khuẩn hiếu khí khác. Không tác dụng với các cầu khuẩn đường ruột, các vi khuẩn Gr (–) và *Clostridium difficile*.

Hiện tượng kháng thuốc Lincomycin xảy ra chậm hơn Erythromycin, có kháng chéo giữa Lincomycin và Clindamycin nhưng không phải trong mọi trường hợp. Có thể lan truyền sang các Macrolid.

Hiệp đồng với Spectimomycin, nhưng lại làm giảm tác dụng của các Macrolid, Chloramphenicol và Nistatin.

– Dược động học:

Là thuốc base yếu và tan mạnh trong Lipoid. Điều này có tác dụng quyết định về dược động học của thuốc. Cho thuốc qua đường uống (ngoại trừ các loài ăn cỏ) thuốc hấp thu tốt, nhanh, nhưng làm hạn chế sự hấp thu các chất dinh dưỡng ở đây.

Tiêm bắp, hấp thu nhanh. Trong vòng 1 giờ nồng độ đã đạt đỉnh trong máu (C_{max}), gắn mạnh với Protein huyết tương. Phân bố khắp cơ thể, mức độ trong các tổ chức cao nhất là thận, sau đó lần lượt đến phổi, lách, gan, (ngược với Macrolid). Do thuốc có tính kiềm nên tích tụ nhiều trong dịch tổ chức (nơi có pH thấp hơn trong máu). Nồng độ trong sữa gấp 4 – 7 lần trong máu và duy trì lâu 6 – 8 giờ.

Liều lượng cao sẽ phân bố đến tuyến tiền liệt. Đạt được nồng độ điều trị trong xương chỉ một lượng rất nhỏ vào được dịch não tuỷ.

Phân huỷ hầu hết ở gan (một phần của sản phẩm phân huỷ cũng có hoạt tính sinh học). 70% thải trừ qua mật. Phần thuốc chưa biến đổi được thải qua nước tiểu. $t_{1/2}$ (phân huỷ) 3 – 5 giờ (có liên quan với huyết tương).

– Tác dụng phụ:

Là thuốc kháng sinh không độc với chó, mèo, lợn nếu dùng đúng liều lượng. Khi tiêm có gây kích ứng cục bộ, khi cho uống cá biệt có thể buồn nôn, nôn. Ở lợn con, gây rối loạn nhịp tim trong chốc lát. Ngựa, thỏ, chuột lang rất mẫn cảm với Lincomycin và Clindamycin. Ngay cả với liều điều trị (0,01mg/kg thể trọng), đã gây tiêu chảy do các vi khuẩn *Cl.difficile, Cl.spirifome* tăng sinh rất mạnh, làm viêm lớp hạ niêm mạc ruột, xuất huyết, chết. Do đó không dùng thuốc cho các loại động vật này.

Ở bò, po, cũng gây ỉa chảy, ceto huyết.

Không dùng cho gia súc sơ sinh.

– Ứng dụng:

Điều trị bệnh đường hô hấp ở chó, mèo do *S.aureus*, bệnh nhiễm khuẩn ở da, viêm xương tuỷ do vi khuẩn hiếu khí. Dùng thay thế cho Penicilin, Erythromycin khi các thuốc này đã bị kháng (có thể kiểm tra kháng chéo) hoặc khi cơ thể bị dị ứng với các thuốc đó.

Điều trị hiệu quả tốt với lợn con và bê bị bệnh do *Mycoplasma* (viêm phổi, viêm khớp), cho thuốc qua đường tiêm. Điều trị hồng lỵ (*Dysenteria*) ở lợn, *Mycoplasma* gia cầm, viêm ruột hoại tử (cho thuốc qua đường uống).

Phối hợp với Spectinomycin điều trị *Mycoplamosis*, hiệu quả tăng cao. Dùng dạng tan trong nước, dạng Premix phối trộn với thức ăn, dạng tiêm (đơn hoặc phối hợp chung).

– Liều lượng:

Lợn, chó, mèo:	10 – 20mg/kg thể trọng, im, Sc, ngày 1 – 2 lần.
Lợn:	200mg/kg thức ăn.
Chó, mèo:	40mg/kg thể trọng, po, ngày 2 – 3 lần.

➢ **Clindamycin**

Là dẫn xuất của Lincomycin với đặc điểm: hiệu lực tốt hơn và dược động học tốt hơn Lincomycin, cho ăn, po, không bị thức ăn làm ảnh hưởng đến hấp thu. Phổ tác dụng, các tác dụng phụ, chỉ định điều trị tương tự (dùng qua đường tiêm) thuốc xâm nhập vào tổ chức xương tốt hơn Lincomycin.

Còn dùng điều trị Toxoplasmosis ở chó con và mèo.

Liều lượng: Chó, mèo: 10mg/kg thể trọng, im, ngày 2 lần;
5 – 10mg/kg thể trọng, po, ngày 2 lần.

3.11.7. Kháng sinh nhóm Chloramphenicol

Bao gồm các thuốc: Chloramphenicol (Chlorocid) Thiamphenicol và Florphenicol (Flufenicol),...

Phổ tác dụng: Rộng, do có nhiều độc hại nguy hiểm cho vật nuôi và có hại cho người tiêu dùng nên một số thuốc ở nhóm này đã bị cấm sử dụng ở thú y nhiều nơi, trong đó có Việt Nam.

➢ **Chloramphenicol** (Chloramphenicol và Chloramphenicolum Palmiticum)

– *Nguồn gốc:* Sản phẩm của *Streptomyces venezuela.*

– *Tính chất:*

Là kháng sinh mạnh, tinh thể màu trắng, danh pháp hoá học:

p – nitrofenil – 2 – dicloracetamido – 1, 3 – propandiol

Ngày nay chỉ sản xuất bằng con đường tổng hợp hoá học để có giá thành hạ.

Vị rất đắng, không tan trong nước, tan tốt trong Lipoid, dạng muối Palmitat, không tan trong nước, nhưng không đắng.

– *Phổ tác dụng:*

Rất rộng, tác dụng với rất nhiều vi khuẩn Gr (+), Gr (–), hiếu khí và yếm khí với *Ricketsia, Spirochaeta, Clamidia.*

Các *Mycoplasma*, *P.aerugiuosa*, *Proteus* sinh Indol, *Serratia*, *Mycobactirium* (lao) kháng với Cloramphenicol.

Thuốc cũng không có tác dụng với virus, nấm, *Protozoa.*

* *Kháng thuốc:*

Hiện tượng kháng thuốc Cloramphenicol thường xảy ra chậm (hiện tượng kháng nhiều bậc), nguyên nhân kháng là do sự bất hoạt enzim (*ví dụ:* Acetiltransferase), các yếu tố vận chuyển của nhiều quá trình sản xuất enzim đã gắn vào các Plasmid (kháng lây lan).

Sự thay đổi cấu trúc màng vi khuẩn cũng có thể dẫn đến kháng thuốc. Lúc này Cloramphenicol không xâm nhập qua được màng để có nồng độ thích hợp bên trong vi khuẩn (kháng "đóng cửa").

– *Cơ chế tác dụng:*

Thuốc gắn vào 50S của Ribosom dẫn đến ngăn cản sự gắn kết của Aminoacil – tARN vào vị trí nối với Ribosom, làm phá vỡ sự kéo dài sợi Polypeptid.

Sự gắn kết này là có hồi phục, do đó khi giảm nồng độ Chloramphenicol, sự sinh sản của vi khuẩn lại được phục hồi trở lại.

Ở nồng độ cao, Chloramphenicol cũng ức chế tổng hợp Protein trong ty thể, nghĩa là khi này, tác dụng của thuốc không có tính chọn lọc ở vi khuẩn.

– *Dược động học:*

Thuốc được hấp thu nhanh, tốt, tích lũy nhiều, thuốc phân bố đều, như nhau ở trong dịch nội bào và dịch ngoại bào.

Khi cho uống ở động vật dạ dày đơn, thuốc hấp thu cực kỳ nhanh, nồng độ tối đa (C_{max}) trong máu và trong tổ chức khí quan có thể đạt đến 15 – 30mg/lít. Thuốc đến nhiều ở dịch não tuỷ, dịch xoang ngực, xoang bụng, trong mắt, tuỷ xương. Nồng độ trong sữa bằng 1/2 nồng độ trong máu. Trong tuần hoàn thai có thể đạt 75% so với máu mẹ.

Gắn 50 – 60% với Protein huyết tương.

Phân huỷ trong gan, do acid Glucuronic liên hợp với thuốc, tạo thành sản phẩm mất tác dụng chống vi khuẩn.

Có 10 – 50% lượng thuốc thải trừ qua thận ở dạng còn hoạt tính.

$t_{1/2}$ (đào thải) tuỳ thuộc vào loài gia súc, ở ngựa phân huỷ nhanh, tác dụng ngắn nhất khoảng 1 giờ; ở chó và mèo khoảng 4 – 6 giờ.

– *Độc tính và tác dụng phụ:*

+ Ở liều điều trị không gây độc cấp. LD_{50} ở chuột bạch, iv = 245mg/kg thể trọng; po là 2640mg/kg thể trọng.

Ở mèo, các gia súc non và ở những con vật có bệnh gan, rất mẫn cảm với Cloramphenicol vì hàm lượng và hoạt lực của Glucuronidase ít và rất yếu.

Cloramphenicol ngăn cản hệ enzim của Microsom, ngăn cản tổng hợp Protein, làm suy giảm miễn dịch và gây dị ứng. Có khi gây nên những rối loạn hấp thu.

– Tác dụng phụ nguy hiểm nhất là gây suy tuỷ (Myelotoxycitis), có 2 dạng:

Dùng liều rất cao, gây thiếu máu, giảm bạch cầu, nếu tiếp tục cho thuốc, cơ thể không thể hồi phục lại (dạng tác dụng phụ thuộc vào liều lượng).

Ở người, mẫn cảm không phụ thuộc vào liều lượng, tác dụng gây độc cho tuỷ xương, không hồi phục, gây thiếu các nguyên bào hồng cầu máu và có thể chết.

Tác hại này là do vai trò của nhóm NO_2 trong phân tử Cloramphenicol. Không được phép phối hợp với các thuốc khác mà các thuốc này cũng có tác hại đến tuỷ xương (làm tăng tác dụng độc hại) như Penicilin, Tetracyclin, các Sulfamid.

Làm tăng tác dụng của các thuốc chống bài niệu, thuốc chống đông máu, kéo dài tác dụng của Barbiturat và thuốc tê cục bộ.

– *Ứng dụng:*

Do thuốc rất chậm đào thải và gây những tác hại về mặt vệ sinh an toàn thực phẩm là thịt, sữa và trứng nên nhiều nước đã cấm sử dụng trong thú y. Ở Việt Nam, từ năm 1994 đã chính thức cấm, không có trong danh mục thuốc thú y được phép sản xuất, lưu thông và sử dụng.

Riêng bên y tế Việt Nam, vẫn còn sử dụng điều trị một số dạng bệnh không có thuốc nào khác thay thế, trong thuốc nhỏ mắt.

Nhiều nước vẫn cho phép dùng điều trị trong các trường hợp:

+ Động vật nhỏ làm cảnh, không sử dụng chúng giết mổ làm thực phẩm (*ví dụ:* chó, mèo).

+ Do dược động học có nhiều đặc điểm tốt và phổ kháng khuẩn rộng nên dùng Cloramphenicol điều trị viêm não, viêm màng não.

+ Dùng trong nhiễm khuẩn nhãn khoa (thuốc nhỏ mắt).

– *Liều lượng:*

Chó: 25 – 50mg/kg thể trọng, po, im, ngày 2 lần.

Mèo: 10 – 25mg/kg thể trọng, po, im, ngày 2 lần.

➢ **Tiamphenicol**

Thay thế nhóm NO_2 trong phân tử Cloramphenicol bằng gốc Metylsulfonil ta được Tiamphenicol. Thuốc không độc như Cloramphenicol (do nhóm NO_2), không gây suy tuỷ, thiếu máu do mất nguyên hồng cầu. Thuốc có phổ kháng khuẩn tương tự; nhưng dược lực kém hơn Cloramphenicol.

Thú y nhiều nước không sử dụng (vì dược lực kém).

➢ **Flurphenicol**

– *Nguồn gốc:*

Là dẫn xuất có gắn Fluor của Thiamphenicol. Phổ kháng khuẩn rộng như Cloramphenicol nhưng dược lực lại mạnh hơn.

Các vi khuẩn đã kháng với Cloramphenicol cũng vẫn mẫn cảm với Flurphenicol (không kháng chéo).

– Dược động học:

Có những đặc điểm tốt, tương tự như Cloramphenicol. Đó là thuốc hấp thu tốt, nhanh, tác dụng điều trị toàn thân tốt.

Gắn với Protein huyết tương ít, chỉ chừng 20%. Bị acid Glucuronic liên hiệp thành Glucuronid.

$t_{1/2}$ (thải trừ) ở bê 3 – 4 giờ, không gây thiếu máu, suy tuỷ (thiếu nguyên bào hồng cầu).

Liều lượng điều trị thấp, chỉ cần 11mg/kg thể trọng, ngày 2 lần (nên giảm khả năng gây độc của thuốc).

– Ứng dụng:

Điều trị bệnh đường hô hấp khi nhiễm trùng kế phát hoặc bị đa nhiễm. Cũng dùng điều trị viêm vú.

Ở Việt Nam, 2 – 3 năm qua, các công ty sản xuất thuốc thú y dùng nhiều Tiamphenicol, chúng tôi đã có khuyến cáo nên thay bằng Florphenicol có giá trị hơn.

3.11.8. Các kháng sinh khác

Trong nhóm này bao gồm các thuốc kháng sinh có cấu trúc hoá học, phổ tác dụng, cơ chế tác dụng,... rất khác nhau và cũng không giống với các nhóm thuốc kháng sinh đã đề cập ở trên.

Trên lâm sàng thú y chỉ sử dụng trong những trường hợp cụ thể nhất định.

➢ **Rifampin (Rifampicin)**

– Nguồn gốc:

Trong quá trình lên men *Nocardia mediterranei* (*Streptomyces mediterranei*), người ta có thể thu nhận được các Rifamycin khác nhau. Có 5 chất có hoạt tính, một trong số đó là Rifamycin B. Đem bán tổng hợp chất này thu được Rifamycin SV và Rifampin (hay Rifampicin), cả hai đều được dùng điều trị.

– Tính chất:

Là hợp chất vòng lớn, màu vàng chanh, hoà tan tốt trong các dung môi hữu cơ, khi nước có pH acid – thuốc cũng hoà tan. Độ hoà tan tuỳ thuộc vào độ pH.

– Phổ tác dụng:

Rifampicin SV có phổ hẹp. Rifampin có phổ rộng hơn. Tác dụng với rất nhiều cầu khuẩn và trực khuẩn Gr (+) hiếu khí. Với các vi khuẩn Gr (–) có *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Brucella*, các *Mycobacterium*, *Clamidia*, *Ricketsia*; một vài loài vi khuẩn yếm khí, nấm (*Candida* spp). MIC biến động từ 0,001 – 5 mg/l.

– Kháng thuốc:

Kháng do đột biến nhiễm sắc thể, xảy ra tương đối nhanh (gọi là kháng một lần, kháng nhảy vọt). Không có kháng chéo với các thuốc khác. Có nghĩa là khi vi khuẩn đã kháng Rifampin vẫn mẫn cảm với các thuốc kháng sinh khác.

– Cơ chế tác dụng:

Thuốc gắn với ARN – Polymerase của vi khuẩn và do đó ngăn cản sự hình thành (ngay từ chặng đầu) các sợi ARN, vi khuẩn bị tiêu diệt.

– Dược động học:

Ở động vật dạ dày đơn, cho uống thuốc hấp thu tốt. Nồng độ đỉnh (C_{max}) đạt được trong máu sau 2 – 4 giờ (8mg/l).

Thuốc phân bố rộng khắp cơ thể. Đạt được nồng độ điều trị ở trong phổi, đờm, dịch xoang ngực, xoang bụng, gan, mật, nước tiểu.

Thuốc thấm qua hàng rào máu – não tuỷ; đạt 90% nồng độ trong máu. Thuốc vào thai. Một đặc điểm của Rifampin là thuốc thâm nhập tốt vào bạch cầu nên vi khuẩn có trong các tế bào bạch cầu cũng như trong các tế bào khác của cơ thể đều bị tiêu diệt.

Một phần thuốc được phân huỷ ở gan. Thải trừ qua hai đường mật và nước tiểu. $t_{1/2}$ (đào thải) ở chó: 8 giờ, ở ngựa: 6 giờ.

Rifampicin hoạt hoá mạnh các Enzim cảm ứng ở tế bào gan (P_{450}) nên có thể làm tăng biến đổi của nhiều thuốc khác.

– Tác dụng phụ:

Trong thú y rất ít gặp tác dụng phụ độc hại của Rifampicin gây cho vật nuôi. Nếu có, chỉ gây rối loạn nhẹ nhu động ruột và ảnh hưởng đến hoạt động của gan. Do đó khi gia súc có bệnh về gan thì không nên dùng. Màu vàng cam của thuốc có thể nhuộm màu cho dịch tổ chức và nước tiểu. Khi tiêm bắp, gây đau cục bộ nơi tiêm.

– Ứng dụng:

Dùng phổ biến ở nhiều nước châu Âu để điều trị viêm vú. Các trường hợp cầu khuẩn (kể cả tụ cầu đã kháng Penicilin – Meticillin) gây bệnh viêm xương, tuỷ, viêm nội tâm mạc, viêm da,... dùng Rifampin điều trị rất tốt.

Đây là kháng sinh tốt nhất để điều trị viêm phổi ngựa do *Rhodococcus equi*. Thường dùng phối hợp với Erythromycin để đạt được hiệu quả cao hơn trong điều trị các bệnh nói trên.

– Liều lượng:

Ngựa, chó: 10 – 20mg/kg thể trọng, po, ngày 1 – 2 lần.

Viêm vú bò: 50mg/1 bầu vú.

➢ **Virginiamycin**

– Nguồn gốc:

Sản xuất từ môi trường lên men *Streptomyces virginiae*. Chỉ sử dụng trong thú y. Đây là một hỗn hợp kháng sinh, bao gồm Factor M và Factor S. Xét về mặt hoá học, Factor M có vòng Macrocyclin, tác dụng với *Micrococcus aureus*, Factor S là một Polypeptid vòng, tác dụng ức chế sự phát triển của *Sarcina lutea*.

– Phổ tác dụng:

Phổ tác dụng giữa hai kháng sinh này rất khác nhau. Vì vậy đặc thù của Virginiamycin là sự phối hợp hiệp đồng giữa hai kháng sinh với nhau (M và S). Virginiamycin tác dụng trước hết lên các vi khuẩn Gr (+). Nhất là với *Streptococcus*, *Staplylococcus*, các *Clostridium*, *S.hyodysenteria*e. Tiếp sau là ức chế sự phát triển của *Leptospira* và *Mycoplasma*.

Kháng thuốc xảy ra chậm với chính Virginiamycin, nhưng cho kháng chéo với nhóm Macrolid và Lincosamid.

– Cơ chế tác dụng:

Vẫn chưa sáng tỏ đầy đủ, có thể cơ chế tác dụng của thuốc được hình thành trên sự ngăn cản quá trình tổng hợp Protein và tổng hợp acid Folic của vi khuẩn.

– *Dược động học:*

Từ dạ dày và ruột, thuốc thực tế không hấp thu. Đặc biệt ở ruột non, thuốc làm giảm số lượng *Lactobacillus*, đồng thời lại làm tăng các cầu khuẩn đường ruột và chỉ số Coliform. Thuốc làm thay đổi mức độ yếm khí ở đây nên giết chết các *Clostridium* và chúng được đào thải ra ngoài cùng với các chất chứa đường ruột.

Thuốc bị phân huỷ nhanh trong phân và đất ở môi trường bên ngoài.

– *Ứng dụng:*

Trước hết dùng để kích thích tăng trọng, đồng thời có tác dụng điều trị và điều trị dự phòng tiêu chảy ở lợn (*Dysenteria*).

– *Liều lượng:*

Điều trị *Dysenteria* ở lợn: 100mg/kg thể trọng, liên tục 2 tuần.

Dự phòng *Dysenteria* ở lợn: 50mg/kg thể trọng.

➢ **Novobiocin**

– *Nguồn gốc:* Được phân lập từ lên men *Streptomyces niveus* và *Streptomyces spheroides.*

– *Tính chất:* Là hỗn hợp của acid loại Dibasic. Trong điều trị, sử dụng hai loại muối: Mononatrium, tan tốt trong nước và muối Canxi, ít tan hơn.

– *Phổ tác dụng:*

Phổ hẹp, gần như Penicilin. Tác dụng mạnh nhất với *S.aureus* kể cả các chủng đã kháng với Penicilin. Tác dụng yếu với *Streptococcus* và một số vi khuẩn Gr (–). Kháng thuốc hình thành nhanh, nhưng chưa thấy có kháng chéo.

– *Dược động học:* Hấp thu nhanh, tốt ở đường tiêu hoá. Gắn 95 – 98% với Protein huyết tương. Rất ít tồn đọng trong các tổ chức. Thải trừ qua mật. Cũng thải trừ ít qua sữa. Trong nước tiểu rất ít.

– *Tác dụng phụ:* Thường gây nốt ban trên da, sốt, buồn nôn, nôn, tiêu chảy hại cho gan. Với gia súc sơ sinh gây giảm bạch cầu, dị ứng, vàng da.

– *Ứng dụng:* Phạm vi sử dụng hẹp, độc tính cao nên trong thú y chỉ dùng điều trị viêm vú do *Streptococcus* và *Staplylococcus*. Thường phối hợp sử dụng với các thuốc khác.

– *Liều lượng:* 250 – 400mg/1 bầu vú.

➢ **Fumagillin**

– *Nguồn gốc:*

Là kháng sinh được chiết ra từ quá trình lên men *Aspergillus fumigatus*.

– *Tính chất:*

Dạng tinh thể, không màu, không tan trong nước. Trong lâm sàng, dùng dạng muối Dicyclohexamin của Fumagilin (Fumagillin – DCH).

– *Phổ tác dụng:*

Hẹp, thuốc chỉ làm ngưng hãm hoạt động sống của *Entamoeba hystolytica* (dạng Cysta và dạng thực vật) từ đó giảm nhẹ triệu chứng bệnh. Trong lâm sàng sử dụng phòng *Nosema apis* ở ong mật (bệnh do đơn bào ký sinh ở dạ dày ong).

– *Liều lượng:* 30 – 35mg/lít nước đường, cho ong ăn.

➢ **Vancomycin**

– *Nguồn gốc:* Được sản xuất từ quá trình lên men *Streptomyces orientalis*.

– *Tính chất:* Là Glycopeptid, phân tử lớn, không màu, lưỡng tính, không tan trong nước. Trong lâm sàng, sử dụng muối Chlohydrat của Vancomycin.

– *Phổ tác dụng:* Hẹp, không tác dụng với vi khuẩn Gr (–), có tác dụng với *Streptococcus*, *Clostridium*.

– *Ứng dụng:* Ưu tiên dùng điều trị các nhiễm khuẩn do *S.aureus* đã kháng lại Meticillin, Oxacillin. Kháng thuốc xảy ra chậm.

– *Dược động học:*

Không hấp thu ở đường tiêu hoá. Chỉ sử dụng truyền nhỏ giọt. Không vào dịch não tuỷ. Phân bố tốt trong các cơ quan tổ chức.

Do có nhiều tác dụng phụ như gây viêm tĩnh mạch, độc thính giác (phần tai), dị ứng và độc tính chung toàn thân cao, nên chỉ dùng điều trị các bệnh do *Staphylococcus* với bệnh cảnh nặng, lại không có thuốc nào khác có hiệu quả.

Còn dùng trong thú y điều trị bệnh do *Coli* (Colitis) gây tổn thương ở lớp hạ niêm mạc của các nhánh phế quản.

– *Liều lượng:* 5 – 10mg/kg thể trọng, cho uống.

Chú ý: Thuốc không sản xuất trong hệ thống dược thú y ở nhiều nước, khi dùng, mua bên y tế.

➢ **Acid Fuzidic**

– *Nguồn gốc:* Sản xuất từ lên men *Fusidium corcineum*.

– *Tính chất:* Là kháng sinh có cấu trúc Steroid, tinh thể không màu, khó tan trong nước.

– *Phổ kháng sinh và cơ chế tác dụng:*

Là kháng sinh kìm khuẩn. Ngăn cản quá trình tổng hợp Protein của vi khuẩn. Tác dụng ưu tiên lên các cầu khuẩn Gr (+), trong đó có cả các *Staplylococcus* đã kháng Penicillin.

Với các cầu khuẩn Gr (–) chỉ tác dụng ức chế các chủng *Neisseria*.

Thuốc bị *Streptococcus* và phế cầu (*Preumococcus*) kháng lại.

– *Dược động học:*

Khi uống, thuốc hấp thu chậm, C_{max} huyết tương đạt được sau 3 – 4 giờ. Phân bố tốt ở các khí quan, nhưng không vào dịch não tuỷ.

Gắn 90% với Protein huyết tương, thải trừ ở dạng đã biến đổi, qua mật, qua thành ruột vào đường tiêu hoá.

Đường tiết niệu chỉ thải trừ rất ít.

Tiêm, gây kích ứng tổ chức tiêm, khi cho uống gây rối loạn hoạt động đường tiêu hoá (nôn, tiêu chảy).

– *Ứng dụng:* Điều trị viêm xương – tuỷ, nhiễm trùng huyết do *Staplylococcus* và viêm phổi.

– *Liều lượng:* 20 – 40mg/kg thể trọng.

* *Chú ý:* Chưa sản xuất riêng trong ngành Dược Thú y.

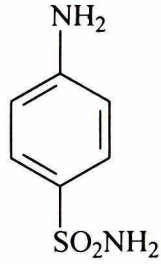
3.11.9. Các Sulfonamid (Sulfamid)

Các Sulfonamid là những thuốc hoá học trị liệu (Kemoterapia) chống vi khuẩn cổ điển, được phát hiện lần đầu tiên vào năm 1932 (Domagk). Ngày nay không mấy khi dùng Sulfonamid đơn độc vì đã bị nhiều loại vi khuẩn kháng lại, hiệu lực

kém mà thường phối hợp với các thuốc kháng sinh khác, đặc biệt phối hợp với các Diaminopirimidin.

a) Đặc điểm chung

Đã tổng hợp hàng ngàn chất khác nhau. Tất cả đều có nhân chung là *Paraamidobenzol sulfonamid.*



Thay thế các gốc hoặc các nhóm hoá học khác nhau vào NH_2 – và SO_2NH_2 – ta được các Sulfamid khác nhau.

b) Phân loại

Các Sulfamid là những acid yếu, pK_a từ 10,4 – 5,0, độ hoà tan trong nước và độ ion hoá của chúng rất khác nhau và phụ thuộc vào pH của dịch sinh học. Độ hoà tan trong Lipoid cũng thay đổi. Các chế phẩm Sulfamid cũng không giống nhau về dược động học. Điều này phụ thuộc vào từng loài động vật khi sử dụng Sulfamid.

Dựa vào mục đích sử dụng, sự hấp thụ, tốc độ đào thải, người ta chia ra các nhóm sau:

– Các Sulfamid sử dụng cục bộ: Có Sulfacetamid (Sulfacetamidum Natrium) dùng ở dạng muối natri. Dung dịch nước có pH trung tính nên không gây kích ứng tổ chức nơi sử dụng thuốc.

Thường dùng làm thuốc nhỏ mắt. Hoặc dùng một mình Sulfacetamid hoặc dùng phối hợp với Neomycin và Corticosteroid. Cũng dùng thuốc ở dạng bơm phun vào bầu vú.

– Các Sulfamid chống mầm bệnh ở đường ruột: Gồm các thuốc khó hấp thu ở đường tiêu hoá như Sulfaguanidin hoặc các dẫn xuất ít tan đã được thay thế nhóm NH_2 ở vị trí para như: Ftalin – Sulfathiazol; Ftalin – Sulfacetamid; Formoftalin – Sulfacarbamid,... Các thuốc này trở nên có hoạt lực một cách hoàn hảo chống nhóm vi khuẩn ở ruột già. Tại đây, thuốc hoàn toàn không được hấp thu.

– Các Sulfamid có tác dụng toàn thân có thể cho uống hoặc dùng ngoài đường tiêu hoá. Căn cứ vào thời gian ngắn hay dài, người ta lại chia nhóm này ra các Sulfamid tác dụng ngắn, trung bình và tác dụng kéo dài.

+ Các Sulfamid tác dụng ngắn và trung bình: Sulfadimiin, Sulfadiazin, Sulfamerazin, Sulfametoxazol, Sulfadoxyn, Sulfaclorpiridazin, Sulfametazon, Sulfaclorpirazin, Sulfaquinosalin (hai loại sau cùng chủ yếu dùng điều trị cầu trùng Coccidiosis).

+ Các Sulfamid tác dụng kéo dài gồm các Sulfamid có chứa các nhóm Metyl và Metoxy. Các thuốc này được tái hấp thụ ở ống thận với mức độ cao. Mỗi ngày chỉ cho thuốc một lần cũng đảm bảo duy trì nồng độ cần thiết trong máu.

Quan trọng và đáng lưu ý nhất là Sulfapirazol, Sulfadimetoxyn, Sulfametoxypiridazin, Sulfametoxydiazin.

c) Phổ tác dụng

Cơ bản là giống nhau giữa các loại Sulfamid. Mẫn cảm nhất với Sulfamid là: Các cầu trùng Gr (+) và một vài loại trực trùng Gr (+) (*L.monocytogenes, B.anthracis, Corinebacterium*).

Với các vi khuẩn yếm khí: nhiều chủng *Clostridium, Actinomyces, Bacteroides, Fusobacterium.*

Với các vi khuẩn Gr (–): *E.coli, P.multocida, B.bronchiseptica, Salmonella, Haemophilus, Klebsiella.*

Thuốc cũng tác dụng với *Toxoplasma, Coccidium.*

Hoạt lực kháng khuẩn của các Sulfamid cũng phụ thuộc một phần vào các nhóm thế trong phân tử Sulfamid.

Sulfametoxazol mạnh hơn Sulfadimidin. Các dẫn xuất có Clo (S. Clorpiridazin, S. Clorpirazin) tác dụng với các vi khuẩn Gr (–) mạnh hơn so với Gr (+).

d) Kháng thuốc

Ở đây là kháng thuốc thu nhận. Là kết quả của sự tổng hợp PABA đã được tăng cường đáng kể. Từ hoạt động lâm sàng, các vi khuẩn Gr (–) như *E.coli, Salmonella* đã kháng Sulfamid rất phổ biến.

e) Cơ chế tác dụng

Các Sulfamid đối kháng cạnh tranh với PABA. Thuốc ức chế enzim tham gia quá trình liên kết PABA và Dihydro pteridin tức là ức chế sự tổng hợp acid Folic ở vi khuẩn. Ta cũng gọi Sulfamid là chất đối kháng Vitamin (Antivitamin) đối với vi khuẩn.

Thuốc chỉ tác dụng rõ rệt trên những vi khuẩn đang sinh trưởng.

Tác dụng kìm khuẩn. Ở liều điều trị không đạt được tác dụng diệt khuẩn.

f) Dược động học

Cho uống, tốc độ và hàm lượng thuốc hấp thu phụ thuộc vào độ hoà tan, vào chất chứa trong đường ruột và cũng thay đổi tuỳ theo tuổi và giống loài động vật. Trung bình hấp thu trong khoảng 2 – 4 giờ. Ở chó và mèo hấp thu nhanh, ngựa và lợn chậm hơn, ở loài nhai lại kéo dài rất lâu. Ở gia cầm hấp thu mạnh hơn so với gia súc.

Sulfapiridin có mức độ hấp thu không đảm bảo chắc chắn ở nhiều động vật. Với loài nhai lại, có thể cho uống, po; nhưng không quá 5 ngày, giá trị điều trị không giống nhau giữa các loại Sulfamid.

Tiêm bắp nói chung hấp thu nhanh, cũng phụ thuộc vào từng loại chế phẩm Sulfamid. Thuốc phân bố nhanh đến các tổ chức. Liên kết với Protein huyết tương biến động từ 20 – 90% tuỳ loại Sulfamid.

Nồng độ của thuốc trong dịch các xoang, trong mật, nước bọt, sữa, trong dịch não tuỷ, trong thai, chiếm 1/3 – 2/3 nồng độ trong máu.

Thuốc rất ít khuếch tán vào khớp, tổ chức hoại tử, mủ,... Do đó nồng độ không đáng kể ở đây.

Các loại Sulfamid tác dụng kéo dài có thể vượt qua (ít) hàng rào máu, não. Các Sulfamid một phần được thải trừ ở dạng còn hoạt tính không bị biến đổi, phần khác bị phân huỷ không còn hoạt tính. Tuỳ loài động vật, mà thuốc bị Acetyl hoá, oxy hoá hay liên hợp với Glucuronic. Thải trừ qua các ống thận.

Ở chó và các loài gia cầm, quá trình biến đổi chủ yếu là Acetyl hoá. Các sản phẩm Acetyl hoá của Sulfamid (trừ các dẫn xuất Pirimidin) đều rất khó tan.

Với các loài khác, Acetyl hoá chừng 20 – 30%, thải trừ qua thận rất ít. Vì vậy, ít được ứng dụng để điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Các Sulfamid tác dụng ngắn và trung bình có $t_{1/2}$ (thải trừ) 2 – 20 giờ, còn các Sulfamid tác dụng kéo dài phải trên 20 giờ.

g) Tác dụng phụ

Các Sulfamid không độc nhưng lại có nhiều tác dụng phụ. Quan trọng nhất là sự lắng đọng các tinh thể Sulfamid và xuất huyết ở các ống thận, làm cho các ống thận bị tắc.

Tác dụng phụ này càng nặng nề khi nước tiểu có tính acid (loài ăn thịt) khi lượng nước uống vào ít, không đủ. Hiện tượng dị ứng với những biến đổi trên da cũng không phải ít gặp. Bên cạnh đó còn gây tan máu, thiếu máu, tiểu cầu giảm, đái ra máu (do thiếu Vitamin K).

Ở ngựa non tạo thành Sulfamethaemoglobin.

Sử dụng thuốc Sulfamid loại tác dụng kéo dài không đúng liều lượng và liệu trình dễ đưa tới các tác dụng phụ, được gọi là hội chứng Stevens – Johson (sốt, viêm kết mạc, các triệu chứng đường hô hấp, nhiễm độc urê (urethritis), biến đổi trên da).

Tiếp đó là dị ứng, mù ánh sáng,...

Tiêm bắp gây kích ứng nơi tiêm, mức độ nặng, nhẹ tuỳ theo thuốc cụ thể.

Thiểu niệu, khi có suy thận từ trước cấm sử dụng Sulfamid. Nếu phối hợp với các Salycilat sẽ càng tăng độc tính.

h) Ứng dụng

Điều trị nhiễm khuẩn đường tiêu hoá, hô hấp, tụ huyết trùng gia cầm, dự phòng và điều trị Cocidiosis. Điều trị tụ huyết trùng ở thỏ.

i) Liều lượng

– Với các Sulfamid ngắn và trung bình: Liều đầu tiên 100mg/kg thể trọng (po, iv, im, Sc). Liều tiếp theo (liều duy trì) 50mg/kg thể trọng, ngày 1 – 2 lần.

– Với Sulfamid dài: Liều trung là 20 – 50mg/kg thể trọng, po, im, iv, hàng ngày.

3.11.10. Các Diaminopirimidin

Trong số các chất ở nhóm 2,4 – Diaminopirimidin (Trimetoprim Diaveridin, Ormetoprim, Aditroprim, Baquiloprim) thì Trimetoprim có tác dụng kháng khuẩn mạnh nhất. Trong các thí nghiệm in vitro từ 30 năm trước, đã xác định các chất này có tác dụng hiệp đồng tốt với các Sulfamid. Không sử dụng các Diaminopirimidin một cách đơn lẻ mà phối với các Sulfamid, hoặc với các thuốc kháng sinh khác như Colistin.

Cơ chế tác dụng của các Diaminopirimidin và phổ tác dụng của chúng đều giống nhau; nhưng các đặc điểm dược động học thì khác nhau.

➢ **Trimetoprim (TMP)**

– Cấu tạo hoá học và tính chất:

Trimetoprim có danh pháp: *2,4 – diamino – 5 – (3,4,5 – Trimetoxy – Benzyl) – Pirimidin.*

Bột màu trắng hoặc vàng nhạt, không mùi, vị rất đắng. Tan tốt trong chất béo, ít tan trong nước.

– Phổ tác dụng:

Tác dụng rộng với các vi khuẩn Gr (+) và Gr (–). Tác dụng mạnh hơn các Sulfamid từ 20 – 100 lần. *P.aeruginosa*, *B.bronchiseptica*, *Mycobacterium* và các vi khuẩn yếm khí đề kháng mạnh với thuốc. Thuốc cũng không tác dụng với nấm và virus. Thuốc đối kháng (ít) với acid Folic. Thuốc có tác dụng tốt với *Coccidium* và ký sinh trùng sốt rét.

– Kháng thuốc:

Xảy ra do đột biến NST và Factor – R. Hình thành kháng chậm và lan truyền chậm. Nhiều trường hợp kháng xảy ra đồng thời cùng với kháng Sulfamid. Nhưng nói chung, sự hình thành kháng lại độc lập với việc dùng thuốc đơn lẻ hay phối hợp với các Sulfamid.

– Cơ chế tác dụng:

TMP thể hiện tác dụng kìm khuẩn do ức chế enzim Dihydrofolicreductase. Thuốc có ái lực với enzim có nguồn gốc vi khuẩn mạnh gấp 10^4 – 10^5 lần so với enzim có nguồn gốc ở các loài chim và động vật có vú. Điều này giải thích vì sao ở liều điều trị thuốc không gây hại với quá trình trao đổi acid Folic của vật chủ.

– Dược động học:

Khi cho uống thuốc hấp thụ nhanh, tốt. Nhưng ở động vật nhai lại, thuốc gây hại nhiều cho hoạt động sinh học của dạ cỏ.

Sau 1 – 2 giờ thuốc đạt được C_{max} trong huyết tương. Thuốc phân bố tốt trong các khí quan cơ thể và nồng độ ở đó cao hơn ở máu. Thuốc qua được hàng rào máu – não, qua màng nhau thai. Thuốc có mặt trong sữa và trứng gia cầm.

Sự biến đổi (phân huỷ) thuốc xảy ra tuỳ loại động vật. Ở loài nhai lại, thuốc bị phân huỷ nhanh nhất. Một phần được đào thải ở dạng chưa mất hoạt tính, một phần khác bị liên hợp hoặc trở thành dạng Sulfat rồi thải trừ qua nước tiểu và mật.

Thải trừ nhanh, $t_{1/2}$ ngắn. Phần lớn ở các loài gia súc là 2 – 3 giờ; nhưng ở cừu, dê và thỏ lại nhanh hơn (0,5 – 0,7 giờ).

– Độc tính:

Không độc. Liều LD_{50} ở chuột, po, là 6000mg/kg thể trọng. Ít tác dụng phụ. Có thể ảnh hưởng đến hoạt động của dạ dày, ruột, thay đổi công thức máu (do rối loạn chuyển hoá acid Folic), suy giảm miễn dịch.

Thuốc có ảnh hưởng xấu đến bào thai hay không hiện đang có những tranh luận.

– Ứng dụng:

Điều trị nhiễm khuẩn đường thở và đường dẫn niệu. Ít khi dùng đơn lẻ một mình mà phối hợp với Sulfamid.

– Liều lượng:

Chó: 5mg/kg thể trọng, po, hàng ngày 2 lần.

➢ **Baquiloprim**

Cơ chế tác dụng, phổ tác dụng tương tự như Trimetoprim, nhưng ở dạ cỏ, thuốc ổn định hơn, hiệu quả hơn, $t_{1/2}$ từ 10 – 14 giờ.

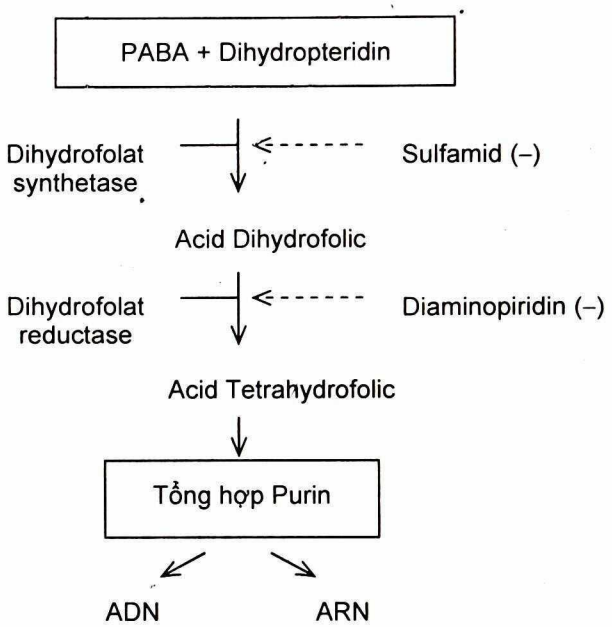
Một dạng phối hợp với Sulfadimetoxyn được nhiều nước sử dụng.

3.11.11. Phối hợp Sulfamid và Trimetoprim

Có tác giả gọi đây là dạng bào chế "Sulfamid hiệu quả cao".

a) Cơ chế hiệp đồng tác dụng

Chế phẩm phối hợp giữa các Sulfamid với các Diaminopirimidin đã nâng cao hiệu quả tác dụng rất nhiều. Đó là do: các Sulfamid cản trở PABA chuyển thành acid Dihydrofolic. Còn Diaminopiridin lại cản trở acid Dihydrofolic chuyển thành acid Tetrahydrofolic. Hai cơ chế này hiệp đồng với nhau làm cho vi khuẩn không có acid Folic để sử dụng, không tổng hợp được các Purin, từ đó không tổng hợp được ADN và ARN.



Từ hai điểm tác động nên hiệu quả rất cao. Nếu dùng một loại đơn độc chỉ có tác dụng kiềm khuẩn; khi dùng hai loại phối hợp ta có tác dụng diệt khuẩn. Đó là hiệp đồng tăng mức. Phổ tác dụng lúc này cũng mở rộng một chút. Nhưng vẫn không có tác dụng với *Pseudomonas* và *Treponema*.

Một ưu điểm đáng quý nữa là: Do phối hợp nên thuốc tác dụng tốt với những vi khuẩn đã kháng Sulfamid.

b) Dược động học

Khi phối hợp, dược động học cũng tương tự như dùng đơn lẻ từng thuốc. Trong thực tế, nếu cả hai thuốc đều có "đầu vào" (hấp thu) "đầu ra" (thải trừ) tương đương nhau là tốt nhất. Nhưng $t_{1/2}$ của TMP ở gia súc là ngắn (nhất là ở bò), do đó người ta chấp nhận tỷ lệ phối hợp Trimetroprim/Sulfamid là 1/5 là hợp lý hơn cả trong điều trị.

Hiện nay vẫn đang có những tranh luận: Phối hợp TMP với loại Sulfamid có tác dụng kéo dài (*ví dụ:* Sulfadimetoxyn) có hợp lý không? Có nên kết hợp?

Ở Việt Nam, một số xí nghiệp thuốc thú y đã kết hợp xây dựng công thức phối hợp giữa Trimetroprim và các Sulfamid mà không chú ý đến cơ sở khoa học này.

c) Các dạng phối hợp phổ biến

Phối hợp TMP với Sulfaclorpiridazin, Sulfametoxazol, Sulfadiazin, Sulfadoxyn, Sulfadimidin. Hai loại sau có thời gian thải trừ dài hơn nhiều so với Trimetoprim.

d) Tác dụng phụ

Các tác dụng phụ nếu có, chủ yếu là do Sulfamid ở trong chế phẩm. Do dùng liều nhỏ nên thực tế không xảy ra, trừ dị ứng.

e) Ứng dụng

TMP – Sulfamid phối hợp để điều trị nhiễm khuẩn đường tiêu hoá, hô hấp, tiết niệu, tụ huyết trùng gia cầm, viêm ruột hoại tử truyền nhiễm, tụ huyết trùng thỏ, còn dùng điều trị Coccidiosis.

f) Liều lượng

Tuỳ theo công thức phối hợp giữa TMP và Sulfamid (Loại thuốc gì? Tỷ lệ bao nhiêu?,...) mà có chỉ định cụ thể.

Nói chung dùng: 15 – 30mg/kg thể trọng, po, ngày 2 lần.
30 – 60mg/kg thể trọng, im, ngày 1 lần.

3.11.12. Các dẫn xuất Quinolin

Các dẫn xuất Quinolin sử dụng điều trị trong lâm sàng chia làm 3 nhóm chính:

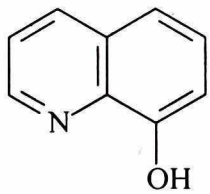
– 8 – Hydroxyquinolin có chứa Halogen.

– Các dẫn xuất của acid Quinoloncarbonic.

– Các dẫn xuất của Aminoquinolin.

Trong thú y sử dụng phổ biến các thuốc thuộc 2 nhóm đầu. Nhóm thứ ba là các dẫn xuất Aminoquinolin dùng bên nhân y để phòng, trị bệnh sốt rét (*ví dụ:* Cloroquin, Primaquin).

a) Các Quinolin có gắn Clo



Ở vị trí Carbon số 5 và số 7 của 8 – Hydroxyquinolin thay bằng các nhóm Halogen ta sẽ thu được các chất màu vàng nâu, khó tan trong nước, không mùi vị. Các chất này có tác dụng kháng khuẩn tốt, chưa hiểu biết chính xác cơ chế tác dụng; nhưng chắc chắn rằng toàn bộ phân tử tạo nên tác dụng này. Tác dụng với *Amoeba*, ức chế sự sinh sản của nhiều vi khuẩn Gr (+). Hấp thu 30 – 40% ở ruột. Liên kết với acid Glucuronic trở thành vô hoạt và thải trừ chủ yếu qua thận. Không dùng cho người vì độc tính của thuốc. Dùng thuốc kéo dài, gây độc với cơ – thần kinh.

– *Clioquinon* (5 – Clo – 7 – Iod – 8 – Hydroxyquinolin) và Broxyquinolin (5,7 – dibrom – 8 – Hydroxyquinolin) được sử dụng điều trị Dysenteri do *Amoeba*, viêm ruột.

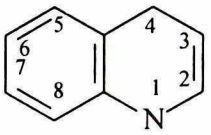
Chế tạo bột rắc vết thương, thuốc mỡ bôi ngoài. Cũng có thể dùng điều trị bệnh ở tử cung do viêm nhiễm.

– *Clorquinadol* (5,7 – Diclor – 2 – Metyl – 8 – Hydroxyquinolin) thuốc tác dụng với vi khuẩn Gr (+). Nếu phối hợp với Carbadox, Oxytetracyclin hoặc Sulfamid sẽ mở rộng phổ kháng khuẩn và có tác dụng hiệp đồng tốt. Thuốc được hấp thu ở ruột tốt hơn các thuốc khác cùng nhóm.

Chỉ định điều trị: Tiêu chảy do *E.coli*, viêm teo mũi ở lợn (điều trị và điều trị dự phòng), viêm da nhiễm trùng.

b) Các dẫn xuất Quinoloncarbonic

– *Lý hoá tính:*



Đây là các dẫn xuất tổng hợp hoá học màu trắng hoặc vàng nhạt, không tan trong nước và có tính lưỡng cực. Ở Carbon số 3 luôn luôn có nhóm Carboxyl. Vị trí số 1, 7, 8 của vòng Quinon là C hoặc N.

Đây là các Quinolon cổ điển. Ở vị trí số 6 được gắn bằng Fluor, ta được các Fluoroquinolon (như Flumequin, Norfloxacin, Enrofloxacin,...).

Các thuốc nhóm này được nghiên cứu và trở thành các thuốc hoá học trị liệu trong những năm 80 của thế kỷ trước, cùng thời với các Cephalosporin.

– *Phân loại:*

Hiện có 3 thế hệ Quinoloncarbonic đang được sử dụng.

+ Thế hệ 1 có acid Nalidic, acid Oxolinic, Enoxacin, Cinoxacin, acid Pinemidic.

+ Thế hệ 2 có Flumequin, Ofloxacin,...

+ Thế hệ 3 có Norfloxacin, Ciprofloxacin, Enrofloxacin, Danofloxacin, Sarafloxacin, Pefloxacin, Lomefloxacin, Temafloxacin, Tusofloxacin,...

– *Cơ chế tác dụng:*

Cả các Quinolon thế hệ cũ và thế hệ mới, đều tác dụng trên một phương thức giống nhau. Đó là ức chế các ADN – gyrase của vi khuẩn, enzim này tham gia tạo dây xoắn ADN trong NST (Cromosom).

Sự có mặt của các Quinolon đã làm đứt đoạn sự tạo xoắn ADN, làm chết vi khuẩn → thuốc có tác dụng diệt khuẩn.

Các Fluoroquinolon có phổ tác dụng rộng hơn nhiều so với các Quinolon cổ điển, hoạt lực kháng khuẩn tăng cao, dược động học tốt hơn.

– *Kháng thuốc:*

Các thế hệ có mức độ kháng thuốc khác nhau trong thực tế điều trị. Nhưng căn cứ vào những tư liệu nghiên cứu, kháng thuốc là kết quả của đột biến ở NST. Không có khuynh hướng lan truyền kháng.

Phổ tác dụng và dược động học cần được xem xét trên từng thuốc cụ thể.

➢ **Acidnalidixic**

– *Tính chất:*

Là thuốc được phát hiện đầu tiên của nhóm.

Không tan trong nước, màu vàng nhạt.

– Phổ tác dụng:

Phổ hẹp. Chỉ tác dụng với các vi khuẩn Gr (–). Tốt nhất với *Salmonella, Proteus* sinh Indol, *E.coli*. Tác dụng yếu với nhóm *Klebsiella*.

Các vi khuẩn kháng thuốc là *P.aeruginosa* và các vi khuẩn Gr (+).

Hình thành kháng nhanh, ngay cả trong quá trình điều trị. Kháng acid Nalidixic thường dẫn đến làm giảm tác dụng của các Quinolol khác.

– Dược động học:

Hấp thu tốt ở ruột. Tại gan, thuốc rất nhanh bị oxy hoá và liên hiệp với các chất khác, trở thành mất hoạt tính, do đó không đạt được nồng độ điều trị trong máu. Gắn mạnh với Protein huyết tương, đào thải qua thận, trong đó có khoảng 5 – 10% chưa biến đổi. Nồng độ trong nước tiểu thường rất cao, có thể đạt đến 100mg/l. Do đó rất phù hợp để điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu, $t_{1/2}$ ở chó là 2 – 4 giờ.

– Tác dụng phụ:

Kích thích niêm mạc dạ dày và ruột, gây nôn, có thể hại đến gan. Không dùng thuốc cho gia súc non, gia súc có chửa, có bệnh về gan.

Thuốc có thể đẩy một số thuốc khác không gắn được với huyết tương; làm cho các thuốc đó trở nên độc (do giải phóng nhanh khỏi huyết tương), *ví dụ:* Cumarin, các thuốc chống đông,... không dùng cùng với Nitrofurantoin.

– Ứng dụng:

Tốt nhất với bệnh đường tiết niệu của các loài động vật ăn thịt, điều trị tiêu chảy do *E.coli* ở bê. Trường hợp này có thể phối hợp với Neomycin để tăng hiệu quả điều trị.

– Liều lượng:

Chó: 10 – 15mg/kg thể trọng, po, ngày 1 – 4 lần.

➢ **Acid Oxolinic**

– Tính chất:

Thuốc ở dạng tinh thể, màu trắng, không tan trong nước.

– Phổ tác dụng, dược động học và dược lực:

Tương tự như acid Nalidixic nhưng độc hơn. Nồng độ điều trị 10 – 40mg/lít đo được trong nước tiểu. Do đó chủ yếu dùng điều trị viêm nhiễm ở đường tiết niệu.

Tác dụng phụ giống như acid Nalidixic nhưng độc hơn: Gây loạn thị, độc với các cơ quan tạo máu và kích thích thần kinh, đặc biệt ở bê.

Còn do tác dụng phong toả các enzim khác nên làm tăng độc tính của thuốc khi thải trừ qua gan. Riêng với gia cầm, chưa phát hiện các dấu hiệu độc kể trên.

– Ứng dụng:

Điều trị tiêu chảy do *E.coli* và *Salnonella* ở gà giò, gà mái đẻ, gà tây và vịt, ngan, ngỗng. Điều trị viêm nhiễm đường tiết niệu loài ăn thịt, bệnh truyền nhiễm do *Aeromonas* ở cá.

– Liều lượng:

Gia cầm:	200mg/lít nước uống;
	100 – 500mg/kg thức ăn.
Chó, mèo:	10 – 20mg/kg thể trọng, po, ngày 2 – 3 lần.
Cá:	10mg/kg thể trọng trộn vào thức ăn, cho ăn liên tục 10 ngày.

➢ **Flumequin**

– Tính chất:

Bột trắng. Hoà tan tốt trong Lipoid, không tan trong nước. Ở Việt Nam dùng cả trong y tế và cả trong thú y.

– Phổ tác dụng:

Tác dụng tốt với nhiều vi khuẩn Gr (–) như *E.coli*, *P.multocida*, *Salmonella*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Haemophilus*.

Không tác dụng với *Mycoplasma*, *B.bronchiseptica*, *Staplylococcus*. Các vi khuẩn *P.aeruginosa*, *Streptococcus* đề kháng tự nhiên với thuốc. Kháng acid Nalidixic là do đột biến; còn với kháng Flumequin không do đột biến.

Khi vi khuẩn đã kháng với Flumequin sẽ giảm mẫn cảm với Norfloxacin, Enrofloxacin.

– Dược động học:

Thuốc được hấp thu tốt ở mọi đường cho thuốc, do xâm nhập tốt qua các màng sinh học. Phân bố rộng rãi trong các tổ chức.

Ở liều điều trị (1 lần cho thuốc, 12mg/kg thể trọng, po) sau 6 – 10 giờ đạt được nồng độ điều trị trong máu.

Trong các tổ chức như phổi, gan, túi khí gia cầm, buồng trứng, thuốc xâm nhập tốt, nhưng thuốc không vào dịch tuỷ, không vào mô xương.

Thải trừ chủ yếu qua thận, một phần vẫn còn hoạt tính.

$t_{1/2}$ (thải trừ) ở gia cầm là 1 giờ.

– Tác dụng phụ:

Không nặng nề như acid Nalidixic, tuy nhiên có thể độc với gan, với sụn ở các khớp xương.

Ngựa rất mẫn cảm với thuốc.

– Ứng dụng:

Lĩnh vực quan trọng nhất, có hiệu quả nhất là sử dụng trong chăn nuôi gia cầm. Là thuốc hàng đầu để phòng và ngăn chặn Colibacillosis, Salmonellosis, Pasteurellosis; hội chứng "sổ mũi – chảy rãi" do *Haemophilus*.

Thuốc cũng có tác dụng giảm lây nhiễm kế phát trong bệnh Mycoplasmosis nhưng cần nhớ rằng thuốc không có tác dụng lên *Mycoplasma*.

Tiêu chảy ở bê, cừu, dê, lợn con do *E.coli* (gọi là "bệnh tiêu chảy Coli").

Thuốc đặc biệt tốt dùng điều trị các bệnh nhiễm khuẩn đường tiết niệu bởi các vi khuẩn Gr (–). Cũng dùng điều trị viêm phổi do *Pasteurella*, *Haemophilus*.

Thuốc phối hợp có tác dụng hiệp đồng với Trimetoprim, các kháng sinh AG, Rifampin.

– Liều lượng:

Liều chung: 12mg/kg thể trọng, po, ngày 1 – 2 lần;
6 – 12mg/kg thể trọng, im.

Gia cầm: 50 – 100 mg/lít nước uống.

Chú ý: Do thuốc có vị đắng khi hoà vào nước, chim bồ câu không tự uống, ta phải cho thuốc bằng cách khác.

➢ **Norfloxacin**

– Tính chất:

Đây là thuốc thuộc thế hệ 3 của các dẫn xuất Quinolon. Ở vị trí C số 7 có chứa nhóm Piperazinil. Nó làm giảm độ hoà tan trong Lipoid, nhưng đồng thời làm giảm khả năng ion hoá của thuốc nên đảm bảo tốt về mặt dược động học. Norfloxacin là chất lưỡng tính (amfoter), không tan trong nước, nhưng tan tốt trong môi trường acid và môi trường kiềm.

– Phổ tác dụng:

Có phổ tác dụng rộng hơn và cường độ tác dụng mạnh hơn Flumequin. Đặc biệt tác dụng tốt với các vi khuẩn Gr (–) như *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Actinobacillus*, *Haemophilus*, *Moraxella*, *Pasteurella*, *Leptospira*, *P.aeruginosa*. Thuốc cũng tác dụng tốt với các *Eterococcus*, các vi khuẩn Gr (+) hiếu khí, với *Mycoplasma*. *Streptococcus enterococcus* có mẫn cảm yếu. Đại đa số các vi khuẩn yếm khí kháng lại Norfloxacin.

– Dược động học:

Cho uống, hấp thu tốt, đạt nồng độ đỉnh sau 1 – 1,5 giờ. Thuốc thâm nhập tốt vào các tổ chức và dịch cơ thể. Trong phổi, trong các dịch xoang, đạt nồng độ cao hơn máu, nhưng trong dịch não tuỷ chỉ có rất ít. Thuốc phân huỷ tại gan, thải trừ qua thận. Tại thận nồng độ điều trị cao rất nhiều lần. $t_{1/2}$ (thải trừ) ở chó là 4 – 6 giờ; ở gà giò, gà tây và ngỗng 10 – 12 giờ. Vì vậy ở gia cầm có tích lũy tác dụng, cần chú ý về phương diện "điều trị có chủ đích".

– Tác dụng phụ:

Ít xảy ra ở vật nuôi. Norfloxacin có chỉ số điều trị (ID) lớn, nên nó được coi là thuốc kháng khuẩn an toàn. Cá biệt có thể có thay đổi nhu động dạ dày – ruột, có phản ứng dị ứng ở chó.

Trong trường hợp có rối loạn công năng của thận và gan, ta nên giảm liều khi cần phải điều trị. Không dùng cho ngựa.

– Ứng dụng:

Dùng dạng bột pha vào nước hoặc dạng dung dịch đã bào chế sẵn. Sử dụng rộng rãi trong lâm sàng thú y đối với gia cầm, những nơi có bệnh Mycoplasmosis, Colibacillosis, Pasteurellosis và các bệnh do *Staphylococcus*.

Dạng thuốc tiêm cũng được dùng rộng rãi. Hầu như các xí nghiệp sản xuất dược thú y nào của Việt Nam cũng có chế phẩm Norfloxacin bán ra thị trường trong gần chục năm qua. Các chế phẩm thuốc tiêm được dùng điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp, đường dẫn niệu (viêm thận, bể thận, bàng quang).

– Liều lượng:

Liều chung: 10mg/kg thể trọng, po.

Lợn: 7 – 10mg/kg thể trọng, im.

Gia cầm: 80 – 100mg/lít nước uống.

Nếu dùng dạng Norfloxacin – Nicotinat, po, thì liều 20mg/kg thể trọng.

➢ **Enrofloxacin**

– Tính chất:

Là sản phẩm sản xuất chỉ để dùng trong thú y, thuộc thế hệ 3 của các Fluoroquinolon. Tác dụng kháng khuẩn hoàn toàn giống với tác dụng của Ciprofloxacin.

– *Phổ tác dụng:*

Ngoại trừ các vi khuẩn yếm khí ra, hầu hết các vi khuẩn Gr (+), Gr (–) đều mẫn cảm tốt với thuốc.

Các *Mycoplasma* mẫn cảm ít hơn.

MIC = 0,01 – 0,75mg/lít.

Kháng thuốc xảy ra chậm, nhưng nếu dùng liều thấp thì sự kháng thuốc sẽ nhanh. Các vi khuẩn kháng với acid Nalidixic vẫn bị Enrofloxacin tiêu diệt, song khi vi khuẩn đã ít mẫn cảm với Enrofloxacin thì sẽ kháng hoàn toàn với acid Nalidixic.

– *Dược động học:*

Hấp thu gần như hoàn toàn ở ruột, nhanh chóng đạt được C_{max} trong máu (T_{max} 0,5 – 2 giờ) và như vậy duy trì nồng độ tác dụng trong cơ thể tới 24 giờ. Nồng độ thuốc trong các tổ chức cao hơn ở máu. Nồng độ điều trị cũng đạt được cả ở trong dịch não tuỷ, thuỷ tinh thể ở mắt, tuyến tiền liệt. Thuốc thâm nhập tốt vào tế bào da, bạch cầu có hạt đại thực bào và các tế bào khác. Như vậy có nghĩa là thuốc tác dụng trực tiếp lên các vi khuẩn đang khu trú trong đó.

Phân huỷ chủ yếu ở gan, sản phẩm sau phân huỷ vẫn còn hoạt tính. Thải trừ hầu hết theo nước tiểu, vì vậy có thể nói, hoạt lực của thuốc ở đường tiết niệu rất cao.

– *Tác dụng phụ:*

Không độc, liều gấp 10 đến 40 lần liều điều trị cũng không độc.

Ở chó, thuốc có thể gây tổn thương các sụn khớp. Những con chó non mà đã có khối lượng cơ thể lớn (béo phì) ta không nên sử dụng Enrofloxacin. Ngựa, do mẫn cảm loài, không ứng dụng Enrofloxacin. Không phối hợp sử dụng với thuốc kháng khuẩn khác vì không cần thiết, còn vì tác dụng bị giảm.

– *Ứng dụng:*

Do phổ tác dụng rất rộng nên Enrofloxacin được dùng nhiều trong điều trị và điều trị dự phòng, điều trị bao vây, các bệnh do vi khuẩn Gr (+), Gr (–) và *Mycoplasma*.

Ở bê, điều trị Mycoplasmosis, bệnh ghép *Mycoplasma* với các nhiễm khuẩn đường hô hấp, nhiễm trùng huyết, Salmonellosis.

Ở lợn, viêm phổi do *Mycoplasma* (suyễn lợn – *Enzootias pneumonia*), viêm phổi có dính màng ngực bởi *A.pleuroneumoniae*, hội chứng MMA, bệnh Salmonellosis. Có những báo cáo dùng Enrofloxacin điều trị tốt lợn có các bệnh cảnh hỗn hợp (ghép) như suyễn với viêm teo mũi. Thậm chí dùng điều trị dự phòng cũng cho kết quả rất khả quan.

Cho đến nay, ở nhiều nước cũng như ở Việt Nam, Enrofloxacin vẫn được coi là thuốc có hiệu quả cao với bệnh do *E.coli* gây nên (ở mọi khí quan). Với các vi khuẩn sản xuất Enterotoxyn (độc tố đường ruột) gây tiêu chảy chưa hoàn toàn kháng, ta có thể dùng Enrofloxacin điều trị.

Ở các loài ăn thịt: Các bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp, đường tiêu hoá, đường sinh dục, viêm nhiễm trùng ngoài da đều cần sử dụng Enrofloxacin để điều trị.

Ở gia cầm, Enrofloxacin là thuốc tốt dùng điều trị các bệnh do vi khuẩn hiếu khí, *Mycoplasma* gây nên.

Có thể dùng cho uống hoặc tiêm.

Trên thị trường thuốc thú y Việt Nam có rất nhiều chế phẩm từ Enrofloxacin. Khi dùng cần theo chỉ dẫn của nhà sản xuất và tự mình phải kiểm tra kỹ chất lượng sản phẩm (ít nhất là bằng cảm quan).

3.11.13. Các thuốc kháng khuẩn đã bị cấm hoặc hạn chế sử dụng

Các thuốc trong nhóm này chia làm mấy nhóm nhỏ, có cấu trúc hoá học, có cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn rất khác nhau.

Do độc tính cao, do các chất tồn lưu của thuốc không đảm bảo an toàn vệ sinh thực phẩm cho người tiêu dùng, nên hiện nay, rất nhiều nước đã cấm sử dụng hoặc sử dụng có kiểm soát.

Trong quá trình biến đổi và thải trừ của thuốc, có rất nhiều chất trung gian sau biến đổi vẫn chưa biết rõ, chưa có phương pháp kiểm tra, chúng lại tồn lưu trong các tổ chức khí quan của vật nuôi. Do đó không thể xác định được lượng tồn lưu tối đa cho phép (MRL). Cũng có nghĩa là không xác định được thời gian cách ly thích đáng.

Vì vậy, chủ trương chung của Tổ chức Y tế thế giới và thú y thế giới là không dùng, hoặc chỉ dùng trong những trường hợp đặc biệt, nhưng phải có kiểm soát.

a) Các dẫn xuất Nitrofuran

Là các chất tổng hợp hoá học, đi từ vòng 5 – Nitrofuran. Các gốc Tiazol, Vinil, Azometyl,... được gắn vào vòng này và tạo ra các chất khác nhau: Nitrofurantoin, Furazolidon, Furantadon, Nitrofurazol, Furidin,...

Đây là các chất có màu vàng hoặc vàng nâu (tuỳ chất) vị đắng, khó tan trong nước, có phân tử lượng bé.

Các Nitrofuran có tác dụng ức chế các enzim tham gia quá trình oxy hoá. Do quá trình khử Nitro trong phân tử thuốc, đã tạo ra những sản phẩm có hoạt tính. Các chất này gây nên độc hại cho ADN và làm chết tế bào vi khuẩn. Quá trình khử Nitro cũng xảy ra trong các tế bào cơ thể vật chủ (tuy mức độ không cao như ở vi khuẩn). Ở các tổ chức có nhu cầu năng lượng cao như thần kinh, dịch hoàn, gan, phổi,... các Nitrofuran thể hiện tác dụng rất mạnh ngay ở nồng độ thấp. Điều này giải thích tác dụng độc gây ra nặng nề ở các khí quan đó.

Nồng độ thấp, tác dụng kìm khuẩn; nồng độ cao diệt khuẩn.

– Phổ kháng khuẩn rộng: Các vi khuẩn Gr (+), Gr (–), *Tricomonas, Amoeba, Eimeria* (cầu trùng) bị thuốc ngăn trở sinh sản. Nhưng khoảng 30% số chủng *Proteus* kháng lại. Không có tác dụng với *P.aeruginosa*.

– Kháng thuốc: ít xảy ra; nhưng khi đã kháng thì có kháng chéo trong cùng nhóm thuốc.

Kháng thuốc là kết quả của đột biến NST. Không có kháng thuốc chéo giữa Nitrofuran và các thuốc hoá học trị liệu khác. Trong môi trường kiềm, thuốc tác dụng tốt hơn, mạnh hơn môi trường acid.

Máu, huyết tương, mủ, sữa làm giảm tác dụng của thuốc.

Cấm sử dụng các dẫn xuất Nitrofuran trong vật nuôi dùng sản xuất thực phẩm. Đối kháng tác dụng với các Quinolon nên không dùng chung với các động vật nhỏ làm cảnh, có thể sử dụng Nitrofurantoin để chữa bệnh. Ở Việt Nam, ngành Thú y và Thuỷ sản đã cấm sử dụng các dẫn xuất Nitrofuran. Ngành Y tế vẫn dùng Nitrofurantoin trong điều trị.

b) Các Nitroimidazol

Trong nhóm này có các thuốc đáng quan tâm là: Metronidazol, Dimetridazol, Timidazol, Ronidazol.

Các thuốc này ưu tiên tác dụng diệt *Trichomonas*, tiếp đến là *Protozoon* (*Giardia lamblia, Amoeba*). Tác dụng diệt khuẩn với tất cả vi khuẩn yếm khí.

Cơ chế tác dụng, dược động học của tất cả các thuốc trong nhóm cơ bản giống nhau.

Trên động vật thí nghiệm, tất cả các thuốc trong nhóm đều gây ung thư, cho phản ứng Ames dương tính.

Nhưng không có các dấu hiệu phản ứng này trên người. Với các gia súc cho thịt, cấm sử dụng.

➢ **Metronidazol**

– Cơ chế tác dụng:

Tác dụng kháng khuẩn, kháng *Protozoa*. Thuốc ở dạng tự do, được khuếch tán theo phương thức tích cực vào trong mầm bệnh. Tại đây hình thành các chất chuyển hoá của Metronidazol rất độc với mầm bệnh, làm chết mầm bệnh (các Protein của vi khuẩn yếm khí và của *Protozoa* sẽ khử nhóm Nitro của thuốc, biến thành các chất độc cho chính bản thân chúng). Thuốc và các chất chuyển hoá không tác động lên hệ enzim như cơ chế tác dụng của các dẫn xuất Nitrofuran. Nó chỉ làm biến đổi sự chuyển vận oxy (Redoxypotencial), cho nên thuốc gây độc chọn lọc trên các vi khuẩn yếm khí và một số *Protozoa*.

Các chất chuyển hoá có hoạt tính của Metronidazol cũng ức chế tổng hợp ADN, gây nên cấu trúc sai lệch, đưa tới tác dụng diệt khuẩn.

– Phổ tác dụng:

Các vi khuẩn yếm khí như các *Clostridium*, *Bacteroides*, *Fusobacterium* và rất nhiều loài *Protozoa* như *Giardia lamblia, Entamoeba histolytica, Trichomonas,...* mẫn cảm với thuốc.

Hiện tượng kháng thuốc Metronidazol của các vi khuẩn yếm khí là ít gặp. Có kháng chéo giữa các Metronidazol.

– Dược động học:

Ở loài dạ dày đơn, thuốc hấp thu hoàn toàn ở đường ruột. Phân bố đều khắp cơ thể. Nồng độ điều trị đạt được ở mọi khí quan, kể cả trong dịch não tuỷ, tuỷ xương, tiền liệt tuyến, dịch xoang,...

Thuốc phân huỷ 30% trong gan, biến thành các chất chuyển hoá có hoạt tính kháng khuẩn mạnh hơn. Sau khi thực hiện phản ứng liên hợp với Glucuronic, thuốc mất hoạt tính hoàn toàn.

– Tác dụng phụ:

Ít tác dụng phụ ở vật nuôi. Ở chó và ngựa, cá biệt có thể chán ăn. Riêng chó có thể nôn và rối loạn hệ thần kinh khi dùng liều lượng cao.

Tiêm bắp gây kích ứng cục bộ nơi tiêm, không dùng thuốc cho gia súc chửa. Ở người gây triệu chứng nóng bừng, buồn nôn, dùng làm thuốc cai nghiện rượu.

– Ứng dụng:

Ở chó điều trị các bệnh do vi khuẩn yếm khí (Peridontitis, Gingivitis).

Viêm ruột Giardia.

Metronidazol là thuốc hiệu quả tốt nhất dùng điều trị các bệnh viêm nội tâm mạc, viêm não do các chủng *Bateroides* gây nên.

Phòng nhiễm trùng hậu phẫu xoang bụng. Trong trường hợp này, thường hậu nhiễm nhiều loại vi khuẩn khác nhau, tốt nhất là phối hợp với các AG.

– *Liều lượng:*

Chó: 20mg/kg thể trọng, po.

Ngựa: 20mg/kg thể trọng, iv chậm (truyền tĩnh mạch chậm).

➢ **Dimetridazol**

Phổ diệt khuẩn, cấu trúc hoá học tương tự Metronidazon, trước đây dùng điều trị tiêu chảy lợn do *Dysenteria* vì rẻ tiền.

Hiện nay cấm dùng với các động vật nuôi lấy thịt, duy nhất được dùng cho gà tây bị nhiễm *Histomonas meleagridis* (bệnh tim đen) vì không có thuốc khác. Song phải chú ý đảm bảo thời gian cách ly.

c) Các dẫn xuất Quinoxalin

Đây là các dẫn xuất đi từ 1,4 – Dioxyd – Quinosalin.

Thuốc đã được dùng kích thích tăng trọng và phòng, trị tiêu chảy (Dysenteriosis) ở lợn từ vài chục năm qua.

Các thuốc quan trọng là Carbadox, Olaquindox đều là thuốc tổng hợp hoá học, ít tan trong nước, có phổ tác dụng tương tự nhóm Nitrofuran.

Trong vi khuẩn, thuốc bị khử chuyển thành dạng có hoạt tính mạnh hơn. Các chất này ức chế tổng hợp ADN của vi khuẩn và đồng thời cũng làm tổn hại cả những sợi ADN đã được hình thành. Tác dụng với vi khuẩn yếm khí tốt hơn ở vi khuẩn hiếu khí. Phổ kháng khuẩn rộng. Tác dụng mạnh nhất với *S.hyodysenteria* và các chủng *Clostridium*.

Không ít các loài vi khuẩn Gr (–) như *E.coli*, *P.multosida*, *P.vulgaris*, *Salmonella* và Gr (+) như *Str.pyogenes*, *S.aureus*,... cũng mẫn cảm với thuốc.

Kháng thuốc xảy ra chậm và đó là kết quả của những đột biến gen ở NST. Hiện nay nhiều chủng *S.hyodysenteria* đã kháng thuốc.

Với *E.coli* kháng thuốc là do các Plasmid.

Thuốc được hấp thụ tốt ở ruột, biến đổi ở gan. Thải trừ chậm.

Phạm vi điều trị hẹp.

Thuốc và các sản phẩm chuyển hoá của thuốc gây độc hại, là nguyên nhân đưa tới ung thư, đột biến. Liều gấp đôi liều điều trị hoặc dùng liều thấp nhưng kéo dài, đều dẫn đến thoái hoá vỏ thượng thận và chứng Aldosteron cao trong máu. Thuốc còn gây loạn thị màu sắc.

Do độc tính nói trên, nhiều nước đã cấm sử dụng cho vào thức ăn để kích thích tăng trọng gia súc gia cầm.

Nếu điều trị, dùng Carbadox và Olaquindox để dự phòng và điều trị tiêu chảy lợn do *Dysenteria* với liều 50mg/kg thức ăn, liên tục ăn 10 – 15 ngày. Hoặc dự phòng tiêu chảy và bệnh phù đầu lợn con do *E.coli*, liều lượng và liệu trình như trên. Thời gian cách ly của Carbadox và Olaquindox là 70 ngày. Lợn từ 35kg trở lên, không dùng thuốc. Khi phải trộn thuốc với thức ăn, phải có bảo hộ lao động tốt cho người lao động.

Ở một số nước châu Âu cho biết, Carbadox làm tăng tác dụng của Sulfonamid, Clorvinnaldol, Oxytetracyclin; nên đã phối hợp chung các loại này để điều trị tiêu

chảy cho lợn do *E.coli*, *Salnonella* và *S.hyodysenteria*, điều trị bệnh đường hô hấp do *Mycoplasma*.

Chế phẩm mang tên Hage – Mulin gồm có Carbadox, Tiamulin, Clorvinnaldol và Sulfaclorpiridazin, dùng điều trị Mycoplasmosis.

Chế phẩm Vetricin gồm Carbadox, Clorvinnaldol và Oxytetracyclin có phổ kháng khuẩn rất rộng, dùng điều trị và dự phòng nhiều bệnh khác nhau, trong đó có bệnh viêm teo mũi ở lợn.

Các chế phẩm này tuy đã đưa vào thị trường nhưng đã và vẫn còn nhiều tranh luận về các nội dung: Tác dụng phụ tăng lên do nhiều thành phần kháng sinh trong chế phẩm, thời gian cách ly kéo dài,...

Ở Việt Nam, hiện chỉ cho phép sử dụng các thuốc nhóm Quinoxalin một cách thận trọng và hạn chế.

4. THUỐC CHỐNG VIRUS

Vấn đề lớn nhất để nghiên cứu và phát triển các thuốc chống virus hiện nay là, phải giải quyết cho được tính chọn lọc của thuốc lên virus. Nghĩa là thuốc chỉ gây hại cho virus mà không hoặc rất ít gây hại cho tế bào vật chủ, nhất là khi sử dụng kéo dài.

Sự sao chép của virus gắn chặt chẽ, mật thiết với các quá trình trao đổi chất của tế bào vật chủ. Như vậy, các thuốc hoá học trị liệu chống virus cũng sẽ gây độc với cơ thể vật chủ.

Những năm gần đây, các nhà sinh hoá học và virus học đã đạt được một số thành công trong việc xác định đích tác động của thuốc trên virus. Tại đây hoạt động của Protein đặc thù của virus được diễn ra và thuốc có thể có tác dụng chọn lọc vào những khâu đó. Có thể kể ra dưới đây:

– Ngăn cản sự thẩm lậu (Penetracio): Thuốc Amantadin tác dụng theo cơ chế này.

– Ngăn cản tổng hợp và giải phóng các ARN – Polymerase: Thuốc Benzimidazol tác dụng ở quá trình này.

– Ngăn cản các ADN – Polymerase: Thuốc Idoxuridin, Vidarabin, Aciclorvir tác dụng theo cơ chế này.

– Gây độc hại ADN – virus: Thuốc Ribavirin.

– Ngăn cản sự sao chép lại và sự tịnh tiến của virus: Interferol, Zidovudin có tác dụng này.

– Ngăn cản sự gắn kết các tiểu phần virus và sự giải phóng của virus từ các tế bào vật chủ: Interfrol, 2 – Dexoxy – D – Glucose có tác dụng này.

Hiện nay các thuốc tốt nhất để chống virus là những chất "kiểu Nucleosid" tổng hợp (Nucleosidanalogous), thuốc này ngăn cản các ADN – Polymerase và ARN – Polymerase của virus, hoặc hoạt động như một mắt xích tận cùng lắp vào acid Nucleic.

Chúng ta vẫn chưa có được một loại thuốc tốt như mong muốn vì vẫn chưa giải quyết được tác dụng phụ độc hại của chúng với cơ thể.

Trên bình diện thú y, cần phải quan tâm đến vấn đề rộng lớn hơn. Đó là thuốc có phổ tác dụng rộng, kinh tế (chi phí hợp lý) và không để lại chất tồn dư lâu dài.

Thật đáng tiếc, cho đến nay vẫn chưa có được những loại thuốc chống virus như thế. Nghĩa là, để chống (phòng và trị) các bệnh do virus, chúng ta vẫn chưa có vũ khí tốt ngoài Vaccin và huyết thanh miễn dịch.

➢ **Idoxuridin (Thuốc nhỏ mắt 1%)**

Thuốc tương tự (kiểu) Timidin (Timidinanalog).

Ngăn cản sự gắn kết (Rephicacio) của *Herpesvirus* trong các tế bào lây nhiễm.

Do độc tính cao nên chỉ dùng thuốc điều trị cục bộ (thuốc nhỏ mắt, thuốc mỡ). Là thuốc chỉ định điều trị bệnh Keratitis do *Herpesvirus* gây nên ở mèo.

➢ **Amantadin và Rimantadin**

Cả 2 thuốc thuộc nhóm Adamantin là Amin bậc 3, tan trong nước, chỉ tác dụng với virus cúm A bằng cách ngăn cản sự xâm nhập (Penetracio) của virus.

Chỉ định dùng phòng bệnh cúm, có thể cho uống qua đường tiêu hoá. Hiệu quả phòng bệnh được theo dõi và có kết quả tốt ở gà, gà tây và ngựa, khi nhân tạo gây nhiễm bệnh cúm cho các loài vật nuôi này.

Hungari có chế phẩm mang tên thương phẩm là Viregyt – K dạng viên nang (nhộng). Bên y tế cũng dùng hai thuốc này để chống bệnh cúm A ở người. Thuốc nhanh bị kháng. Hiệu quả chưa cao và chắc chắn.

➢ **Acyclovir (Dạng tiêm, viên nén, thuốc mỡ tra mắt)**

Thuốc tương tự (kiểu, dạng) Nucleosid, không đóng vòng, có phổ tác dụng hẹp (với nhóm Herpes – Simplex) nhưng tác dụng mạnh, ít độc. Thuốc dùng cục bộ, hoặc cho uống.

Trong các tế bào đã nhiễm virus, thuốc được chuyển hoá và có tác dụng ức chế ADN – Polymerase của virus, làm ngừng sự sinh sản của virus.

Trong lâm sàng thú y được chỉ định dùng điều trị cục bộ với bệnh viêm giác mạc (Keratitis) do Herpes và bệnh tuyến vú do Herpes (Mammilitis).

➢ **Zidoviudin (Azidotimidin, AZT, Retovir)**

Là dạng Nucleosid azidoanalog của Timidin.

Thuốc sử dụng để chống virus HIV ở người (Human immune deficieney virus).

Thuốc tác dụng theo cơ chế: AZT thay thế Timidin trong quá trình sao chép ngược, gắn vào ADN – virus.

Cụ thể là: Nhóm Azido của AZT cài vào vị trí của nhóm Hydroxyl của Timidin, làm cản trở sự hình thành tiếp tục sợi ADN và bản sao virus HIV ngừng lại.

Cho dù AZT có ái lực với enzim virus gấp hàng trăm lần so với các Polymerase của tế bào cơ thể, sự chọn lọc rất rõ rệt, nhưng vẫn có tác dụng phụ. Đó là tác động xấu đến tuỷ xương – suy tuỷ (đây là tác dụng phụ nguy hiểm nhất). Thuốc vẫn chưa được sử dụng trong thú y. Tuy rằng các nghiên cứu mới nhất đã chứng minh AZT có tác dụng ngăn cản sự nhân lên của Leucovirus và FIV (Feline immune deficienci virus) ở loài mèo.

Chú ý: Thuốc chống HIV ở người hiện nay là những thuốc có tác dụng ngăn cản sự nhân lên của virus. Không có thuốc nào dùng một mình lại có kết quả tốt và bền vững. Phải có sử dụng phối hợp.

Có 4 nhóm thuốc chống HIV:

– *Nhóm 1:* Các thuốc ức chế sao chép trên các Nucleotid/Nucleosid (viết tắt là NRTI – K Nucleotid/Nucleosid reve – Transcriptase Inhibitor) gồm có: Didanozin (DDI), Lamivudin (3TC), Stavudin (D_4T), Abacavir (ABC), Tenofovir (TDF), Emtricytabin (ETC), Efavirenc (EFV), Nevipapin (NVP).

– *Nhóm 2:* Có tác dụng phong toả Protease (Viết tắt là PI – K).

Các thuốc: Saquinavir (SQV), Ritonavir (RTV), Indinavir (IDV), Nelfinavir (NFV), Fosamprenavir (FPV).

– *Nhóm 3:* Là các thuốc ức chế hỗn hợp (Fusioinhibitory, viết tắt là FI) có Enfuvirtus (T20), Entravirin (TMC – 125), Dunanavir (TMC – 114) (hai thuốc sau là thuốc thế hệ mới).

– *Nhóm 4:* Là các thuốc có cơ chế tác dụng mới, ức chế sao chép không phải Nucleotid (Non Nucleotids) (Viết tắt là NNRTI – K) có các Entry Inhibitor (EI).

+ *Tác dụng phụ:*

Có rất nhiều tác dụng phụ. Khi dùng thuốc nhóm 1 dẫn đến Latatacidosis, hàm lượng Lactat trong máu > 2mmol/lít, pH động mạch < 7,3. Đau mỏi, khát nước, chán ăn, buồn nôn, đau bụng, khó thở, tổn thương tuyến tuỵ và gan.

Dùng thuốc nhóm 2 dẫn đến đái tháo đường, tăng Colestin và Triglycerid máu. Rối loạn tính lũy mỡ ở cơ thể.

Bệnh ở xương, tuỷ xương.

+ *Kháng thuốc:*

Hình thành các đột biến. Đã có nhiều đột biến như 151M, 69 – S, 41L, 67N, 215YF, 219QE và 184V,...

Các đột biến là kết quả của kháng chéo ở mức độ cao là: 103N, 181L và 188L,...

➢ **Ribavirin là thuốc "dạng Nucleosid"**

Chưa hiểu biết chính xác về cơ chế tác dụng.

Phổ tác dụng rộng (*Adenovirus*, *Herpesvirus*, virus đậu, virus cúm A và cúm B, *Parainfluenza*, một bộ phận của nhóm *Arenavirus*). Nhưng độc, trên động vật thí nghiệm cho thấy có khả năng gây quái thai, đột biến, ung thư.

Ứng dụng cục bộ hoặc cho uống. Chưa có kinh nghiệm trong điều trị thú y.

Ngày nay nhờ kỹ thuật gen đã sản xuất được các Interferol nhưng có nhiều tác dụng phụ, giá thành cao nên chưa được ứng dụng trong thú y.

Để phòng, chống các bệnh do virus, có thể sử dụng các thuốc kích thích miễn dịch cũng có kết quả nhất định.

(Xem chương Thuốc ảnh hưởng đến hoạt động của hệ thống miễn dịch).

5. THUỐC CHỐNG NẤM

5.1. Khái quát chung

Có nhiều bệnh do vi nấm gây nên ở gia súc, gia cầm nuôi tại Việt Nam. Điều kiện nóng ẩm, khí hậu nhiệt đới gió mùa ở nước ta, tạo điều kiện thuận lợi cho các loài nấm phát triển mạnh và rộng.

Các nguyên liệu thức ăn có nấm, nguồn nước uống có nấm, không khí nơi chăn nuôi có nấm,... nghĩa là từ nhiều nguồn, có thể đưa tới gây bệnh cho vật nuôi.

Ta phân biệt 2 loại:

Bệnh tiên phát do các nấm có độc gây nên ngay từ đầu,

Bệnh thứ phát do hậu quả của nhiều nguyên nhân khác nhau như dùng kháng sinh kéo dài, suy giảm miễn dịch, dị ứng, bệnh ở dạng tiềm ẩn,...

Căn cứ vào vị trí gây bệnh, chia ra: Bệnh nấm ngoài da, niêm mạc, bệnh nấm cục bộ (cả lớp sâu dưới da) và bệnh nấm nội tạng (toàn thân).

– Nấm gây bệnh trên bề mặt da và niêm mạc có các nấm sợi *Tricophyton microsporum*. Các dạng nấm men như: *Candida, Tricosporon, Malassezia pachydermatis, Blastomyces, Neofozmans,...*

Các nấm sợi nhóm *Dermatophyton* gây bệnh trên da cho gia súc, lây cả sang người.

Các nấm gây bệnh ở cục bộ và toàn thân (nội tạng) chủ yếu do các dạng nấm men (*Candida, Cryptococcus, Neoformane*), nấm lưỡng hình (*Blastomyces dermatidis, Histoplasma capsulatum, Sporothix Schenckii, Coccioides immitis, Paracoccidiodides*) và nấm dạng sợi (*Aspergillus, Muco, Pseudoallesheria*) đều là những mầm bệnh gây nhiều thiệt hại ở nhiều nước.

Ở Việt Nam, nghiên cứu về các bệnh nấm trong thú y còn quá ít, ngoại trừ nấm *Aspergillus* ra, các nấm khác như nấm muội than, nấm *Fusarium,...* vẫn chưa được nghiên cứu kỹ lưỡng.

Ở các loài gia cầm, nấm *Aspergillus, Muco* gây bệnh ở phổi, túi khí, rất nặng nề, rất khó điều trị.

Nấm *Candida* gây bệnh ở diều các gia cầm, gây viêm vú và các nội tạng khác rất cần được nghiên cứu điều trị.

– Các thuốc điều trị bệnh nấm, chia làm 2 nhóm:

+ Nhóm 1 là các thuốc điều trị cục bộ.

+ Nhóm 2 là các thuốc điều trị toàn thân.

Có một số thuốc dùng cho cả 2 dạng điều trị: Cục bộ và toàn thân.

5.2. Các thuốc điều trị cục bộ

5.2.1. Các kháng sinh

➢ **Natamycin**

Dùng ở dạng dung dịch hoặc thuốc mỡ.

Đây là kháng sinh Polyen có tác dụng diệt nấm gây hại trên màng tế bào. Đặc biệt là *Candida, Cryptococcus*. Cũng có tác dụng với *Dermatophyton, M.pachydermatis*.

Thuốc không tan, ít vào các tổ chức sâu, không gây sót khi bôi.

Ứng dụng: Điều trị Candidiosis ở da, ở miệng, ở đường sinh dục, trực tràng, tai ngoài.

Nhiều nước còn dùng Natamycin điều trị các bệnh nấm sợi trên da ở ngựa, bò. Pha thành dạng huyễn dịch 0,01%, phun nhiều lần lên nơi có bệnh hoặc phun trên toàn bề mặt cơ thể.

Khi cần có thể cho uống thêm Griseofulvin.

Dùng điều trị bệnh Keratitis gây ra bởi các nấm sợi và nấm Fusarium, dùng huyễn dịch 2,5 – 5% nhỏ mắt 2 – 3 giờ 1 lần.

Điều trị nấm vú bò sữa do nấm *Candida* dùng nhũ dịch 5%, bơm 10ml vào mỗi bầu vú.

➢ **Nistatin (Nystatinum)**

– Tính chất:

Là kháng sinh Macrolid có chứa vòng Polyen. Được sản xuất bởi *Streptomyces nousei*. Khó tan trong nước, dạng dung dịch nhạy cảm với ánh sáng và mau hỏng, dạng bột khô, khá ổn định.

– Phổ tác dụng:

Rộng, tác dụng tốt nhất với các chủng *Candida*, tiếp đó là *Malassezia pachydermatis, Cryptococcus, Histoplasma, Blastomyces*. Không tác dụng với vi khuẩn và *Mycoplasma*.

– Cơ chế tác dụng:

Thuốc vừa có tác dụng kìm nấm, vừa có tác dụng diệt nấm, tuỳ theo nồng độ sử dụng.

Nistatin khuếch tán vào tế bào nấm, gắn với các thể Sterol và nhất là với Ergosterol trên màng bào tương của nấm, làm hình thành các lỗ, các vi ống khiến các chất có trong tế bào nấm thoát ra ngoài.

– Dược động học:

Thuốc không khuếch tán qua da, niêm mạc, các cấu trúc ở dạ dày và ruột. Nếu cho uống, thuốc sẽ thải hoàn toàn theo phân.

– Ứng dụng:

Điều trị các bệnh nấm ở miệng, dạ dày, ruột, đường sinh dục, nhất là bệnh do *Candida albicans*. Dùng liệu trình kéo dài có thể dự phòng (hoặc điều trị) bệnh Candidiasis. Điều trị bệnh nấm diều gà do *Candida*, liều 100 – 250mg/lít nước uống. 1mg = 3500UI.

Điều trị viêm vú dùng 300.000UI/1 bầu vú, liên tục 3 ngày.

Ở chó và mèo điều trị nấm da Otitis extema: khi dùng phải phối hợp với Glucocorticoid.

– Liều lượng:

Chó, mèo: 100.000UI/kg thể trọng.

5.2.2. Các thuốc nhóm Imidazol

Thuốc vừa có tác dụng chống nấm (rộng), vừa có tác dụng kháng khuẩn và *Protozoa*.

Cơ chế tác dụng: ức chế tổng hợp Ergosterol (chuyển hoá Lanosterol và Ergosterol), ức chế enzim tham gia quá trình sinh ra Perocid trong tế bào nấm.

Nồng độ thấp tác dụng kìm nấm, nồng độ cao diệt nấm.

Tác dụng tốt với các *Dermatophyton*, các nấm sợi và các nấm lưỡng hình (dinor).

Có thể dùng điều trị cục bộ hoặc điều trị toàn thân, tuỳ theo độc tính của từng thuốc trong nhóm.

➢ **Clotrimazol**

Có độc tính cao nên chỉ dùng điều trị cục bộ.

Trước hết dùng điều trị *Epidermophyton, Microsporum, Trichophyton, Malassezia, Candida* gây viêm da (Dermatomycosis) và viêm niêm mạc có nguồn gốc từ nấm men.

Thuốc có thể thấm vào lớp sâu dưới da, sử dụng dạng dung dịch hoặc thuốc mỡ 1%. Không gây sót, đau rát nơi bôi thuốc (đau, sưng, chảy máu).

➢ **Miconazol**

Tác dụng kháng nấm rộng như Clotrimazol, có cả tác dụng kháng vi khuẩn, thuốc thấm nhanh vào da; nhưng rất ít hấp thu vào máu. Tác dụng chống viêm da, Otitis extema do các nấm sợi và nấm men. Thuốc dùng phối hợp với các kháng sinh và Glucocorticoid sẽ tăng hiệu quả điều trị.

Dùng điều trị: Nhiễm nấm ở các nội tạng khi các nấm này đã kháng với các thuốc khác (Candidiasis, Aspergillosis, Cryptococcosis, Blastomycosis), tiêm tĩnh mạnh, nhưng có độc. Khi có điều kiện, sử dụng thuốc khác sẽ an toàn hơn.

➢ **Enilconazol**

Phổ tác dụng hẹp hơn các thuốc khác cùng nhóm.

Sử dụng dạng phun sương 0,2% để điều trị cục bộ do *Dermatophyton* hoặc dùng dạng tắm, bôi, xoa, chà sát. Cứ 3 – 4 ngày cho thuốc một ngày, mỗi ngày 4 lần bôi.

5.2.3. Các thuốc nhóm Allilamin

Trong nhóm này có các thuốc Naftifin, Terbrinafin,...

Cơ chế tác dụng giống như các thuốc nhóm Imidazol, ức chế tổng hợp Ergosterol (nhưng ở giai đoạn đầu khi chuyển hoá từ Svalen thành Lanosterol).

Phổ tác dụng hẹp hơn các Imidazol.

5.2.4. Các dẫn xuất khác

Có các thuốc Chinofungin (Tolnaftat) điều trị tốt Epidermaphyton, Trichophyton và Microsporum. Không tác dụng với *Candida*, nồng độ sử dụng 1%.

Cyclopyroxolamin là thuốc chỉ dùng điều trị cục bộ. Thuốc vào cả các tổ chức sừng. Dùng điều trị *Dermatophyton*, nấm men gây bệnh ở da, niêm mạc.

5.2.5. Các thuốc sát khuẩn

Có rất nhiều thuốc có tác dụng diệt nấm như Fenol, Hexaclorofen, Clorhexidin, Fruchsin, Resorcin,... khi bị bệnh hỗn hợp (ghép) giữa nấm và vi khuẩn, sử dụng các thuốc trên là rất thích hợp. Tuy nhiên, phải lựa chọn những thuốc không gây tổn hại da, không gây độc hại cho cơ thể.

Dùng phổ biến hơn cả là các dẫn xuất Phenol như Chlorhexidin (dạng crem), Pentaclorfenol (dạng dung dịch), Hexaclorophen (dung dịch 0,5%) được dùng điều trị nấm da.

Để điều trị nấm da từ xưa đã dùng Fuchsin và Resorcin phối hợp với Phenol, Acrinflavin hoặc Brillian.

Các acid hữu cơ như Salicillic, Benzoic (Natrium – Para – Clo – Benzoic 2 – 10%) dung dịch hoặc thuốc mỡ, điều trị nấm cục bộ.

5.2.6. Các dược liệu

Ở Việt Nam có không ít cây cỏ có tác dụng diệt nấm cục bộ dùng cho người và cho gia súc.

– Các dược liệu chứa Anthraquinon và dẫn xuất như: Cây đại hoàng, cây muồng trâu, cây lô hội. Đặc biệt có cây kiến cò (bạch hạc, uy linh tiên) dùng rễ giã nát, tẩm rượu, sao nóng rồi đắp, xoa lên vị trí có nấm ký sinh.

– Các chế phẩm đồng và sắt. Từ xưa đã dùng lục phàn, thanh phàn ($FeSO_4$ và $CuSO_4$) để diệt nấm, chữa các bệnh nấm ngoài da.

– Các vỏ cây, hạt, quả,... có nhiều tanin dùng chà sát hoặc sắc thành thuốc nước, đậm đặc, đắp lên vị trí nấm ký sinh trên da.

5.3. Các thuốc sử dụng điều trị nấm toàn thân

5.3.1. Các kháng sinh

➢ **Griseofulvin**

– Nguồn gốc:

Do *Penicillium griseofulvum* và các chủng *Penicillium* khác.

– Tính chất:

Dạng bột màu trắng, kém tan trong nước.

– Phổ tác dụng:

Chỉ tác dụng đến nhóm nấm da *Dermatophyton*.

– Cơ chế tác dụng:

Ức chế sự trao đổi chất – Guanin – của nấm. Đồng thời ức chế sự phân chia tế bào nấm.

– Dược động học:

Hấp thu rất ít ở đường tiêu hoá. Do đó ngày nay, ứng dụng công nghệ cao đã tạo thuốc thành dạng siêu mịn, kích thước hạt siêu nhỏ để tăng thêm độ tan trong Lipoid, giúp hấp thu tốt hơn. Từ tuần hoàn, thuốc chuyển vào da, móng, những nơi có các tế bào sừng hoá và tích lũy ở đó giúp các tế bào này chống lại sự xâm nhiễm của nấm.

Thuốc phân huỷ ở gan, liên hợp với acid Glucuronic và thải ra ngoài qua nước tiểu và phân.

– Tác dụng phụ:

Ít khi có dị ứng. Nhạy cảm ánh sáng, nôn, tiêu chảy ở ngựa. Mèo và động vật thí nghiệm gây quái thai. Không dùng cho gia súc có chửa.

– Ứng dụng:

Điều trị bệnh nấm ngoài da (Dermatomicosis), bôi thuốc liên tục 3 – 4 tuần. Sau khi hết các dấu hiệu lâm sàng của bệnh, cần tiếp tục dùng thêm một tuần nữa.

– Liều lượng:

Chó, mèo: 15 – 20mg/kg thể trọng/ngày, po.

➢ **Amphotericin – B**

– Nguồn gốc:

Do *Streptomyces nodosus* sản xuất ra, là thuốc kháng nấm (Antimycoticum) nhóm Polyen.

– Tính chất:

Là thuốc có tác dụng mạnh, không tan trong nước, tác dụng diệt nấm.

– Dược động học:

Hấp thu ít ở đường tiêu hoá. Dùng tiêm tĩnh mạch ở dạng nhũ dịch.

– Ứng dụng:

Điều trị bệnh do các nấm dạng nấm men ở cục bộ và toàn thân (Candidiasis, Histoplasmosis, Blastomycosis, Coccidiomycosis), tác dụng tốt trong điều trị một số dạng nấm sợi như *Aspergilus*.

– Tác dụng phụ:

Trong thú y, Amphotericin – B được xếp vào nhóm các thuốc kháng sinh có độc, có nhiều tác dụng phụ: Sốt, nôn, tăng huyết áp, nhịp thở rối loạn, nghẽn mạch, suy thận, tan huyết.

– Liều lượng:

Chó: 0,15 – 0,4mg/kg thể trọng, iv chậm, mỗi tuần 3 lần.

5.3.2. Các thuốc nhóm Imidazol

Khi mới tổng hợp, các chất nhóm Imidazol rất độc, không dùng được trong lâm sàng, các chất mới đã khắc phục được, ít độc. Phổ rộng. Có thể sử dụng cục bộ hoặc toàn thân.

Một số thuốc quan trọng:

➢ **Ketoconazol (Nizoral)**

– Nguồn gốc và tính chất:

Tổng hợp hoá học, khó tan trong nước.

– Dược động học:

Cho uống, hấp thu tốt ở môi trường acid (dạ dày).

Do đó khi sử dụng, cho phối hợp với dấm ăn, nước quả cà chua ép,...

C_{max} ở chó, sau 2 giờ. Kết gắn tốt với Protein huyết tương. Phân bố không đều trong cơ thể, chỉ một ít vào được dịch não tuỷ. Phân huỷ ở gan thành các sản phẩm vô hoạt, thải trừ qua mật.

– Tác dụng phụ:

Là thuốc có độc tính thấp, có thể dùng liều cao trong điều trị. Nhưng nếu sử dụng lâu dài, trong thú y, chưa có nhiều tài liệu công bố chắc chắn. Một số tác giả cho rằng có thể gây trở ngại nặng nề công năng gan. Do vậy cần phải kiểm tra công năng gan trước khi dùng thuốc.

Ở chó: chảy rãi, nôn. Mèo mẫn cảm hơn: tăng huyết áp, rối loạn nhu động ruột, rối loạn thần kinh, liều cao làm giảm sản xuất Testosterol.

– Ứng dụng:

Dùng điều trị nhiều loại bệnh nấm ở bề mặt cơ thể, cũng dùng cho cả bệnh toàn thân. Nhưng khi này cần phải xem xét vấn đề tồn dư của thuốc.

Tác dụng chậm, phải sau nhiều ngày mới có kết quả. Do đó các trường hợp bệnh phát triển nhanh như Blastomycosis, đầu tiên nên dùng Amphotericin B, sau đó tiếp tục bằng Ketoconazol.

– Liều lượng:

Dùng điều trị nấm toàn thân.

Chó: Tối đa 20mg/kg thể trọng/ngày, po.

Mèo: Tối đa 15mg/kg thể trọng/ngày, po.

Sau khi hết triệu chứng lâm sàng, vẫn phải dùng thuốc tiếp tục 4 tuần nữa.

5.3.3. Các thuốc nhóm Triazol

Các thuốc nhóm này có: Itraconazol, Fluconazol.

Phổ tác dụng mạnh, rộng.

Là các thuốc ít độc, ít gây rối loạn đến hệ nội tiết (so với Ketoconazol).

Ứng dụng điều trị toàn thân. Tích lũy trong các tổ chức sừng.

Nồng độ cao trong huyết tương.

Chưa có nhiều tài liệu ứng dụng cụ thể trong thú y.

6. THUỐC CHỐNG KÝ SINH TRÙNG VÀ ỨNG DỤNG THỰC TIỄN

6.1. Thuốc phòng chống đơn bào (*Protozoa*) ký sinh

Đơn bào là tổ chức động vật đơn giản nhất trong giới động vật.

Trên thế giới, có hơn 10000 loài khác nhau. Trong đó có vài ngàn loài sống ký sinh ở vật nuôi và người.

Protozoa sinh sản và phát triển theo nhiều giai đoạn.

Giai đoạn sinh sản vô tính diễn ra bên trong cơ thể vật nuôi và người. Giai đoạn hữu tính xảy ra trong cơ thể các loài côn trùng hoặc trong cơ thể các loài động vật khác. Để chống lại các bệnh đơn bào ký sinh, trước hết tác động đến các giai đoạn vòng đời của chúng; mặt khác, cần ngăn chặn sự xâm nhiễm vào cơ thể vật nuôi và người (đây là giải pháp chủ động, tích cực nhất; nhưng khó thực hiện một cách hiệu quả cao).

Các thuốc hoá học trị liệu (Kemoterapia) chống đơn bào đã được nghiên cứu từ lâu bởi các công trình của Ehlich, thực nghiệm trên chuột bạch với *Trypanosoma*. Ngày nay đã có rất nhiều loại thuốc có tác dụng phòng, trị tốt.

Chia các thuốc này làm 3 nhóm chính:

– Thuốc chống cầu trùng Coccidiosis.

– Thuốc chống đơn bào ký sinh đường máu (tiên mao trùng, biên trùng, lê dạng trùng,...).

– Thuốc chống *Histomonas*.

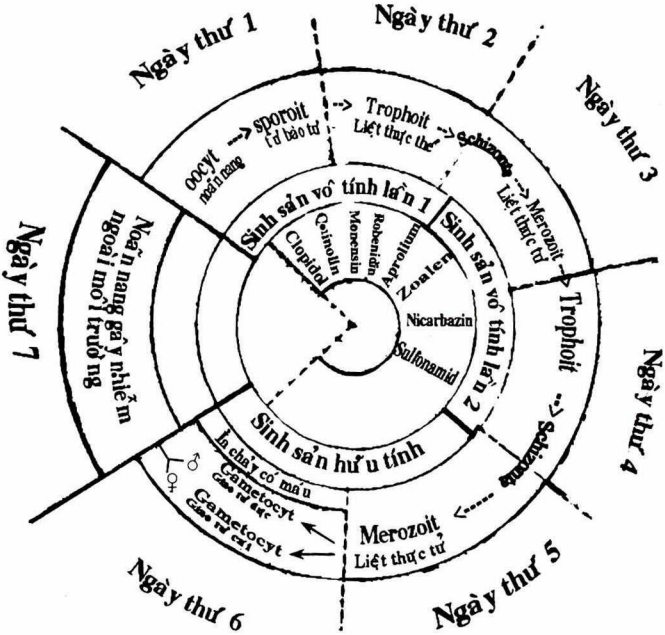
6.1.1. Thuốc chống cầu trùng (Coccidiosis)

Cầu trùng (*Coccidia, Eimeria*) ký sinh và lan truyền rất rộng trong thế giới động vật. Chúng sống phổ biến ở ruột. Một số động vật như thỏ, cầu trùng lại sống ký sinh ở gan. Tại nơi ký sinh, cầu trùng gây tổn thương cho các khí quan đó (thành ruột, thành ống mật,...). Cầu trùng mở cửa cho các bệnh truyền nhiễm xâm nhập tiếp theo. Do vậy, năng suất chăn nuôi giảm, có khi gia súc, gia cầm chết hàng loạt.

Ở Việt Nam cũng như nhiều nước trên thế giới, bệnh cầu trùng ở gia cầm (nhất là ở gà), cầu trùng ở thỏ, lan tràn mạnh và gây nhiều tổn thất nhất. Song, ở bò, cừu, dê, lợn, chó, bệnh cầu trùng cũng không phải là nhẹ.

Thuốc chống cầu trùng hiện nay, thường chỉ có tác dụng ở một hoặc vài giai đoạn phát triển nào đó của cầu trùng, ta nói rằng hữu hiệu của thuốc có tính giai đoạn.

Sơ đồ dưới đây thể hiện điều đó với *E.tenella*.



Hình 1.4. Chu kỳ sống của *E.tenella* (Theo Semjén Gábor, 1997)

Ví dụ: đối với Sulfamid chỉ có tác dụng ở giai đoạn Schizonta của cầu trùng *E.tenella*. Thuốc làm rối loạn sinh tổng hợp acid Folic, là một "chất dinh dưỡng" của cầu trùng. Cơ chế này giống như cơ chế tác dụng của Sulfamid với vi khuẩn.

Cơ chế tác dụng của các thuốc khác đến nay vẫn chưa sáng tỏ đầy đủ. Với mục đích điều trị (hoá trị) cầu trùng, thường cho thuốc trong một thời gian ngắn (3 – 4 ngày), hoà trong nước uống. Với mục đích hoá trị dự phòng (Kemoprofilaxis) ta trộn thuốc trong thức ăn và cho ăn thời gian dài hơn.

Với gia cầm (gà), vài thập kỷ qua, các nhà khoa học các nước chủ trương để bảo vệ chống cầu trùng trong những đàn gà giò (gà Brojler), ta dùng giải pháp hoá trị dự phòng (Kemoprofilaxis). Còn ở những đàn gà mái hậu bị và gà mái đẻ đã hình thành miễn dịch nên không gây nguy hiểm.

Gà từ 1 ngày tuổi đến khi mổ thịt (phải chú ý đến vấn đề thời gian cách ly đã đề cập đến ở trên) cho ăn thức ăn có phối trộn thuốc liên tục.

Tất cả các thuốc chống cầu trùng hiện nay là những thuốc nhanh hoặc chậm đều bị cầu trùng kháng lại. Để làm chậm sự hình thành kháng thuốc, người ta phải lập một chương trình sử dụng thuốc thay đổi thích hợp.

Ví dụ:

– Chương trình đan xen công đoạn (Shuttle Program) được áp dụng như sau: giai đoạn đầu cho gà Brojler ăn thức ăn "khởi động" (Inditor) có trộn với một loại thuốc nào đó; sang giai đoạn sau, khi gà ăn thức ăn "tăng trưởng", ta trộn một loại thuốc khác.

– Chương trình "luân phiên định kỳ" (Switch Program). Ở chương trình này, không dùng các thuốc chống cầu trùng khác nhau trong 1 chu kỳ nuôi dưỡng như chương trình trên mà từng cơ sở chăn nuôi định ra mỗi khoảng thời gian nhất định thay đổi thuốc một lần. *Ví dụ:* cứ 6 tháng 1 lần thay đổi thuốc. Chính vì sự

kháng thuốc xảy ra nhanh nên mấy thập kỷ qua đã đưa vào thị trường khá nhiều loại thuốc.

Các thuốc quan trọng nhất là:

- Các kháng sinh dạng Ionofor.
- Các Sulfamid.
- Thuốc có nguồn gốc Triazin.
- Thuốc có nguồn gốc Piridin, Kinolin và Pirimidin.
- Các dẫn xuất của acid Benzoic.
- Các dẫn xuất của Kinazocinon.
- Các dẫn xuất của Carbanilid.
- Các dẫn xuất của Guanidin.
- Các dẫn xuất của Purin.

a) Các kháng sinh dạng Inofor

– Nguồn gốc:

Là sản phẩm lên men của các chủng *Streptomyces* khác nhau. Đặc điểm chung là khối lượng phân tử nhỏ (750 – 2000). Tan trong Lipid. Cùng với các ion kim loại kiềm (các Cation) hoá trị 1 hoặc 2 tạo thành phức hợp trong dầu, giúp cho sự khuếch tán của thuốc vượt qua được hàng rào thuỷ hoá của màng sinh học.

– Cơ chế tác dụng:

Tác dụng chống cầu trùng được giải thích bằng sự rối loạn gây nên bởi nồng độ ion trong tế bào cầu trùng. Đặc biệt là ở giai đoạn phát triển Trophozoid và Schizonta 1.

Bên cạnh tác dụng với cầu trùng, cũng tác dụng với một số vi khuẩn Gr (+) như *Staphylococcus*, *Clostridium* và *Treponema*.

Thuốc có ảnh hưởng tốt đến hoạt động lên men của các vi khuẩn có ích (Microorganizmus) trong dạ cỏ nên có tác dụng tốt trong tăng trọng vật nuôi. Kháng thuốc rất khó xảy ra.

– Dược động học:

Hấp thu 50 – 80% ở ruột. Phân huỷ mạnh ở gan. Thải trừ chủ yếu qua mật.

Bằng việc xác định nồng độ các ion (của thuốc), ta có thể biết được rằng, nồng độ trong máu và trong các tổ chức tương đối thấp.

– Tác dụng phụ:

Chỉ số điều trị của thuốc thấp, liều lượng cao hơn 50% liều tác dụng đã gây triệu chứng độc. Ngựa là loài mẫn cảm nhất. Dùng chung với thuốc hoá học trị liệu khác như với các thuốc oxy hoá sẽ không có tác dụng.

– Ứng dụng:

Là thuốc được dùng chủ yếu để phòng cầu trùng cho gà giò (Brojler). Bắt đầu sử dụng từ 1 ngày tuổi, trong thức ăn "khởi động" rồi tiếp tục cả trong thức ăn tăng trọng. Ít sử dụng cho thỏ (cả cầu trùng ở gan, cả ở ruột). Kháng thuốc xảy ra chậm.

Sau đây là một số thuốc cụ thể:

➢ **Monenzin (Elancoban)**

– Nguồn gốc và tính chất:

Là kháng sinh loại Polyeter, được sản xuất bởi *Streptomyces cinnamonensis*. Khó tan trong nước. Đây là kháng sinh đầu tiên được phát hiện tác dụng chống cầu trùng và đã xác định đầy đủ công thức hoá học.

– *Tác dụng:*

Tác dụng chống cầu trùng ở 2 ngày đầu tiên trong chu trình phát triển của cầu trùng. Tức là tác động lên Trophozoid và Schizonta 1. Có khả năng tạo với Cation hoá trị 1 (Na^+, K^+) thành phức hợp (gọi là Monovalens Ionofor) tích lũy trên màng. Phổ tác dụng rộng với nhiều loại cầu trùng gà, gà tây.

Chỉ số điều trị thấp. Vượt quá liều từ 25 – 50% đã làm cho gà giảm ăn, từ đó giảm tăng trọng. Làm tăng nhu cầu loại acid Amin có chứa lưu huỳnh ở gà. Không được phối hợp với Tiamulin, Sulfamid, Erythromycin và các chất chống oxy hoá, vì làm tăng độc tính của Monenzin. Khi dùng quá liều, có nhiều con chết.

– *Liều lượng:*

Dùng chống cầu trùng ở gà giò (Brojler) và gà mái (đến 16 tuần tuổi), cho 90 – 100mg/kg thức ăn. Gà tây (đến 16 tuần tuổi), cho 60 – 100mg/kg thức ăn.

➢ **Lasalocid (Avatec)**

– *Nguồn gốc và tính chất:*

Là sản phẩm của *Streptomyces lasaliensis*. Cấu trúc hoá học giống với Monensin. Thuốc chọn lọc, chỉ tạo phức với ion kim loại kiềm hoá trị 2 (Divalence Ionofor) và vì vậy thuốc được kích hoạt chuyển vận qua màng sinh học.

– *Phổ tác dụng:*

Phổ rộng tương tự như Monensin, đặc biệt với *E.acervulina*. Còn có tác dụng ức chế sự sinh sản của các vi khuẩn Gr (+) và *Mycoplasma*.

– *Dược động học:*

Là thuốc ít độc nhất trong nhóm. Không có tác dụng tăng trọng ở gà giò; nhưng lại có tác dụng này ở loài nhai lại, giống như Monensin. Khi sử dụng cho gà, thuốc không làm tăng nhu cầu acid Amin có chứa lưu huỳnh của chúng; ngược lại, khi thức ăn thiếu các acid Amin này, thuốc vẫn làm tăng trọng cơ thể vật nuôi.

Kích thích sự chuyển vận của các Cation hoá trị 2, ảnh hưởng sự thải trừ nước; do đó ở liều lượng cao (120 – 125mg/kg thức ăn) làm giảm kim loại chì ở dịch cơ thể.

Duy nhất trong nhóm thuốc chống cầu trùng mang ion, Lazalocid có thể phối hợp sử dụng với Tiamulin.

– *Liều lượng:*

Dùng phòng cầu trùng ở gà giò và gà tây con (đến 16 tuần tuổi) với liều 75 – 125mg/kg thể trọng.

➢ **Salinomycin (Sacox)**

– *Nguồn gốc:* Là sản phẩm của *Streptomyces albus.*

– *Đặc điểm, phổ tác dụng, ứng dụng:*

Chọn lọc với ion hoá trị 1 (Monovalens Ionofor). Tác dụng chống cầu trùng cho gà tây, liều điều trị cũng có thể gây độc nặng. Còn tác dụng với vi khuẩn Gr (+) (*Streptococcus*, *Staphylococcus*). Với liều rất thấp đã diệt *Serpulina hyodyseteria* (MIC = 0,005mg/lít).

Tác dụng tăng trọng với lợn, gia súc nhai lại; nhưng không với gà giò.

Không được phối hợp sử dụng với Tiamulin, Erythromycin, các Sulfamid và các chất chống oxy hoá.

– *Liều lượng:*

Phòng cầu trùng ở gà giò (Brojler), cho 50 – 70mg/kg thức ăn.

Thỏ con, sau khi nuôi tách mẹ đến 3 tuần tuổi, cho 25 – 30mg/kg thức ăn.

➢ **Narazin (Monteban, Maxiban)**

– *Nguồn gốc:* Là sản phẩm của *Streptomyces aureofaciens*.

– *Đặc điểm, phổ tác dụng, ứng dụng:*

Là kháng sinh Polyeter. Xét về mặt hoá học, Narazin là dẫn xuất Metyl của Salinomycin. Thuốc cũng là loại Monovalens Ionofor. Hiệp đồng với Nicarbazin. Thuốc còn có tác dụng đối với các vi khuẩn Gr (+), nấm, *Mycoplasma*. Không có tác dụng tăng trọng ở gà; nhưng có tác dụng cải thiện giá trị thức ăn của các loài nhai lại. Cũng giống như Monensin và Salinomycin, không được phối trộn chung với Tiamulin, Erythromycin, các Sulfonamid và các chất chống oxy hoá.

– *Liều lượng:*

Phòng cầu trùng cho gà Brojler, cho 60 – 70mg/kg thức ăn.

Có thể phối trộn chung với Nicarbazin theo tỷ lệ 1 : 1 và dùng 80mg/kg thức ăn với mục đích trên.

➢ **Maduramycin (Cygro)**

– *Nguồn gốc:* Là sản phẩm của *Actinomadura yumanensis*.

– *Đặc điểm:*

Là thuốc chọn lọc ion hoá trị 1 và cả ion hoá trị 2 (Monovalens và Divalens).

Thuốc có phổ chống cầu trùng rộng. Nồng độ thuốc thấp cũng đã có tác dụng chống *Coccidia*.

Với gà Brojler, liều 5mg/kg thức ăn đã diệt các *Coccidia* sống trong ruột. Không phối hợp với Tiamulin (tuy không thể hiện độc tính bằng Monensin, Salinomycin và Narazin khi phối hợp với thuốc này).

Thuốc phối hợp tương thích với Erythromycin và các Sulfonamid.

– *Liều lượng:* Phòng cầu trùng cho gà Brojler với liều 5mg/kg thể trọng.

➢ **Semduramycin (Aviax)**

– *Nguồn gốc:*

Do một loài *Actinomadura* sản sinh ra (cũng giống như Maduramycin).

– *Phổ tác dụng, ứng dụng:*

Cũng giống như các kháng sinh Ionofor khác, phổ chống cầu trùng rộng. Liều 20 – 30mg/kg thức ăn đã có tác dụng tốt.

Có thể phối hợp được với Tiamulin.

– *Liều lượng:*

Phòng cầu trùng ở gà Brojler, cho 25mg/kg thức ăn.

b) Các Sulfonamid

Các Sulfonamid là những thuốc cổ điển đầu tiên dùng chống cầu trùng (từ năm 1940 đến năm 1948). Ngày nay vẫn đang dùng các loại Sulfamid hoà tan trong nước để điều trị bệnh này. Ứng dụng cho gà, gà tây, thỏ, bò, dê, cừu.

– *Cơ chế tác dụng:*

Các Sulfamid chủ yếu tác dụng ức chế sự phát triển của giai đoạn Schizonta 2. Sulfaquinosalin còn tác dụng cả giai đoạn Sporozoit; với *E.tenella* còn tác dụng cả giai đoạn Schizonta 1.

So với các thuốc chống cầu trùng khác, các Sulfamid tác động vào giai đoạn cuối của chu trình phát triển sinh sản vô tính lần 2 của cầu trùng. Như vậy, khi này, đàn gà đã có biểu hiện rõ ràng những triệu chứng của bệnh cầu trùng.

Tác dụng chống cầu trùng của Sulfamid là do cạnh tranh đối kháng với PABA, do đó ức chế tổng hợp acid Folic.

Sau giai đoạn Schizonta 2, rất nhiều thế hệ Schizonta được hình thành so với thế hệ Schizonta 1, nên đòi hỏi rất nhiều acid Folic cho nhu cầu kiến tạo các nhân của chúng.

Ta cần biết: số lượng các Schizonta ở thế hệ 1 (Schizonta 1) tuy không đủ tạo nên các triệu chứng lâm sàng để ta có thể chẩn đoán bệnh đúng ngay được; nhưng chính Schizonta 1 lại đưa đến những thể hiện đáp ứng về sự miễn dịch cầu trùng.

– Tác dụng phụ:

Khi dùng các Sulfamid, đặc biệt là Sulfaquinosalin ở liều cao, kéo dài, sẽ làm hao tổn các vi khuẩn sản sinh Vitamin ở trong đường ruột, nhất là Vitamin K, B. Do đó, bao giờ cũng phải sử dụng đồng thời bổ sung Vitamin K, B cho vật nuôi.

– Ứng dụng:

Các Sulfamid cổ điển được sử dụng để điều trị cầu trùng là: Sulfaquinosalin và Sulfaclorpiridin.

– Liều lượng:

Với gà:

+ Cho cả đàn gia cầm uống nước hằng ngày có pha Sulfamid với tỷ lệ: 300 – 400mg/lít.

+ Hoặc trộn Sulfamid vào thức ăn hằng ngày theo nồng độ 125 – 400mg/kgthức ăn.

Điều trị cầu trùng thỏ: pha 400mg/l Sulfaquinosalin, cho uống 3 – 4 ngày.

Chú ý: Nếu kết hợp sử dụng Sulfamid với các Diaminopirimidin như Trimethroprim ormetoprim, Diaveridin, Pirimetamin,... sẽ làm tăng hiệu quả chống cầu trùng (và chống vi trùng).

Khi phối hợp, mỗi thuốc có thể giảm liều lượng cần thiết mà tác dụng vẫn tốt. Có thể giảm liều Sulfamid xuống còn khoảng 1/5 – 1/10.

c) Các dẫn xuất Triazin

Đây là những thuốc mới nhất dùng phòng và trị cầu trùng. Được chia làm 2 nhóm.

➢ **Toltrazuril (Baycox)**

– Đặc tính lý, hoá học:

Toltrazuril có danh pháp hoá học: *1 – 3 Metyl – 4 (4' – Trifluormetylthiofenoxy) – fenil – 3 – Metyl – 1,3,5 triazin – 2,4,6 – trion.*

Bột mịn màu trắng, không tan trong nước.

– Cơ chế tác dụng:

Thuốc có tác dụng diệt cầu trùng, phổ rộng. Thuốc không chỉ tác dụng ở giai đoạn Schizonta và Merozoit (sinh sản vô tính) mà còn tác dụng cả ở giai đoạn Gametocyst (sinh sản hữu tính).

Dùng cả phòng, cả trị cầu trùng. Ở gà tây, ngỗng, bồ câu và các động vật có vú, thuốc đều có tác dụng tiêu diệt *Coccidia* đang ký sinh trong cơ thể.

– Tác dụng phụ:

Ít độc. Thải trừ chậm.

– Liều lượng:

Trị: 25mg/lít nước uống; hoặc 6 – 12mg/kg thức ăn. Trộn đều, cho ăn liên tục 2 ngày.

Phòng: với gà Brojler, ở tuần thứ 2, 3 và 4, mỗi tuần cho thuốc 2 ngày. Liều lượng như trên.

➢ **Diclazurin (Clinacox)**

Là bột màu vàng nhạt. Không tan trong nước.

Là thuốc diệt cầu trùng. Có phổ rộng. Tác dụng với tất cả các dạng phát triển khác nhau của các loài cầu trùng.

Với *E.tenella* và *E.acervulina*, thuốc có tác dụng vào giai đoạn Schizonta và Gametocyst.

Với *E.brunetti* chỉ tác dụng vào dạng Gametocyst; còn với *E.maxima* chỉ tác dụng vào giai đoạn Zigota.

– Ứng dụng:

Phòng, trừ cầu trùng ở gà, gà tây và thỏ.

– Tác dụng phụ:

Thuốc tích lũy lâu trong cơ thể vật chủ, rất ít độc.

Thường phối hợp sử dụng với các thuốc khác. Trộn trong thức ăn bổ sung cho vật nuôi.

– Liều lượng:

Liều chung: 1mg/kg thức ăn.

d) Các dẫn xuất Piridin, Quinolin và Pirimidin

Dùng chống cầu trùng, có các thuốc sau:

– Clorpidol là dẫn xuất của Piridin.

– Bucvinolat, Decocvinat, Metylbenzovat là dẫn xuất của Quinolin.

– Amprolium, Diaveridin, Ormetoprim, Trimetamin là dẫn xuất của Pirimidin.

Các thuốc trên, nói chung có phổ tác dụng hẹp. Chỉ tác dụng ức chế lên giai đoạn Schizonta hoặc có thuốc chỉ tác dụng lên giai đoạn Sporozoit (tử bào tử). Dùng thuốc kéo dài, không tạo nên sự hình thành miễn dịch cầu trùng (khác với các Sulfamid).

➢ **Clorpidol (Rigecoccin, Lerbek, Metylclorpindol)**

– Đặc điểm lý hoá:

Là tinh thể màu trắng, không tan trong nước.

Danh pháp hoá học: *3 – 5 – diclor – 2 – 6 – dimetyl – 4 – piridinol.*

– Cơ chế tác dụng và ứng dụng:

Chỉ tác dụng ở giai đoạn Sporozoit (tử bào tử – ngày đầu tiên của chu trình phát triển). Vì vậy, thuốc có ý nghĩa phòng bệnh. Thuốc tác dụng làm tăng và duy trì áp lực cao trong nội tại Sporozoit, ngăn cản sự phân chia và giải phóng các Sporozoit, chúng bị ngừng phát triển; do đó làm cho bệnh ở trạng thái "nghỉ", không tiến triển. Khi sử dụng thuốc Clorpidol ở giai đoạn này, sự miễn dịch chống cầu trùng không hình thành.

Phối hợp sử dụng Clorpidol với các thuốc Metylbenzovat (Statyl) thuộc nhóm Kinolin, sẽ làm tăng hiệu quả tác dụng.

Tỷ lệ phối hợp tốt nhất là Clorpidol/Metylbenzovat là 100/8.

Dùng chế phẩm này phòng bệnh cầu trùng cho gà Brojler và gà tây là 110mg/kg thức ăn; cho thỏ là 125 – 200mg/kg thức ăn.

– Liều lượng:

Dùng với mục đích phòng bệnh cho gà, thỏ: 125mg/kg thức ăn.

Với mục đích điều trị: 250 – 400mg/kg thức ăn.

➢ **Amprolium**

– Đặc điểm lý, hoá:

Là tinh thể màu trắng, tan tốt trong nước. Ở môi trường acid yếu, thuốc bị phân huỷ một phần (do đó không nên dùng nước mưa để pha thuốc cho vật nuôi uống). Khi phối trộn với thức ăn, không làm ảnh hưởng gì đến phẩm chất, mùi vị của thức ăn.

Danh pháp hoá học là:

1 – [4 – Amino – 2 – Propyl – 5 – pirimidinil] – 2 – picolin – clorid

– Cơ chế tác dụng và ứng dụng:

Prolium là chất đối kháng cạnh trạnh với Vitamin B_1. Tác dụng cạnh tranh này rất mạnh, mạnh hơn ở cơ thể vật chủ. Rõ ràng là phải sử dụng liều lượng thích hợp để chỉ độc hại với cầu trùng, ít ảnh hưởng đến vật nuôi.

Thuốc không tác dụng tốt với *E.maxima* và *E.mitis*. Vì thế, thường phải phối hợp với Etopabat (xem ở phần thuốc tiếp theo).

– Liều lượng:

Dùng riêng một mình Amprolium để phòng bệnh cho gà và thỏ: 125mg/kg thức ăn; gà tây 60mg/kg thức ăn.

Để điều trị, liều 125 – 250mg/kg thức ăn.

e) Các dẫn xuất của acid Benzoic

➢ **Etopabat (Amprolium plusz)**

– Danh pháp hoá học:

4 – acetamindo – 2 – etoxybenjoic – Metylester.

– Cơ chế tác dụng, ứng dụng:

Thuốc tác dụng rất tốt với *E.acervulina*, *E.maxima*, *E.mitis* và *E.brunetti*. Với *E.tenella* có tác dụng nhưng không mạnh.

Tác dụng ức chế tổng hợp acid Tetrahydrofolic giống như Sulfamid. Thuốc tác dụng ở ngày thứ 4 của chu trình phát triển của cầu trùng (tức là ở giai đoạn sinh sản vô tính lần thứ 2).

Thường phối hợp với Amprolium vì chúng hỗ trợ, bổ sung phổ tác dụng cho nhau.

– Liều lượng:

Phòng và trị cầu trùng phải ở trong một giải pháp tổng thể, trong đó có ứng dụng Amprolium. Cho gà Brojler và gà lớn: 125mg/kg thức ăn.

f) Các dẫn xuất Quinazolinon

➢ **Halofuginon (Stenorol)**

– Nguồn gốc:

Thuốc được chiết xuất từ cây *Dichroa febrifuga* ở vùng nhiệt đới.

Đây là một Alcaloid dùng điều trị bệnh sốt rét từ lâu đời (với tên là Februfugin). Là Alcaloid nên mang những đặc điểm cần chú ý sau:

+ Dễ bị phá huỷ ở môi trường acid.

+ Dễ tủa với các kim loại nặng và chất chát (Tanin).

– Cơ chế tác dụng và ứng dụng:

Là thuốc có phổ chống cầu trùng rộng. Ức chế *Emeria* ở giai đoạn sinh sản vô tính 1. Kháng thuốc hình thành chậm.

– Tác dụng phụ:

Phạm vi điều trị hẹp. Rất dễ bị quá liều nếu ta không thận trọng. Không dùng cho gà đẻ và các loài thuỷ cầm.

– Liều lượng:

Trộn trong thức ăn phòng bệnh cho gà Brojler và gà tây với liều 3mg/kg thức ăn.

Chú ý: Phối trộn thật đều để phòng quá liều.

g) Các dẫn xuất Carbanilid

➢ **Nicarbazin (Nicarb, Maxiban)**

– Tính chất:

Bột màu vàng, tan ít trong nước.

Sản xuất từ 4 – 4' Dinitrocarbanilid và 2 – Hydroxy – 4 – 6 – Dimetylpirimidin.

– Ứng dụng:

Phòng bệnh cầu trùng ở ruột non và ruột già của gà bằng cách trộn với thức ăn. Ở những đàn đã mắc bệnh nặng, thuốc kém hiệu quả. Có thể dùng phối hợp với Narazin.

– Tác dụng phụ:

Độc với gà mái đẻ. Sản lượng trứng giảm, lòng đỏ không được nhuộm màu.

Thuốc được dùng trong sản xuất đã hơn 1/2 thế kỷ (từ năm 1955) nhưng đến nay vẫn chưa thấy kháng thuốc.

– Liều lượng:

Liều chung: 125mg/kg thức ăn.

h) Các dẫn xuất Guanidin

➢ **Robenidin (Cycostat)**

Là thuốc tổng hợp đi từ Guanidin.

– Danh pháp hoá học: *1,3 – bis (p – clor Benzyliden) – Amino – guanidin.*

– Thuốc ức chế quá trình Phosphoryl hoá, oxy hoá trong thể Schinzonta 1 của *Emeria.*

Ứng dụng phòng bệnh cầu trùng đường tiêu hoá của gà Brojler, gà tây và thỏ.

– *Tác dụng phụ:* khi sử dụng liều cao (66mg/kg thức ăn) làm cho thịt có mùi khó chịu, giảm phẩm chất.

– *Liều lượng:* Gà, gà tây: 33mg/kg thức ăn.

Thỏ: 55 – 66mg/kg thức ăn

Cho ăn liên tục.

i) Các dẫn xuất Purin

➢ **Arprinocid (Arpocox)**

Đây là dẫn xuất Benzylpurin.

Phổ kháng cầu trùng rộng. Tác dụng với các loài *Emeria* ở gà và các vật nuôi khác. Thuốc tác dụng ở giai đoạn sinh sản vô tính 1.

Cho thuốc ở thời gian ngắn, có tác dụng kìm cầu trùng, nhưng dùng thời gian dài hơn có tác dụng diệt (Cid). Kháng thuốc rất nhanh.

Liều lượng: Trộn thức ăn phòng cầu trùng cho gà: 60mg/kg thức ăn. Cho ăn liên tục.

6.1.2. Thuốc chống tiên mao trùng (*Trypanosoma*)

Tiên mao trùng có rất nhiều loài (thuộc họ *Trypanosoma*tidae) gây bệnh cho động vật và cho người ở các vùng nhiệt đới.

Có nhiều loài tiết túc là ký chủ trung gian (chủ yếu là ruồi mòng hút máu như ruồi trâu). Ở Việt Nam, bệnh tiên mao trùng xảy ra quanh năm, nhưng tập trung nhiều nhất vào mùa nóng, ẩm. Đây là lúc các loài ruồi hút máu hoạt động mạnh, truyền bệnh nhanh và ở diện rộng. Nguyên nhân do *Trypanosoma* evenci và một số loài khác. Để phòng, chống bệnh có hiệu quả, phải áp dụng nhiều biện pháp tổng hợp. Dùng thuốc phòng và trị là một biện pháp rất quan trọng. Các thuốc có giá trị là:

➢ **Naganol (Suramin, Germanin)**

Bột xốp, màu trắng, tan tốt trong nước. Công thức tổng quát: $C_{51}H_{34}O_{23}N_6S_6Na_6$.

Tác dụng rất tốt với: *T.evanici, T.brucei, T.equinum.*

Tuy nhiên, nếu dùng phối hợp với Homidium – bromid hoặc Kvinapiramin – Sulfat sẽ làm tăng đáng kể tác dụng điều trị.

Liều lượng: liều trung bình 7 – 12mg/kg thể trọng, im.

➢ **Diminazen (Berenil)**

Trong thực tế, dùng dạng muối Aetat Diminazen có màu vàng, không mùi, tan tốt trong nước. Berenil là chế phẩm phối trộn giữa Azofen 5 phần và Diminazon – Acetat 4 phần.

Chế phẩm chứa 30,8% hoạt chất.

Tác dụng diệt *Trypanosoma* và *Babesiella*; đồng thời bên cạnh đó còn diệt khuẩn (chủ yếu là *Brucella* và *Streptococcus*).

Khi dùng, tính theo hoạt chất Diminazon để pha thành dung dịch 7%, tiêm bắp, im. Nếu tiêm dưới da, thuốc hấp thu không tốt bằng.

– *Liều lượng:*

+ Liều điều trị *Trypanosoma* và *Babesiella*: 3,5mg/kg thể trọng.

+ Khi điều trị bệnh Babesiosis, với liều 3,5mg/kg thể trọng chỉ có tác dụng kìm hãm để tạo miễn dịch; muốn tiêu diệt hết mầm bệnh phải dùng 7,5 – 10mg/kg thể trọng.

– *Tác dụng phụ:* Chó có thể chết (cá biệt) do mẫn cảm thuốc. Không dùng cho chó.

➢ **Homidium – bromid**

Thuốc ở dạng tinh thể, màu hồng, đắng, tan 5% trong nước.

Danh pháp hoá học: *3,8 – diamino – 5 – Etyl – 6 – fenil – fenantridinium - bromid.*

Thuốc tác dụng mạnh với *T.congolense* và *T.vivax* gây bệnh trên bò. Với các loại *Trypanosoma* khác tác dụng kém.

Liều lượng: liều chung 1mg/kg thể trọng pha trong nước cất, pha tiêm, Sc hoặc im; không tiêm tĩnh mạch. Cho uống thuốc mất tác dụng.

Để phòng bệnh, có thể tiêm cho gia súc từ 1 tháng tuổi trở đi.

➢ **Izometamidium (Samorin)**

Tác dụng diệt *Trypamosoma congolense*, *T.vivax* ở bò, trâu và ngựa. Thuốc cũng có tác dụng với *T.evansi*. Tác dụng phòng bệnh tốt đảm bảo 3 – 6 tháng.

Liều lượng: Liều chung 0,5mg/kg thể trọng, im. Bệnh nặng dùng 1 – 2mg/kg thể trọng.

➢ **Kvinapiramin – Clorid và Kvinapiramin – Sulfat (Anthrycid)**

Thuốc ở dạng bột tinh thể, màu vàng nhạt, không mùi. Muối Clorid kém tan trong nước; muối Sulfat tan tốt.

Sulfat tác dụng nhanh, nhưng ngắn.

Dạng Clorid hấp thu chậm, nhưng tác dụng kéo dài. Do đó dùng phòng bệnh.

Trong thực tế, phối hợp 2 loại muối này theo tỷ lệ Sulfat/Clorid = 3/2 là tốt.

Tác dụng tốt với *T.congolense*, *T.evansi*, *T.vivax* và *T.equiperdum*.

Liều lượng chung: 5mg/kg thể trọng, Sc.

6.1.3. Thuốc chống Lê dạng trùng (Babesiosis) và biên trùng (anaplasmosis)

Tuỳ theo động vật mắc bệnh (bò, ngựa, chó,...), các loài *Babesia* có khác nhau. Ve, bét là động vật đóng vai trò vector truyền bệnh (*Boophilus, Ixodes, Dermacentor, Haemophyalis*).

Trước đây điều trị chủ yếu dùng các thuốc nhóm phẩm nhuộm (Acriflavin, Xanh tripan,...).

Ngày nay, chủ yếu dùng Diminazon, Fenamidin, Imidocarbo, Amicarbalid,...

➢ **Phenamidin**

Dùng điều trị Babesiosis cho chó, bò, ngựa. Thông thường chỉ cần tiêm 1 liều là đủ. Ở chó, sau 5 – 6 ngày cần tiêm nhắc lại.

Trong thị trường ở các nước, có chế phẩm Oxopirvedine là phối hợp giữa Phenamidin và Oxomenazin (có tác dụng kháng Histamin)

Liều lượng chung: 15mg/kg thể trọng, Sc.

➢ **Imidokarb (imizol)**

Là dẫn xuất của Carbamid. Tác dụng chống cả Babesiosis (lê dạng trùng); cả Anaplasmosis (biên trùng). Dùng để phòng và trị cả 2 bệnh này. Thuốc gắn nhiều với Protein huyết tương, tồn tại lâu trong các tổ chức (4 tuần).

Phần lớn chỉ 1 liều điều trị là khỏi. Với ngựa (do *B.equi*), sau liều điều trị 1 (24 giờ), tiêm nhắc lại mũi 2.

Với mục đích phòng bệnh, thuốc kéo dài tác dụng 3 – 4 tuần.

Liều lượng:

Điều trị: 1 – 3mg/kg thể trọng.

Phòng: 3 – 6mg/kg thể trọng, Sc hoặc im.

6.1.4. Thuốc điều trị Histomonosis

Bệnh "tim đen", viêm gan và ruột thừa truyền nhiễm ở gà tây do *Histomonas meleagridis* gây nên.

Điều trị bằng các Nitroimidazol, Nitrotriazol và các hợp chất thạch tín hữu cơ (As).

Thuốc dùng nhiều là Dimetridazol (Rigedazol) có tác dụng điều trị cả *Histomonas*, cả *Trycomonas*.

Liều lượng: 125 – 500mg/kg thức ăn.

Các dẫn xuất Nitroimidazol vừa có tác dụng diệt *Trycomonas* (Trycomonacid), lại vừa diệt nhiều loại vi khuẩn yếm khí.

Chú ý: Các chất thuộc nhóm 5 – Nitroimidazol có nhóm 5 – Nitro có thể gây đột biến, ung thư; do nó bị khử trong các tổ chức cơ thể, tạo thành Hydroxyl – Amin. Chất này gắn với nhiều đại phân tử trong cơ thể vật chủ, gây độc hại (ung thư, quái thai).

Nhiều nước đã cấm sử dụng. Ở Việt Nam cũng đã cấm lưu hành.

6.2. Thuốc chống giun, sán

Chủng loại ký sinh trùng ở gia súc, gia cầm Việt Nam rất đa dạng. Điều kiện khí hậu, thời tiết và tập quán chăn nuôi, hoàn cảnh xã hội càng làm cho các bệnh ký sinh trùng thêm phức tạp, đa dạng.

Phần lớn bệnh ký sinh trùng không diễn biến nhanh, không giết chết vật nuôi ồ ạt như bệnh truyền nhiễm mà là âm thầm, dai dẳng nhưng gây không ít thiệt hại kinh tế.

Các thuốc chống ký sinh trùng cổ điển có nguồn gốc từ các loại thực vật, khoáng vật,... trên cơ sở thực nghiệm (Empiria), rồi đưa các thuốc đó vào điều trị.

Vài chục năm qua, trên cơ sở hiểu biết đầy đủ và chính xác về các quá trình sinh hoá, sinh lý quan trọng của ký sinh trùng, hiểu biết về cơ chế tác dụng của thuốc, về cấu trúc hoá học và về các điều kiện tác dụng của thuốc mà định hướng để tìm ra các thuốc mới có hiệu lực cao.

– Các thuốc chống ký sinh trùng hiện nay, có các cơ chế tác dụng chính sau đây:

Đích tác dụng	Nhóm thuốc
I. Chức năng hoạt động thần kinh – cơ	
1. Ức chế Acetylcolinesterase	Các Phosphor hữu cơ
2. Đối kháng hệ Cholinergic	Các imidazothiazol
	Các pirimidin
3. Làm thiểu năng cơ	Các Piperazin
4. Làm tăng sản xuất GABA	Avermectin
5. Làm tổn hại đến tổ chức cơ	Prasiquantel
6. Làm tổn hại đến lớp vỏ ký sinh trùng	Các muối Bunamidin
II. Quá trình trao đổi chất, sản sinh năng lượng	
1. Vận chuyển Glucose	Các Benzimidazol
2. Các quá trình sinh hoá ở Mitochondrium (ty thể)	Các Benzimidazol
– Đến hệ Fumaratreductase	Các Salicilanilid
– Đến hệ Cytocrom	Các Phenol được thay thế

– Các thuốc chống ký sinh trùng có thể sử dụng với hai mục đích:

+ Điều trị (hoá trị liệu – Kemoterapeuticus)

+ Dự phòng (hoá liệu dự phòng – Kemoprofilacticus)

– Các thuốc chống ký sinh trùng cần những tiêu chí quan trọng sau:

+ Diệt tốt mầm bệnh.

+ Phổ tác dụng rộng.

+ Không hoặc ít độc với cơ thể vật chủ (giảm ăn, mệt mỏi, đặc biệt chú ý gia súc có chửa, cho sữa, vỗ béo).

+ Không cần thuốc tẩy để tống ký sinh trùng ra khỏi cơ thể.

+ Tiện lợi, dễ sử dụng.

+ Không gây ảnh hưởng đến môi trường.

+ Không gây tác hại xấu cho người.

+ Nếu có tác dụng phụ, ảnh hưởng xấu đến một số cá thể nào đó thì có thuốc tương thích để giải độc; hoặc có những giải pháp dự phòng trước để tránh.

+ Sau khi dùng thuốc tẩy trừ, không hoặc rất chậm tái nhiễm.

+ Giá thành hợp lý.

– Quan điểm chỉ đạo tẩy trừ ký sinh trùng:

+ Ưu tiên lựa chọn các giải pháp kỹ thuật, không dùng thuốc mà vẫn có thể phòng bệnh tốt, như: vệ sinh môi trường, vệ sinh dinh dưỡng, xử lý nguồn lây nhiễm,...

+ Lựa chọn đúng thuốc, trên cơ sở chẩn đoán chính xác và đầy đủ mầm bệnh.

+ Nên dùng thuốc đa giá.

+ Tính toán hiệu quả kinh tế.

+ Lựa chọn cách cho thuốc hợp lý, hiệu quả cao và nhanh (khi dùng cho cả đàn đông).

+ Xử lý tốt chất thải ở đường tiêu hoá (trong có giun, sán đường tiêu hoá) trước, trong và sau khi dùng thuốc tẩy trừ.

6.2.1. Thuốc chống giun tròn (*Nematoda*)

Là nhóm ký sinh trùng phổ biến rộng rãi trong tự nhiên. Có giun đũa, giun xoăn, giun tóc, giun móc, giun kim,... ở đường tiêu hoá; lại có giun tròn ký sinh ở phổi, ở khí phế quản, ở cơ (giun bao),...

Từ đầu thế kỷ XX, để chống giun tròn, người ta dùng một số chế phẩm từ đồng (Cu), thạch tín (As), một số Ankaloid (*ví dụ:* Nicotin) nhưng độc, hiệu quả không cao.

Từ năm 1938 dùng các dẫn xuất của Phenothiazin.

Đến nay đã có rất nhiều thuốc tốt. Chia thành các nhóm:

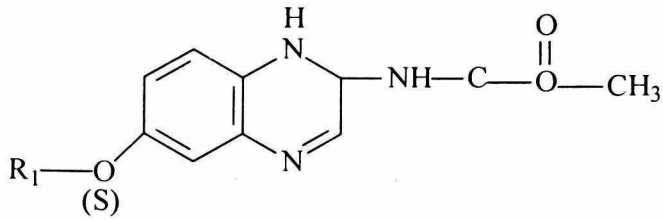
a) Các Benzimidazol

– Đặc điểm chung:

Đây là nhóm thuốc quan trọng, có nhiều giá trị hiện nay. Vì: phổ chống ký sinh trùng rộng, không chỉ tác dụng lên giun trưởng thành mà cả lên trứng, ấu trùng của giun.

Thuốc đầu tiên của nhóm này được sản xuất năm 1961 là Benzimidazol. Sau đó có các thuốc ít độc (với cơ thể vật chủ) hơn, hiệu lực cao hơn là: Albendazol, Fenbendazol, Flubendazol, Cambendazol, Mebendazol, Oxfendazol, Oxybendazol, Parbendazol,...

Có công thức cấu tạo chung là:



Ở C số 5 có thể là nối Ceto (O – R_1) hoặc lưu huỳnh (S) được thế vào (S – R_1) chúng đã làm thay đổi đáng kể dược động học của mỗi thuốc.

– Cơ chế tác dụng:

Các Benzimidazol ức chế quá trình trao đổi chất sản sinh năng lượng của giun, thông qua cơ chế: ức chế hệ enzim Fumaratreductase, ngăn cản sự hấp thu Glucose, đồng thời ức chế sự trùng hợp (Polymerisation) tại các vi mao quản (Tubulin) trong hệ thống trao đổi chất của giun.

Quá trình tác động của thuốc xảy ra chậm; do đó điều kiện cơ bản để đạt hiệu lực cao là thuốc phải duy trì sự gắn kết trong thời gian dài với ký sinh trùng.

Ở loài nhai lại và ngựa, tại dạ cỏ và ruột thừa (manh tràng) thuốc được phân huỷ rất chậm; nên liều lượng nhỏ vẫn có tác dụng cao so với các loài vật khác.

Thuốc tác dụng trước hết với giun tròn (cả giun trưởng thành, cả ấu trùng) nhưng một số thuốc trong nhóm như Fenbendazol, Mebendazol, Oxfendazol cũng có tác dụng với cả ấu sán dây.

Albendazol, Luxabendazol, Triclobendazol cũng tác dụng cả với sán lá. Riêng Tricloabendazol không có tác dụng với giun tròn.

– Dược động học:

Rất ít hấp thu ở ruột. Chủ yếu phân huỷ ở gan (phần thuốc hấp thu). Từ các dẫn xuất 5 – Ceto (*ví dụ:* Mebendazol) qua phản ứng khử, hình thành nên rượu tương ứng và mất tác dụng chống giun. Với các Benzimidazol có chứa nhóm Sulfid (*ví dụ:* Albendazol, Fenbendazol) sẽ được chuyển thành Sulfocid và chính dạng Sulfocid này làm tăng tác dụng chống giun, sán. Các Sulfocid sẽ tiếp tục oxy hoá chuyển thành Sulfonderivatum, vẫn có hoạt tính chống ký sinh trùng nhưng yếu hơn.

Quá trình oxy hoá các Sulfocid thành Sulfon ở trâu, bò nhanh hơn ở cừu, do vậy cần phải tăng liều lượng khi sử dụng.

Sản phẩm sau phân huỷ, một phần thải qua đường mật, một phần thải qua nước tiểu và sữa (ít).

Như trên đã nói, thuốc phân huỷ chậm ở các loài nhai lại, điều này nhắc nhở ta phải lưu ý đến vấn đề chất tồn dư trong sản phẩm để đảm bảo an toàn vệ sinh thực phẩm.

Ở các loài ăn thịt (chó và mèo,...) thuốc hấp thu nhanh hơn và thải trừ nhanh hơn, làm cho thời gian tiếp xúc giữa thuốc và giun, sán ngắn lại. Chính vì vậy, ở các loài vật này (chó, mèo) cho thuốc nhiều ngày (3 – 5 ngày) mới đạt hiệu quả cao.

Các dạng Pro – Benzimidazol (Febantel, Netobimin, Tiofanat) khi ở trong cơ thể (invivo) sẽ chuyển thành các Benzimidazol. Ta bảo Fenbendazol là sản phẩm thứ cấp (Precurzo) của Febantel; Albendazol của Netobimin; Cobendazol của Tiofanat.

– *Tác dụng phụ:*

Nói chung ít độc, tích lũy tốt.

Một số thuốc như Albendazol, Cambendazol, Netobimin, Oxfendazol,... đều có thể là nguyên nhân gây quái thai (Teratogen).

– *Ứng dụng:*

Các Benzimidazol thường cho uống (Netobimin có thể tiêm), có thể dùng dạng bột (Bolus), nhão (Pasta) hoặc nhũ dịch.

Tác dụng chính là tẩy trừ giun tròn (Nematodosis) hoặc tẩy trừ hỗn hợp giữa giun tròn và sán dây. Một vài thuốc cũng còn dùng để tẩy sán lá.

➢ **Albendazol (Vermitan)**

Là các dẫn xuất Sulfid. Trong cơ thể chuyển thành dạng Sulfocid, sau đó oxy hoá thành Sulfon.

– *Tác dụng* tốt, chống nhiều loại giun tròn ở trâu, bò, ngựa, lợn (cả giun trưởng thành, cả ấu trùng). Tác dụng cả sán lá trưởng thành, cả ấu sán dây ở bò.

Thuốc tích lũy trong các gia súc nhai lại, ngựa và lợn. Phạm vi điều trị ở chó rất hẹp. Ở cừu có thể quái thai, nên không dùng thuốc khi có thai ở thời kỳ đầu.

– *Ứng dụng:* Tẩy trừ các loại giun tròn ở trâu, bò, ngựa, lợn. Điều trị ấu sán dây, sán là gan mãn tính. Dùng thuốc dạng hạt (cốm), Bolus, nhão (Pasta) và nhũ dịch.

– *Liều lượng:*

Dê, cừu: 5 – 7,5mg/kg thể trọng, po.

Trâu, bò: 7,5 – 10mg/kg thể trọng, po.

Ngựa, lợn: 10mg/kg thể trọng, po.

➢ **Fenbendazol (Panacur)**

Thuốc có nhóm Sulfid. Quá trình chuyển hoá trong cơ thể cũng tương tự như Albendazol. Chuyển hoá dạng Sulfocid thành Oxfendazol, không bị phân huỷ và có tác dụng chống ký sinh trùng.

– *Tác dụng* tốt để chống giun tròn (cả ấu trùng di hành). Ở chó cũng có tác dụng tốt với các ấu trùng di hành của giun đũa *Toxocara*.

Có tác dụng với ấu trùng sán dây. Không tác dụng với sán lá. Tích lũy trong các loài gia súc. Chỉ số điều trị lớn hơn 100. Không gây quái thai.

– *Ứng dụng:* Dạng sử dụng: bột, hạt (cốm), viên nén, nhão (Pasta) hoặc nhũ dịch để tẩy trừ các loại giun tròn, một số sán dây (*Monieza* spp và *Taenia* spp).

– *Liều lượng:*

Cừu: 5mg/kg thể trọng, po.

Bò: 7,5mg/kg thể trọng, po.

Ngựa, lợn: 5 – 10mg/kg thể trọng, po.

Chó: 20mg/kg thể trọng/ngày, po × 5 ngày.

➢ **Mebendazol (Telmin, Mebenvet)**

Trong phân tử có nhóm Ceto. Ít phân huỷ trong cơ thể. Sản phẩm phân huỷ không còn hoạt tính sinh học.

– *Tác dụng* tốt với giun tròn và sán dây. Không tác dụng với sán lá gan. Dung nạp tốt. Có một số trường hợp ở chó, thuốc gây tổn hại cho gan. Không gây quái thai.

– *Dạng sử dụng:* Dạng hạt cốm, viên nén, hoặc dạng nhão (Pasta).

Liều lượng:

Cừu: 10 – 15mg/kg thể trọng, po.

Ngựa: 5 – 10mg/kg thể trọng, po.

Lợn: 20mg/kg thể trọng, po; hoặc 30mg/kg thức ăn × 5 – 10 ngày.

Chó: 25 – 50mg/kg thể trọng/ngày, po × 5 ngày.

Gia cầm: 40 – 100mg/kg thức ăn, hoặc 10mg/kg thể trọng, po × 3 ngày.

➢ **Oxfendazol (Synanthic)**

Là sản phẩm chuyển hoá Sulfocid của Fenbendazol.

– *Phổ tác dụng:* Hoạt lực chống ký sinh trùng, cơ bản giống như Fenbendazol. Nhưng phạm vi điều trị hẹp hơn, lại có tác dụng gây quái thai ở liều cao.

Dùng cho loài nhai lại và lợn 5mg/kg thể trọng.

– *Liều lượng:* Ngựa 10mg/kg thể trọng, po.

➢ **Pro – Benzimidazol**

Đây là các chất không có tác dụng chống ký sinh trùng ở các thí nghiệm invitro. Nhưng khi ở trong cơ thể (invivo) các Benzimidazol tương ứng sẽ được hình thành và có hoạt tính. Do đó về cơ chế tác dụng, phổ tác dụng, tác dụng phụ, giống như những Benzimidazol đã đề cập ở phần trên.

Một số thuốc dùng trong thú y: Febantel (Rital), Netobimin (Hapadex).

➢ **Febantel (Rital)**

Là sản phẩm ban đầu (tiền chất) của Fenbendazol. Trong cơ thể nó chuyển thành Fenbendazol, rồi chuyển hoá tiếp thành Oxfendazol. Tác dụng chống ký sinh trùng giống như Fenbendazol.

Liều lượng:

Dê, cừu: 5mg/kg thể trọng, po.

Bò: 7,5mg/kg thể trọng, po.

Ngựa: 6 – 20mg/kg thể trọng, po.

Lợn: 5mg/kg thể trọng, po hoặc 15 – 30mg/kg thức ăn × 5 – 7 ngày.

➢ **Netobimin (Hapadex)**

Là tiền chất của Albendazol. Do dễ tan trong nước nên có thể chế tạo dạng thuốc tiêm. Tác dụng giống Albendazol. Cũng có tác dụng với sán lá trưởng thành. Liều cao gây quái thai.

Liều lượng:

Dê, cừu, bò: 7,5mg/kg thể trọng, po (20mg/kg thể trọng chống sán lá hoặc các ấu trùng đang di hành)

Bò: 12,5mg/kg thể trọng, Sc.

b) Các Imidazothiazol

Các thuốc nhóm này tan trong nước, phổ chống giun tròn rộng.

Không có tác dụng với sán dây và sán lá.

Tác dụng chống ký sinh trùng nhanh hơn so với các Benzimidazol.

Cơ chế tác dụng như Nicotin, nghĩa là thuốc có tác dụng đối kháng với hệ Cholinergic. Phạm vi điều trị hẹp.

➢ **Tetremizol, Levamizol (Biverm, Ripercol)**

Tetramizol có hai đồng phân: tả tuyền và hữu tuyền.

S (–) tetramizol (tức là L – tetramizol = Levamizol).

R (+) tetramizol (tức là D – tetramizol = Dexamizol).

Chế phẩm dùng chống ký sinh trùng có thể là hỗn hợp hai đồng phân, tuy nhiên hoạt tính chống ký sinh trùng chỉ ở dạng quay trái S (–) tức là Levamizol. Và vì thế cũng đã tinh khiết Levamizol để sử dụng.

– *Cơ chế tác dụng:*

Phổ tác dụng chống giun tròn rộng. Thuốc có tác dụng kích thích hạch, gây co cơ (nhanh và kéo dài).

Ở liều cao, ức chế hệ enzim Fumaratreductase của ký sinh trùng giống như Benzimizdazol.

Trong ống dạ dày ruột và trong phổi, Levamizol tác dụng với cả giun trưởng thành và cả dạng ấu trùng của giun. Không tác dụng với trứng giun. Thuốc kích thích hệ thống miễn dịch của cơ thể vật chủ.

– *Động học:* Hấp thu nhanh và nhiều ở đường dạ dày – ruột. Thuốc cũng được hấp thu qua da, do đó Levamizol còn được dùng ở dạng bôi, chà sát trên da (Pour on). Tiêm dưới da, trong vòng 30 phút đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương. Thải trừ qua nước tiểu ở dạng chưa phân huỷ không biến đổi.

– *Tác dụng phụ:* Khi sử dụng, liều Levamizol chỉ bằng 1/2 Tetramizol. Ngựa mẫn cảm nhất so với các động vật khác. Tetramizol liều 20mg/kg thể trọng đã gây chết ngựa.

Chó có sự mẫn cảm khác nhau giữa các giống chó với Tetramizol. Dùng quá liều gây kích thích hệ Cholinergic (chảy nước bọt, run cơ, thải phân và nước tiểu, co giật), có thể giải độc bằng Atropin.

Do đó không được dùng chung với các thuốc cường phó giao cảm (như các thuốc ức chế Cholinesterase, các Tetrahydropirimidin) không có tác dụng với phôi thai, do đó gia súc có chửa vẫn dùng thuốc được.

– *Liều lượng:*

Tetramizol: Liều dùng cho lợn và loài nhai lại: 12mg/kg thể trọng, po.
Gia cầm: 40mg/kg thể trọng, po.

Levamizol: Liều dùng cho lợn và loài nhai lại: 5mg/kg thể trọng, im; 7,5mg/kg thể trọng, po.
Chó: 5mg/kg thể trọng, po.

c) Các Tetrahydropirimidin

Có 3 thuốc trong nhóm này được dùng rộng rãi để điều trị bệnh giun tròn, đó là Pirantel, Morantel và Oxantel.

Thuốc có tác dụng nhanh, đối kháng với hệ Cholinergic.

Pirantel và Morantel trước hết dùng chống giun tròn ký sinh ở dạ dày, ruột (trừ giun tóc) không tác dụng với giun phổi và các ấu trùng.

Oxantel chỉ tác dụng với giun tóc (*Trichuris* spp).

➢ **Pirantel (Banminth)**

Trong thực hành thú y, sử dụng dạng muối Tartrat hoặc Pamoat.

Pirantel Tartrat tan tốt trong nước. Ở ruột, thuốc được hấp thu nhanh và tương đối tốt. Phân huỷ ở gan và trở thành chất không có hoạt tính. Thải trừ chủ yếu theo nước tiểu.

Pirantel Pamoat tan kém trong nước. Hấp thu ít, do đó thuốc tác dụng tốt với ký sinh trùng ký sinh ở ruột già. Thuốc dung nạp vào ký sinh trùng tốt hơn dạng muối Tartrat. Vì thế, gần đây người ta dùng chủ yếu dạng muối Pamoat. Thuốc cũng được dùng trị giun tròn ở người. Chỉ số điều trị tối thiểu 20. Gia súc chửa vẫn sử dụng được.

Liều lượng:

Ngựa: 20mg/kg thể trọng Pirantel Pamoat (6,6mg/kg thể trọng Pirantel base).

Chó: 15mg/kg thể trọng Pirantel Pamoat (5mg/kg thể trọng Pirantel base).

➢ **Morantel (Paratect)**

Là dẫn xuất Metyleste của Pirantel. Tác dụng chống ký sinh trùng tốt hơn Pirantel.

Độc tính của muối Morantel Tartrat kém hơn Pirantel Tartrat.

Về mặt dược lý, nói chung giống như Pirantel.

Sử dụng dạng muối Tartrat cho uống, Drench (phương pháp sử dụng Pistolet, dụng cụ chia liều chính xác và liên tục) hoặc dạng Bolus có tác dụng kéo dài ở dạ cỏ. Dạng Bolus, thuốc giải phóng hoạt chất rất chậm, có thể đến 90 ngày, rất thích hợp dùng cho loài nhai lại chăn thả trên đồng cỏ, chống ký sinh trùng ở dạ dày, ruột.

Liều lượng: Dê, cừu, bò: 10mg/kg thể trọng dạng Drench.

1 Bolus cho vào dạ cỏ bò, có 27,7 gam Morantel Tartrat, có tác dụng trong 90 ngày.

d) Các Piperazin

Piperazin base tan tốt trong nước nhưng tác dụng chống ký sinh trùng kém ổn định.

Các muối của Piperazin ổn định hơn. Do đó sử dụng các muối Citrat, Phosphat và Adipat. Trong 3 muối này, muối Citrat tan tốt trong nước nhưng vị đắng. Còn muối Adipat và Phosphat kém tan hơn, vị ít đắng hơn.

Thuốc gây ưu cực hoá (Hyperpolarisation), xoá điện thế tự động của thần kinh – cơ; nên làm liệt mềm toàn bộ cơ thể giun. Những con giun bị liệt sẽ do nhu động của ruột mà theo phân thải ra ngoài.

Do tác dụng của Piperazin, sự thấm ion qua màng tế bào bị giảm, đáp ứng với Acetylcholin của hệ thần kinh giun cũng giảm, cơ giun giảm tạo Succinat (do cơ giun liệt, không cần nhiều năng lượng nên không cần nhiều Succinat).

Bản thân sự thiếu năng lượng này càng làm cho giun tê liệt nặng hơn. Tuy nhiên, quá trình liệt này có hồi phục.

Ứng dụng: Chủ yếu để tẩy trừ giun đũa.

Thuốc ít độc.

Dietylcarbamazin Citrat là một dẫn xuất của Piperazin, rất tan trong nước. Không dùng tẩy trừ giun đũa là chính như các chế phẩm trên. Có tác dụng đặc biệt hơn, đó là để chống giun phổi (Dictyocaulosis) ở loài nhai lại và chống giun kim (Dirofilariosis) ký sinh ở tim chó.

➢ **Piperazin**

Piperazin Adipat: Ngựa, lợn: 200 – 400mg/kg thể trọng, po.
Chó, mèo: 100 – 200mg/kg thể trọng, po.
Gia cầm: 200mg/kg thể trọng, po.

➢ **Dietylcarbamazin (Loxuran)**

Muối Citrat chống giun phổi bò, cừu: 20mg/kg thể trọng, im.

Loài ăn thịt: để chống (diệt) *Microfilaria* gây bệnh ở tim: 5 – 10mg/kg thể trọng/ngày, po.

Chú ý: Với giun trưởng thành (gọi là *Filaria*) ta dùng Levamisol hoặc Ivermectin cũng có tác dụng tốt.

e) Các Macrolid

Là những thuốc có vòng Lacton lớn. Đáng chú ý là các Avermectin và các Milbemycin. Tác dụng chống ký sinh trùng rất tốt. Đây là thành tựu mới trong lĩnh vực hoá trị ký sinh trùng thú y. Thuốc không chỉ tác dụng với nội ký sinh trùng (Endoparazit) mà còn tác dụng với nhiều loài ngoại ký sinh trùng (Ektoparazit). Do đó còn gọi các thuốc nhóm này là thuốc chống ký sinh trùng đa giá (Endektocid). Có thể dùng po; có thể dùng ngoài đường tiêu hoá (tuy vẫn đang có những tranh luận về đường cho thuốc tối ưu).

Các Avermectin: Có 8 chất chính, là những kháng sinh do *Streptomyces avermitilis* sản sinh ra.

Các Milbemycin: Có hơn 30 chất. Cũng là sản phẩm của *Streptomyces* spp. Những thành viên của 2 nhóm này có những đặc điểm chung về cấu tạo hoá học, cơ chế tác dụng, phổ chống ký sinh trùng, độc lực, phương pháp sử dụng,...

Giữa các Avermectin có Avermectin B_1 (Abramectin) tự nhiên, được dùng chủ yếu trong bảo vệ thực vật.

Trong thú y, sử dụng các dẫn xuất bán tổng hợp của Avermertin B_1, đó là Ivermectin (hỗn hợp của 22, 23 – Dihydro – Avermectin B_{1a} và B_{1b}).

Bên cạnh Ivermectin, cũng còn dùng Doramectin (sản phẩm của một chủng đột biến của *S.avermitilis* sản sinh ra, đó là 25 – Cyclohexinyl – Avermectin B_1.

Giữa các Milbemycin có Moxydectin (dẫn xuất bán tổng hợp của Nemadectin) được dùng trong thực hành thú y.

Các thuốc của cả 2 nhóm trên đều tan tốt trong Lipoid.

– Cơ chế tác dụng, phổ chống ký sinh trùng:

Cả các Avermectin, cả các Milbemycin đều là thuốc đối kháng cạnh tranh với GABA (γ – Aminobutiric acid); tức là làm tăng liên kết với Receptor ở các Cinap thần kinh, gây ưu cực hoá ở cơ (Hyperpolarisation), gây liệt cơ. (Ta biết: khi GABA giảm, gây co giật; khi GABA tăng, gây tê liệt). Các Macrolid tác dụng rất tốt với giun tròn; nhưng không tác dụng với sán dây và sán lá. Điều này có thể giải thích: GABA không đóng vai trò truyền dẫn thần kinh ở 2 loại sán này.

Ở động vật có vú, hệ thần kinh GABA – nerg chỉ có ở trong não (thần kinh trung ương) mà các Macrolid không thấm qua được hàng rào máu – não. Do đó thuốc không gây độc ở động vật có vú.

Các Avermectin, Milbemycin cũng tác dụng tốt với rất nhiều loài ngoại ký sinh – những loài hút máu để sống như ve, bét, các loài ruồi hút máu, mạt, rận, ghẻ.

Dựa vào các tài liệu nghiên cứu mới nhất, cho thấy tác dụng chống các loài giun tròn, các ngoại ký sinh trùng hút máu, có liên quan với sự hoạt động của kênh Cl^- độc lập với GABA (vì các kênh Cl^- được điều hoà bởi Glutamat).

– *Dược động học:*

Cả 2 nhóm Avermectin và Milbemycin đều tan tốt trong Lipoid; nên cho uống, xoa đắp lên da (pour on), tiêm dưới da đều được hấp thu tốt. Phân bố nhanh đến các khí quan của cơ thể. Tích lũy lâu trong các tổ chức, nhất là gan, mỡ. Trong gan và tổ chức mỡ, thuốc được phân huỷ dần và được thải trừ qua mật, qua nước tiểu. Trong sữa cũng có mặt thuốc ở mức vừa phải. Do thải trừ qua sữa kéo dài, nên không sử dụng thuốc nhóm này cho những con vật đang khai thác sữa.

– *Tác dụng phụ:*

Ít độc. Dung nạp tốt. Một số giống chó (*Ví dụ:* giống *Collie, Babtail*) mẫn cảm với thuốc (chưa có tài liệu nghiên cứu về các giống chó ở Việt Nam), với liều điều trị đã gây trúng độc nặng. Một số giống chó, ở liều điều trị không độc cho thai nên có thể dùng thuốc cho gia súc chửa.

Dùng ngoài đường tiêu hoá, chỉ được tiêm dưới da.

– *Ứng dụng:*

Tẩy trừ giun tròn ở loài nhai lại, ngựa, lợn (trưởng thành và ấu trùng di hành). Diệt ngoại ký sinh trùng hút máu.

Dùng Ivermectin phòng bệnh do ký sinh trùng ở tim chó.

➢ **Ivermectin**

Liều lượng:

Dạng tiêm cho bò: 0,2mg/kg thể trọng; lợn: 0,3mg/kg thể trọng, Sc.

Cho ngựa dạng bột nhão (Pasta): 0,2mg/kg thể trọng, po.

Cho lợn dạng Premix: 100µg/kg thể trọng/ngày. Trộn vào thức ăn cho ăn liên tục 7 ngày.

Cho chó (giun tim) phòng bệnh: 0,006mg/kg thể trọng, mỗi tháng 1 lần, có thể dùng dạng viên nén.

➢ **Doramectin**

Liều lượng: Bò, dê cừu, lợn: 0,2mg/kg thể trọng, Sc.

➢ **Modiectin**

Bò, dê, cừu: 0,2mg/kg thể trọng, Sc.

6.2.2. Thuốc chống sán lá (*Antitrematoda*)

Bệnh do sán lá gây nên cho các loài vật nuôi ở Việt Nam, rất phong phú và đa dạng. Có những loại như bệnh sán lá gan trâu, bò, sán lá ruột lợn,... đã gây thiệt hại rất lớn cho chăn nuôi các loài vật này.

Có loài sán lá vừa ký sinh ở vật nuôi, vừa ký sinh ở người.

Chúng có những vật chủ trung gian ở ngoài môi trường như các loài ốc.

Để chống các bệnh sán lá, phải giải quyết 2 hướng: hướng thứ nhất là diệt các ký chủ trung gian bằng Sulfat đồng, Metaldehid, Pentachlorphenol. Nhưng hiệu quả thực tế không cao, lại làm ô nhiễm môi trường, phá hoại mối quan hệ sinh thái của môi trường.

Hướng thứ hai là điều trị các con vật mắc bệnh (hoặc mang) sán lá. Để điều trị, phải có những thuốc tốt; đó là những thuốc vừa diệt được sán trưởng thành, vừa diệt được trứng hoặc ấu trùng, sán non,...

Có các nhóm thuốc sau:

Các Phenol thế (Substitualis Phenol).

Các Salicilanilid.

Các Benzimidazol.

Việc nghiên cứu các thuốc chống sán lá ở các nước nhiệt đới không nhiều, không đầy đủ.

Do đó, với nhiều loài sán lá (không hoặc ít có ở các nước phát triển Âu – Mỹ; nhưng lại phổ biến ở các nước nhiệt đới ẩm, kém phát triển) chưa tìm ra được các thuốc mới có hiệu quả cao, ít độc, giá thành hạ.

a) Các Phenol "thế"

Có nhiều dẫn xuất trong nhóm này. Nổi bật giá trị chống sán lá là Niclofolan, Nitrocynil, Bitionol, Diamphenetid, Hexaclorofen, Dizofenol. Nhiều thuốc nhóm này có độc tính cao, phạm vi điều trị hẹp nên đã ít sử dụng trong vài thập kỷ qua. Tuy nhiên, do giá thành rẻ, lại có tác dụng đặc hiệu; nên hiện nay vẫn còn dùng ở những phạm vi hẹp.

– Cơ chế tác dụng và phổ tác dụng với sán lá:

Tác dụng chống sán lá ký sinh ở ống dẫn mật, ở giai đoạn trưởng thành (từ 10 – 12 tuần) cũng tác dụng yếu với các dạng sán non đang di hành ở tổ chức nhu mô. Riêng Diamfenetid có tác dụng rất tốt với sán non (1 ngày – 6 tuần) nhưng lại tác dụng kém với sán trưởng thành.

Các Phenol "thế" ức chế quá trình Phosphoryl hoá trong ty thể (Mitochondrium), do đó ức chế sản sinh năng lượng của sán.

Riêng Nitroxynil và một vài dẫn xuất khác tác dụng tốt với giun tròn.

Bitionol lại tác dụng chống sán dây.

Niclofolan cũng tác dụng với sán lá dạ cỏ non.

– Dược động học:

Hấp thu tốt ở ruột. Gắn nhiều với Protein huyết tương. Nên có ý nghĩa tốt trong việc ngăn cản sự xâm nhập của sán vào các tổ chức nhu mô (tác dụng kém với các dạng sán non).

Thải trừ ở dạng còn hoạt tính, chủ yếu qua mật, do đó gặp các sán ở ống dẫn mật sẽ tác dụng diệt sán ở đây.

Diamfenetid được hoạt hoá ở gan. Nitroxynyl bị phân huỷ trong dạ cỏ nên chỉ dùng ở dạng tiêm.

– Tác dụng phụ:

Phạm vi điều trị hẹp, dễ bị quá liều.

Nếu quá liều, dẫn đến hạ thân nhiệt, tim đập nhanh, thở nông rồi thở khó, co giật.

– Ứng dụng:

Chủ yếu dùng điều trị bệnh sán lá gan mãn tính.

Riêng Diamfenetid điều trị bệnh sán lá cấp tính, Niclofolan dùng điều trị bệnh sán lá dạ cỏ cấp tính.

➢ **Niclofolan**

Tác dụng chủ yếu với sán trưởng thành. Ở cừu, nếu dùng liều lượng cao (8mg/kg thể trọng) có thể diệt hơn 90% sán non và dạng đang di hành nhưng chỉ số điều trị an toàn ở liều lượng này chỉ là 1,5. Thuốc thải qua sữa do đó khi chế biến Fomat, sữa chua sẽ bị ảnh hưởng xấu.

Phải tính toán chính xác khối lượng cơ thể con vật để đảm bảo xác định chính xác liều lượng thuốc cần dùng (có thể ±15%).

Liều lượng chung: 3 – 4mg/kg thể trọng, po; 1 – 2mg/kg thể trọng, im.

➢ **Nitroxynil**

Tác dụng tốt với sán trưởng thành. Với sán non (6 tuần tuổi) diệt 70%. Còn tác dụng với giun tròn hút máu như *Haemonchus* spp hoặc ấu trùng di hành của dòi da cừu (*Cestrus ovis*).

Ứng dụng điều trị ký sinh trùng đường hô hấp gà gô (*Syngamosis*).

Ở loài nhai lại, chỉ dùng dạng tiêm vì trong dạ cỏ, nhóm NO_2 bị phân huỷ, thuốc mất tác dụng. Thải trừ chậm.

Liều lượng: Bò, cừu: 10mg/kg thể trọng, Sc.
Gà gô: 125 – 450mg/lít nước uống.
Với gà gô con, dùng liều thấp hơn.

➢ **Diafenetid**

Đây là thuốc có tác dụng lựa chọn ưu tiên trên sán non và ấu trùng di hành của sán lá gan ở cừu (sán trưởng thành ít có tác dụng).

Trong gan cừu, thuốc bị Diacetyl hoá tạo thành Aminmetabolit có tác dụng diệt sán. Sau đó sản phẩm này cũng nhanh bị phân huỷ và chỉ một lượng nhỏ thuốc vào được dòng máu. Nồng độ nhỏ cũng diệt được các dạng trưởng thành trong ống dẫn mật. Đầu tiên thuốc gây tổn thương cho lớp vỏ ngoài của sán. Thuốc dung nạp tốt. Liều gấp 4 lần liều điều trị cũng không có độc (so với các thuốc khác trong nhóm là tốt hơn).

Nhưng liều cao hơn nữa sẽ gây loạn thị và rụng lông ở cừu.

Liều lượng: Cừu: 100mg/kg thể trọng dạng nhũ dịch, po.

b) Các Salicilanilid

Là các dẫn xuất được "halogen hoá". Các thuốc quan trọng là: Oxyclozanid, Rafoxanid, Clioxanid, Clozantel.

Các thuốc nhóm này có tác dụng diệt *Fasciola* (Fasiolocid) mạnh hơn nhóm "Phenol thế". Trước hết tác dụng lên sán trưởng thành, với các dạng sán non (6 – 10 tuần) có tác dụng kém. Bên cạnh tác dụng chống sán lá, còn tác dụng với một số giun tròn hút máu (*Haemonchus* spp – bệnh giun xoăn dạ múi khế) với ấu trùng (dòi) một số loài ruồi.

Trong số các thuốc chống sán dây, có thuốc Niclosamid có tác dụng với sán lá dạ cỏ *Paraphistomum* spp.

– *Cơ chế tác dụng:* Cơ chế tác dụng giống như nhóm "Phenol thế", thuốc phá vỡ quá trình oxy hoá và Phosphoryl hoá trong *Mitochrondrium* của tế bào sán, làm cho quá trình sản sinh năng lượng của sán không còn nữa.

Thuốc cũng ức chế hệ thống enzim Fumaratreductase.

– *Dược động học:* hấp thu tốt ở ruột. Gắn nhiều với Protein huyết tương. Thải trừ tương đối chậm.

– *Tác dụng phụ:* Phạm vi điều trị rộng hơn nhóm "Phenol thế". Dùng liều cao gấp 4 – 6 lần liều điều trị cũng không độc. Liều cao hơn, có các dấu hiệu độc cũng tương tự như nhóm "Phenol thế".

– *Ứng dụng:* Chủ yếu đều cho qua đường tiêu hoá, po. Riêng Clozantel, Rafoxamid còn có thể tiêm.

➢ **Oxyclozanid**

Chỉ tác dụng với sán lá trưởng thành. Dùng được cho cả gia súc tiết sữa. Phạm vi điều trị tương đối hẹp.

Liều lượng: Cừu bò: 10 – 15mg/kg thể trọng, po.

➢ **Rafoxanid**

Bên cạnh tác dụng với sán trưởng thành, thuốc còn tác dụng với sán non (6 - 10 tuần). Thuốc tác dụng chống cả giun tròn hút máu, dòi da (ấu trùng của ruồi). Thải trừ chậm khỏi các tổ chức. Không dùng cho gia súc tiết sữa. Phạm vi điều trị rộng hơn Oxyclozanid.

Liều gấp 6 lần liều điều trị chưa gây độc. Dùng po hoặc tiêm.

Liều lượng: Cừu: 7,5mg/kg thể trọng, po. Bò: 7,5mg/kg thể trọng, po; hoặc 3mg/kg thể trọng, Sc.

➢ **Closantel**

Là chế phẩm hỗn hợp của Salicilanilid chứa Clo và chứa Iod.

Tác dụng với sán trưởng thành, sán non (6 – 10 tuần), giun tròn hút máu, dòi da, sán dây và *Dicrocoelium.*

Phạm vi điều trị giống như Rafoxanid, po hoặc Sc.

Liều lượng: Cừu, bò: 10mg/kg thể trọng, po; 5mg/kg thể trọng, Sc.

c) Các Benzimidazol

Phổ chống ký sinh trùng rộng. Có các thuốc đáng chú ý: Albendazol, Oxfendazol, Luxabendazol, Netobimin.

Tác dụng với mức độ khác nhau đến sán lá.

Triclobendazol chỉ tác dụng với sán trưởng thành, không tác dụng với các loại khác. Albendazol tác dụng tốt với *Fasciola hepatica* ở cừu, bò. Tác dụng kém với sán non và ấu trùng. Tác dụng cũng tốt với *Dicrocoelium* dạng trưởng thành, sán lá dạ cỏ (non) gặp ở ruột non.

Ứng dụng: bệnh sán lá gan mãn tính hoặc bệnh hỗn hợp với *Dicrocoelium.*

Liều lượng: Cừu: 7,5mg/kg thể trọng, po.
Bò: 10mg/kg thể trọng, po.

Bệnh sán lá dạ cỏ ở ruột non (Paramphistomosis) cấp tính: 15 – 20mg/kg thể trọng, po.

– ***Triclobendazol***

Là dẫn xuất Sulfid, giống như Albendazol và Fenbendazol

Khác với các Benzimidazol khác, là không có tác dụng chống giun tròn; nhưng ngược lại, tác dụng tốt với sán lá (Fasciolocid) ở các giai đoạn phát triển trong cơ thể. Ở cừu dùng liều 10mg/kg thể trọng; ở bò 12mg/kg thể trọng đã diệt 90 – 100% sán (từ 1 ngày trở lên) cả dạng di hành trong nhu mô gan, cả dạng trưởng thành ký sinh trong ống mật.

Không có tác dụng với sán lá tuyến tuỵ và sán lá dạ cỏ.

Trong cơ thể, Triclobendazol oxy hoá thành Sulfonid rồi thành Sulfon và thải trừ qua mật. Thuốc dung nạp tốt ở loài nhai lại. Liều gấp 15 – 20 lần liều điều

trị cũng không độc. Không có tác dụng gây quái thai. Không dùng cho gia súc tiết sữa.

Liều lượng: Cừu: 10mg/kg thể trọng, po.
Bò: 12mg/kg thể trọng, po.

6.2.3. Thuốc chống sán dây

Ở trâu, bò Việt Nam, có sán dây *Moniezia expensa*, *Moniezia benedinis*; có ấu sán (gạo bò) *Cysticercus bovis* – là ấu sán của sán dây *Taenia saginata* ký sinh ở người.

Ở lợn đáng chú ý nhất là ấu sán (lợn gạo) *Cysticercus cellulosae* – là ấu sán của sán dây *Taenia solium* ký sinh ở người.

Gà có *Raillietina* sp.

Chó và mèo có *Echinococcus granulosus, Dipilidium canium* và một số loài *Taenia* sp.

Ở cừu có các loài *Moniezia* sp.

Việc dùng thuốc điều trị các bệnh sán dây, từ thời cổ đã có những dược liệu có tác dụng tốt được áp dụng như: hạt cau, hạt bí ngô, vỏ rễ lựu,...

Ngày nay, các thuốc mới (tân dược) có tác dụng tốt và có nhiều chủng, loại, nhất là thuốc chống các loài *Taenia*. Khó trị là *Dipylidium*. Khó trị hơn cả là *Echinococcus*. Ở chó, mèo, lợn,... các loài *Echinococcus*, nhất là *Echinococcus granulosus* có thể lây nhiễm rất nặng cho con người.

Đã có những thuốc điều trị *Echinococcus* cho người đạt hiệu quả 100%.

Điều kiện cơ bản để đảm bảo điều trị sán dây bằng thuốc có hiệu quả là: thuốc sử dụng phải loại thải được cả các đốt thân và đốt đầu của sán. Nếu đốt đầu vẫn còn sót lại, chỉ một thời gian ngắn, nó sản sinh các đốt thân thành con sán hoàn chỉnh mới. Các thuốc quan trọng nhóm này gồm:

- Các dẫn xuất Isoquinolin và Benzazepin.
- Các Salicilanilid.
- Các Phenol thế.
- Các muối Bunamidin.
- Các Benzimidazol.

a) Các dẫn xuất Isoquinolin và Benzazepin

Cho đến nay, các thuốc nhóm này là những thuốc có hiệu quả nhất, ít độc nhất dùng chống sán dây.

Thuốc có tác dụng với sán dây ký sinh ở nhiều loài động vật có vú, nhất là chó và mèo. Tác dụng cả với *Echinococcus granulosus*.

Khi tăng liều lượng thuốc, sẽ tác dụng cả với những ấu sán trong các ký chủ trung gian (nhưng với ấu sán *E.granulosus* có tác dụng kém).

Các thuốc nhóm Isoquinolin có Praziquantel. Thuốc cũng tác dụng tốt với sán máng mạch máu ở người dân các vùng nhiệt đới. Thuốc cũng tác dụng với sán lá tuyến tuỵ. Không tác dụng với sán lá gan.

Nhóm Benzazepin có Epsiprantel, tác dụng với sán dây tương tự Praziquantel; nhưng với sán lá thì không. Đây là thuốc sử dụng đảm bảo nhất.

➢ **Praziquantel**

Là dẫn xuất của Pirazino – Iso quinolin.

– *Cơ chế tác dụng:*

Tác dụng chống sán nhanh. Thuốc làm co thắt ngay lập tức các cơ của sán, tiếp đó là liệt và chết. Thuốc còn làm tổn thương lớp vỏ bọc của sán. Thuốc đặc biệt tốt với sán trưởng thành, cũng tác dụng tốt với các ấu trùng. Tác dụng với sán lá nhưng không tác dụng với *Faciola hepatica*. Không tác dụng với giun tròn. Các nghiên cứu ở trường ĐHNN Hà Nội (Nguyễn Văn Thọ, 2006) đã chứng minh Praziquantel có tác dụng tốt với sán lá ruột lợn *Fasciolopsis buski*.

– *Dược động học:*

Hấp thu tốt, nhanh ở ruột. Từ máu lại thông qua niêm mạc ruột đổ trở lại ống ruột. Thuốc nằm ẩn trong các tuyến Lieberkun. Niêm mạc ruột và các chất tiết ở ruột bao bọc lấy đầu con sán, tẩm thuốc lên đầu sán, như vậy tốt hơn những thuốc tác dụng theo hướng lumen (khoang), tức là thuốc ở trong lòng ống ruột.

Điều này giải thích vì sao thuốc lại đặc biệt tốt với *E.granulosus*. Thuốc phân bố đồng đều ở tất cả các tổ chức khí quan, thuốc vượt qua hàng rào máu – não. Do phân bố rộng khắp như vậy nên ở các khí quan như não, cơ, gan,... thuốc cũng có tác dụng với các *Metacestoda* di hành ở đó.

Các dạng phân huỷ của thuốc, được thải qua nước tiểu.

– *Tác dụng phụ:* Thuốc ít độc. Ở chó dùng liều gấp 40 lần liều điều trị cũng chỉ gây nôn là dấu hiệu nặng nhất. Sử dụng được cho gia súc có chửa.

– *Ứng dụng thực tế:* Dùng cho uống hoặc tiêm để điều trị các loại sán dây (Cestodosis) và các ấu sán dây (Metacestodosis).

Khi bị nhiễm cả sán dây và giun tròn, ta phối hợp thuốc này với Pirantel hoặc với một trong số các thuốc nhóm Benzimidazol.

– *Liều lượng:* Chó, mèo: 5mg/kg thể trọng, po; hoặc Sc; hoặc im.

➢ **Espirantel**

Tác dụng rất tốt chống sán dây, đặc biệt sán dây ở các loài ăn thịt và cừu.

Ở chó, liều gấp 90 lần liều điều trị cũng không gây độc.

Liều lượng: Chó: 5,5mg/kg thể trọng, po.
Mèo 2,25mg/kg thể trọng, po.

b) Các Salicilanilid

➢ **Niclosamid (Diclor – Nitro – Salicilanilid)**

– *Cơ chế tác dụng:* Cũng như các thuốc khác trong nhóm, Niclosamid ức chế quá trình Phosphoryl hoá trong cơ thể sán.

– *Phạm vi tác dụng:* Tác dụng tốt với các loài *Taenia* và *Dipyliium*. Tác dụng kém hơn với *Echinococcus*.

Khi nhiễm *E.granulois*, nhanh nhất là 4 tuần sau, điều trị sẽ có kết quả. Điều trị sớm hơn không có kết quả vì niêm mạc ngăn cản sự tiếp xúc trực tiếp giữa sán và thuốc do tác dụng kích thích trực tiếp của *Echinococcus* non, Murcosa của ruột được sản sinh ra và thực hiện sự ngăn cản trên.

Niclosamid tác dụng điều trị tốt với sán dây *Monisea* (Moniesiosis) ở cừu và sán *Bothricocephalus* ở cá chép.

Ngoài ra, thuốc cũng điều trị tốt bệnh sán dây ở gà (Raillietina và Hymenolepsis) ở động vật thí nghiệm (chuột bạch) *Hymenolepsis nana*.

– *Dược động học:* Hấp thu kém ở ruột. Phần đã hấp thu cũng nhanh phân huỷ, thải trừ nhanh.

– *Tác dụng phụ:* Phạm vi điều trị rộng. Ở bò và cừu liều gấp 40 lần liều điều trị cũng không độc, nhưng ở chó với liều gấp 3 lần đã gây thoái hoá gan và suy thận.

– *Ứng dụng:* Với động vật ăn thịt dùng dạng bột hoặc dạng viên nén, với loài nhai lại dùng dạng chà sát (drench), với cá dùng dạng hạt (cốm). Khi cần có thể phối hợp với Benzimidazol.

– *Liều lượng:*

Chó, mèo: 250mg/kg thể trọng, po.

Cừu, gia cầm: 100 – 250mg/kg thể trọng, po.

Cá chép: 200mg/kg thể trọng, po (ngày đầu); 100mg/kg thể trọng, po (ngày thứ 2).

Chú ý: Trước khi điều trị 12 giờ, cho gia súc nghỉ ngơi.

c) Các Phenol thế

Trong số các Phenol thế, Nitroskanat có phổ tác dụng rộng với sán dây và giun tròn ở chó. Không dùng cho mèo.

➢ **Nitroskanat**

– *Tác dụng*: Tẩy trừ sán dây *Taenia* và *Dipylidium* ở chó có kết quả rất tốt. Với *Echinococcus* phải dùng liều gấp đôi và sau 2 ngày phải cho thuốc nhắc lại một lần nữa. Thuốc cũng tác dụng với giun tròn.

– *Dược động học*: Khi dạ dày rỗng (đói), thuốc vận chuyển qua ống tiêu hoá sẽ nhanh, làm giảm tác dụng chống sán. Do đó luôn luôn phải cho thuốc cùng với thức ăn. Khi dạ dày đầy thức ăn (ăn no quá) làm con vật nôn, như vậy cũng không tốt.

– *Tác dụng phụ*: Dùng cho chó rất đảm bảo. Liều cao 40 lần liều điều trị cũng không sao. Chó chửa hoặc nuôi con không được sử dụng, không dùng cho mèo.

– *Liều lượng:* 50mg/kg thể trọng, po. Nếu điều trị *E.granulosus* phải cho liều gấp đôi, sau 48 giờ, cho thuốc nhắc lại lần 2.

d) Các muối Bunamidin

Từ các hợp chất Bunamidin, chỉ sử dụng trong điều trị loại muối acid hoặc Hydroxy – Naftoat.

Dùng điều trị sán dây ở các loài ăn thịt.

➢ **Bunamidin**

Là dẫn xuất Naftamidin, điều trị đặc hiệu tốt với các *Taenia* và *Dipylidium*. Nhưng với các *Echinococcus* thì không phải mọi loài đều tốt.

– *Tác dụng:* Diệt sán, ức chế sự tiếp nhận Glucose của sán. Tác dụng ít với đốt đầu của sán vì nó được lớp niêm mạc bao phủ bảo vệ. Phạm vi điều trị hẹp, gây nôn và ỉa chảy.

– *Liều lượng:* Chó, mèo: 50 – 100mg/kg thể trọng, po.

Với *E.granulosus*, sau 2 ngày cho thuốc nhắc lại.

e) Các Benzimidazol

Có những thuốc trong nhóm này có tác dụng chống sán dây tốt (bên cạnh tác dụng chống giun tròn, một số sán lá).

Trong đó có: Fenbendazol, Mebendazol, Oxfendazol, Albendazol và Febantel. Tác dụng rõ hơn với các loài *Moniesia* ở dê, cừu,...

Ở động vật ăn thịt, thuốc tác dụng kém với *Echinococcus* và *Dipylidium*. Để chống các *Taenia*, dùng Fenbendazol và Mebendazol. Phải cho thuốc nhiều ngày (5 ngày, mỗi ngày 20 – 50mg/kg thể trọng).

Một số Benzimidazol cũng có tác dụng diệt *Metacestoda*. Mebendazol 50mg/kg thể trọng/ngày, dùng liên tục 14 ngày.

Với *T.ovis* và *T.hydatigena* ở cừu, với *E.granulosus* ở cừu và ở lợn, thuốc cũng có tác dụng nhưng không cao.

6.3. Thuốc chống ngoại ký sinh trùng (Ectoparaziticum)

Trên thế giới có khoảng một triệu loài động vật chân đốt khác nhau. Trong đó có khoảng 50000 loài sống ký sinh trên các loài động vật có xương sống. Chúng sống ký sinh chủ yếu trên bề mặt da, trong da hoặc trên lông của động vật nuôi. Ở Việt Nam, có một số loài đã được nghiên cứu tương đối đầy đủ đời sống sinh học của chúng. Nhiều loài thì chưa. Ký sinh trên gia súc gia cầm, có các loài quan trọng là: ve, bét, ruồi, mòng, mò, mạt, rận, chấy, ghẻ. Trên ong mật có *Varoa*, *Tropilaelaps*,...

Các loài ngoại ký sinh trùng hút máu, lấy chất dinh dưỡng của vật nuôi; làm vật nuôi ngứa ngáy không yên tĩnh; là vectơ truyền bệnh; làm giảm phẩm chất lông, da dùng trong công nghiệp và đời sống; truyền các loại ký sinh trùng đường máu,...

Thuốc chống ngoại ký sinh trùng có thể có tác dụng diệt chết ký sinh trùng, làm thay đổi phương thức sống, tác động lên hệ hô hấp, tiêu hoá,... của ký sinh trùng.

Phương pháp sử dụng có thể cho uống, tiêm, chà sát, phun sương,... tuỳ loại thuốc, tuỳ loài vật nuôi.

Có thuốc tác dụng trực tiếp lên cơ thể ký sinh trùng – độc tiếp xúc, có thứ thấm vào máu, vào dịch nội ngoại tế bào vật chủ; khi ký sinh trùng hút máu của vật chủ sẽ nhận thuốc và chết. Có thuốc dùng dạng xông khói (chống ngoại ký sinh trùng ở ong mật) hoặc dạng bột siêu mịn làm bịt lấp lỗ thở của ký sinh trùng (chống *Varoa*, *Tropilaelaps* ở ong mật). Có thuốc chỉ có tác dụng xua đuổi ký sinh trùng. (Do bị xua đuổi, ký sinh trùng không bám vào cơ thể lấy thức ăn từ vật chủ, sau 3 – 6 giờ sẽ chết đói). Thuốc chống ngoại ký sinh trùng chia ra: thuốc chủ yếu chống ký sinh trùng trưởng thành, thuốc chủ yếu chống ấu trùng, thành trùng,...

6.3.1. Thuốc chống ngoại ký sinh trùng trưởng thành

Có các nhóm:

- Các Este Phospho hữu cơ.
- Các Carbamat.
- Cac Piretrin và Piretroid.
- Các Formamidin.
- Các Macrolid và Salicilanilid.
- Các thuốc khác.

a) Các Este Phospho hữu cơ

Trước đây dùng rất nhiều, đặc biệt những năm của thập kỷ 70, 80 của thế kỷ trước. Do độc tính cao, do ảnh hưởng đến môi trường sản xuất nên hiện nay đã giảm nhiều.

Thường dùng các dạng Phosphat, Phosphonat và Thiophosphat (xem thêm sách Độc chất học thú y).

– *Cơ chế tác dụng và tác dụng dược lý:* Ức chế enzim Cholinesterase (còn gọi Acetil – Cholin – Esterase), do đó Acetylcholin tích đọng lại trong cơ thể côn trùng ký sinh trùng gây co thắt cơ và toàn bộ cơ thể. Côn trùng chết nhanh chóng.

Thuốc gây độc tiếp xúc với ký sinh trùng.

Thuốc cũng tác dụng với nhiều loại nội ký sinh trùng (giun, sán).

Thuốc bị phân huỷ trong cơ thể ký sinh trùng (cũng như ở vật chủ). Phần lớn sau khi phân huỷ, thuốc giảm hoặc mất tác dụng. Có một số ngược lại, tác dụng (độc tính) lại tăng.

Ví dụ: Paration → Paraoxon; Malation → Malaoxon.

Các Este Phospho hữu cơ và các sản phẩm phân giải của nó không tích lũy lâu trong cơ thể vật chủ và trong môi trường, cũng không tạo nên dây chuyền dinh dưỡng độc hại.

– *Tác dụng phụ:*

Có độc tính cao với vật chủ và người.

Không phối hợp sử dụng với các thuốc cường phó giao cảm vì làm tăng độc tính.

– *Ứng dụng:*

Diệt các ký sinh trùng trưởng thành (côn trùng, chấy rận).

Để diệt ngoại ký sinh trùng thú y, dùng thuốc ở dạng cục bộ (xoa, tắm, xịt), thậm chí cũng dùng cho toàn thân (uống, pour on, spot on).

Một số thuốc dùng dạng vòng đeo cổ (Diclorfos) để diệt ve, rận.

Một số khác (Azametifos, Propetamfos) dùng tẩm vào những giá mang (kiểu như que hương, dây phơi,...) để diệt ruồi.

Ở nhiều nước vẫn được phép sử dụng: Diazinon, Diclorfos, Fention, Fosmet và Triclorfos để diệt ruồi, tốt nhất là Azametifos và Propetamfos.

➢ **Diazinon**

Diazinon tan ít trong nước, dung dịch nhiều bọt hơi, là dẫn xuất của Thiophosphoric acid. Độc trung bình với loài máu nóng.

Liều lượng: Dung dịch 0,05 – 0,1% để tắm, bôi hoặc chà sát lên da.

Diệt rận, ve, bét, bọ chét,... ở ngựa, loài nhai lại, lợn, chó và thỏ.

Không dùng cho mèo.

➢ **Diclorvos (DDVP)**

Là Diclordimetyl – Vinyl – Phosphat. Dung dịch có mùi hơi khó chịu. Độc mạnh với loài máu nóng. Liều độc gây chết tương đối thấp.

Đã hạn chế sử dụng ở nhiều nước. Tuy nhiên vẫn dùng để diệt các loài côn trùng ký sinh, rận, chấy bằng những vòng đeo cổ, hoặc dùng diệt ruồi ở dạng phun xịt.

➢ **Fention**

Thuốc ở dạng Thiophosphat.

Tác dụng toàn thân, không tan trong nước. Độc trung bình với loài máu nóng. Thuốc hấp thu tốt qua da.

Liều lượng: Chó, mèo dùng 10 – 15mg/kg thể trọng, spot on, điều trị côn trùng ký sinh, dùng điều trị dòi da bò, dòi đuôi cừu: 7,5mg/kg thể trọng, pour on.

➢ **Foxym**

Thuốc ở dạng dung dịch. Thuộc nhóm Thiophosphat. Ít độc với loài máu nóng.

Liều lượng: Điều trị ghẻ, ve, bọ chét ở ngựa, bò, lợn, chó, thỏ; dùng dung dịch 0,05% chà sát, bôi.

Dùng cho cừu: dung dịch 0,025 – 0,05% để tắm.

Cho lợn: 30mg/kg thể trọng, pour on. Ở các trại lợn dùng thuốc này, số lượng ruồi muỗi cũng sẽ giảm đi rất nhiều.

➢ **Triclorfon**

Tinh thể, tan tốt trong nước và Lipid.

– *Danh pháp: Triclordimetyl – Oxyetyl – Phosphat.* Loại đi một phân tử HCl sẽ được DDVP.

– *Liều lượng:* Chống dòi da bò (ấu trùng *Hypoderma*): 30 – 40mg/kg thể trọng, pour on.

Ở ngựa: Chống dòi dạ dày *Gasterophilus*, 75mg/kg thể trọng, po.

b) Các Carbamat

Đặc điểm: Là những dẫn xuất Este của acid Carbamic, phần lớn ở dạng tinh thể, không màu, một số ở dạng lỏng. Tan nhiều hay ít trong nước tuỳ loại. Tác dụng độc tiếp xúc.

Thuốc cũng độc với các loài nhuyễn thể (Molluscicid). Cơ chế tác dụng là: ức chế enzim Cholinesterase. Thời gian tác dụng ngắn. Độc với loài máu nóng. Vài chục năm trở lại đây ít dùng hơn cho điều trị ngoại ký sinh trùng thú y vì lý do độc hại với vật nuôi và môi trường (nhưng trong bảo vệ thực vật lại có nhiều chất được sử dụng).

Ngày nay ở nhiều nước vẫn dùng hai thuốc: Carbaril và Propoxur làm vòng đeo cổ diệt ve, bét. Hoặc dùng dạng Sampool (xà phòng tắm trị ký sinh trùng) dạng bột hoặc dạng xịt (Spray).

Một số thuốc cụ thể:

➢ **Carbaril**

– *Danh pháp: Naftil – Metyl – Carbamat.*

Tan kém trong nước. Tương đối ít độc với loài máu nóng. Trong cơ thể dễ bị phân huỷ.

– *Liều lượng:* Điều trị ve, bét, rận, ghẻ; dùng dung dịch 0,1% để tắm hoặc vòng đeo cổ.

➢ **Propoxur**

– *Danh pháp: Isopropyoxyfenil – Metylcarbamat.*

Độc trung bình với loài máu nóng.

– *Liều lượng:* Điều trị ve, bét, rận, ghẻ, dùng dung dịch 0,1% để tắm, hoặc dạng bột để rắc, dạng xịt. Có thể phối hợp với Piretroid (Flumetrin) để chế tác vòng đeo cổ. Loại vòng đeo cho chó, hoạt chất sẽ giải phòng từ từ và bảo đảm hiệu quả diệt ve, bét tới 7 tháng.

c) Các Pietrin và Pietroid

Pietrin là thuốc độc tiếp xúc. Tác dụng độc rất mạnh với cơ và thần kinh của các động vật chân đốt. Ít độc với loài máu nóng.

Chia làm 2 nhóm chính: Các Pietrin thiên nhiên và các Pietrin tổng hợp (các Pietrin tổng hợp còn được gọi là các Pietroid).

➢ **Các Pietrin thiên nhiên**

Được chiết xuất từ các loài *Chrysanthemum* khác nhau. Dễ tan trong dầu (Pietrin và các Cinerineste). Dễ bị ánh sáng phân huỷ làm mất tác dụng. Tác dụng diệt côn trùng nhanh, nhưng cũng duy trì tác dụng ấy trong thời gian ngắn. Người ta có thể kéo dài tác dụng và nâng cao hiệu lực điều trị bằng cách phối hợp với Piretroid – Butoxyd.

Bị ánh sáng phân huỷ, do đó điều kiện để đảm bảo hiệu quả tác dụng cao là phải dùng thuốc liên tục một cách hợp lý. Chủ yếu dùng phối hợp với các Piretroid ở dạng bột mịn để diệt ve, rận muỗi và ruồi.

➢ **Các Piretroid**

Thuốc ổn định hơn các Pietrin thiên nhiên rất nhiều. Tác dụng diệt côn trùng (Iserticid) nhanh và duy trì lâu hơn Pietrin. Có tác dụng xua đuổi với nhiều loài ký sinh trùng. Dùng diệt các loài ruồi và có thể sử dụng từ xa.

Diệt ấu trùng (Larvicid) không tốt, không dùng điều trị các loài dòi da *Hypodemartosis* hoặc *Otrosis.*

Sử dụng dạng bột, xoa, bôi, tắm, pour on hoặc spot on.

Ít độc với loài máu nóng. Mèo và một số loài khác mẫn cảm hơn.

Một số chất như Deltametrin gây chảy nước bọt, run cơ, cá biệt co giật, rất độc với cá.

Trong Thú y có các thuốc thường dùng: Permetrin, Deltametrin, Transmix.

Liều lượng: Permetrin 0,1 – 0,2%.

Deltametrin dùng dung dịch 0,0025 – 0,005%.

Tetrametrin và Transmix phối hợp tỷ lệ 1 : 10, chế dung dịch 0,0125 – 0,025% phun cho bò, lợn, gia cầm; tắm cho cừu, chó và mèo (với mèo không dùng Deltametrin tắm hoặc bôi).

d) Các Formamidin

Trong nhóm này, Amitraz được dùng nhiều nhất để diệt ngoại ký sinh trùng là ve (Demodex) và *Varoa*, bọ chét.

➢ **Amitraz**

Là dẫn xuất Triazapentadien, tan kém trong nước. Dung dịch nước ổn định trong pH kiềm. Hấp thu tốt qua da và phân huỷ nhanh trong các tổ chức, thành acid Amino – Metyl – Benzoic. Tương đối ít độc với động vật máu nóng.

Sử dụng điều trị rận, ve, mạt bằng cách bôi, tắm hoặc bơm xịt (phun). Để điều trị bệnh do *Varoa* (Varroosis) ở ong mật, dùng phương pháp xông khói.

Dùng cho loài nhai lại, lợn và chó. Không dùng cho ngựa.

Liều lượng:

Loài nhai lại, lợn, chó: 0,025 – 0,05% dung dịch tắm, bôi hoặc phun xịt.

Ong bị Varroosis: 15mg/thùng ong, dạng xông khói. Hiện nay ở Việt Nam, thuốc đã có dấu hiệu bị kháng bởi *Varoa.*

e) Các Macrolid và Salicilanilid

Trong nhóm Macrolid có Avermectin và Milbemicin. Bên cạnh tác dụng trị giun tròn còn có tác dụng tốt trị ngoại ký sinh trùng chích hút trưởng thành (Endectocid). Tác dụng toàn thân, nên các ngoại ký sinh trùng hút máu hoặc hút các dịch tổ chức (dòi da, ấu trùng) đều bị giết.

Cơ chế tác dụng, dược động học, độc lực,... đã giới thiệu ở phần chống giun, sán.

Trong nhóm Salicilanilid có Closantel. Bên cạnh tác dụng chống sán lá và các loại giun tròn hút máu, còn diệt các loại ấu trùng, dòi da.

Cơ chế tác dụng, dược động học, dược lực học,... (xem phần Thuốc chống giun, sán).

f) Các thuốc khác

– Các thuốc nhóm Carbuahydro chứa Clo như DDT, Hexaclor – Ciclohexan (HCH), các hợp chất chứa lưu huỳnh,... cũng có tác dụng tốt chống các ngoại ký sinh trùng. Nhưng đã bị cấm sử dụng ở nhiều nước vì lý do vệ sinh môi trường sống và sức khỏe của con người,...

– Các thuốc có nguồn gốc thảo mộc ở Việt Nam có tác dụng diệt ve, bét, bọ chét, ghẻ, rận, chấy,... cũng rất nhiều. Đó là những thuốc truyền thống cổ truyền. Những cây có tác dụng mạnh và được sử dụng rộng là:

+ Cây giuốc cá: Diệt ve, dùng nước ngâm và chiết 5 – 10%.

+ Hạt cây củ đậu, hạt na, diệt các loài chân đốt ngoại ký sinh rất tốt. Đem các hạt trên dã nhỏ, ngâm với rượu 40 độ, chiết lấy dịch, bỏ bã. Pha loãng 2 – 3%, dùng tắm chải, phun xịt lên da, những nơi có nhiều ký sinh trùng cư trú.

+ Lá xoan, lá na, lá lim,... cũng có tác dụng tốt chống ghẻ.

+ Lá đào, hạt đào, lá cây vòi voi,... diệt dòi da. Lá bọ mắm cũng có tác dụng tốt với dòi vết thương.

6.3.2. Các chất ức chế sự phát triển trên các dạng tiền trưởng thành của ruồi, mòng (trứng, ấu trùng, thành trùng,...)

Bên cạnh các dược liệu truyền thống, ngày nay dùng nhiều dạng thuốc mới có tác dụng rất tốt để diệt các dạng phát triển khác nhau, để phân huỷ các hormon biến thái (Hormonanalog) và hormon lột xác (Kitininhibitor).

a) Các chất ngăn trở hormon biến thái (Juvenil hormonanalog)

Đây là các chất có tác dụng làm ngừng quá trình biến thái, chuyển hoá giai đoạn của ký sinh trùng (tiền trưởng thành) bằng cách làm giảm rõ rệt các hormon tự nhiên tham gia trong các giai đoạn biến thái (Juvenil hormon) làm cho chúng ngừng phát triển hoặc biến dạng hoặc chết.

Juvenil hormonanalog, là các chất tổng hợp hoá học, giống hoàn toàn như hormon tự nhiên. Nó tác dụng lên nhiều giai đoạn phát triển như: giai đoạn trứng, giai đoạn ấu trùng, giai đoạn nhộng,...

Thuốc cũng tác động lên cả những con côn trùng cái.

Thuốc không diệt được ký sinh trùng trưởng thành. Do đó thường phối hợp với các thuốc khác (có tác dụng diệt ký sinh trùng trưởng thành) để tăng hiệu quả điều trị.

Thuốc ít ảnh hưởng xấu đến động vật máu nóng và môi trường.

Đó là các thuốc:

➢ **Metopren**

Dạng dung dịch dầu, màu vàng nhạt. Ở các nước, trước đây dùng chủ yếu ở những đàn bò chăn thả tự nhiên để làm giảm số lượng trong quần thể ruồi trên đồng cỏ, bằng cách cho uống hoặc trộn vào thức ăn.

Hiện nay dùng dạng phun, xịt hoặc vòng đeo cổ để chống các loại mòng ở các loài ăn thịt.

Liều lượng: Bò: 0,02 – 0,03mg/kg thể trọng/ngày, po.

➢ **Fenoxykarb**

Là loại Juvenil hormonanalog dùng phổ biến, có nguồn gốc từ Carbamat.

Dùng phối hợp vơi Pirethoid hoặc với Phospho hữu cơ. Ở dạng phun, trị bọ chét chó, mèo; trị mò, mạt.

➢ **Piriproxyfen**

Diệt trứng và ấu trùng tốt hơn các thuốc trên, chủ yếu để diệt bọ chét, dạng bột xoa.

b) Các chất chống lột xác (Kitininhibitor)

Vỏ Kitin là lớp áo đặc biệt rất quan trọng đối với ký sinh trùng. Thuốc có tác dụng ức chế sự tạo thành Kitin ở đây. Làm cho ký sinh trùng không lột xác được và chết, hoặc không có khả năng phát triển nữa. Thuốc cũng có tác dụng diệt trứng vì lớp vỏ ngoài của trứng cũng có Kitin (cũng bị ức chế). Không độc với loài máu nóng. Thuốc Diflubenzuron và Lufenuron được rất nhiều nước sử dụng, ở Việt Nam hiện chưa dùng trong thú y.

➢ **Lufenoron**

Tác dụng toàn thân. Hoà tan tốt trong Lipoid.

Cho uống, thuốc hấp thu tốt. Thuốc tích lũy trong các mô mỡ và thải trừ dần dần trở thành dạng tự do. Dùng trị các côn trùng ký sinh trên da chó, mèo. Các ve cái hút máu có thuốc (phân ly ra từ tổ chức mỡ, thành dạng tự do), Lufenoron ức chế sự phát triển của trứng ấu trùng, nhưng không diệt được con trưởng thành. Một lần dùng thuốc, tác dụng tốt trong 1 tháng.

Liều lượng: Chó: 10mg/kg thể trọng, po, mỗi tháng một lần.
Mèo: 30mg/kg thể trọng, po, mỗi tháng một lần.

6.3.3. Ứng dụng thực tế thuốc nam chống ngoại ký sinh trùng thú y ở Việt Nam

Theo Phạm Khắc Hiếu, Bùi Thị Tho, có các bài thuốc nam đã được nghiên cứu và cho kết quả tốt

a) Điều trị ghẻ

Ở Việt Nam, ta hay gặp ghẻ ở lợn do *Sarcoptes scabiei* (còn gọi là ghẻ ngầm vì nó đào thành rãnh sâu ở lớp dưới biểu bì). Ghẻ có ở trâu, bò, nghé, ngựa, chó, dê, cừu. Chúng sống bằng dịch lâm ba và dịch tế bào vật chủ.

Lưu huỳnh nghiền nhỏ, mịn. Hoà vào mỡ lợn tỷ lệ 1 – 2% bôi lên cơ thể con vật bị ghẻ (vùng da bị ghẻ).

b) Điều trị ve

Dây Giuốc cá dã nhỏ, hoà với nước ấm tỷ lệ 10 – 20%, ngâm trong 60 – 90 phút, lọc lấy phần dịch, phun, tắm cho gia súc có ve, bọ chét.

c) Điều trị rận

Hạt na, hạt cây củ đậu dã nhuyễn, hoà với nước ấm hoặc rượu trắng (40 độ) theo tỷ lệ 10 – 20%, lọc bỏ bã, lấy dịch trong, phun lên cơ thể gia súc có rận. Rận chết, trứng rận sẽ ung. Đề phòng độc cho người sử dụng.

6.4. Sự kháng thuốc của ký sinh trùng

Vấn đề kháng thuốc của ký sinh trùng ở Việt Nam, chưa có những công trình nghiên cứu toàn diện và sâu sắc. Tuy nhiên qua hoạt động lâm sàng, nhiều địa phương cũng đã có một số nhận xét ban đầu.

Ở các nước, mặc dù đã có những báo cáo khá sâu sắc, nhưng vấn đề cơ chế kháng thuốc, các giải pháp phát hiện sớm và phòng, chống vẫn là điều cần bàn.

6.4.1. Khái niệm chung

– Sự kháng thuốc của ký sinh trùng là sự giảm đi về mặt di truyền mức độ mẫn cảm của quần thể ký sinh trùng với tác động của thuốc chống ký sinh trùng.

– Sự kháng thuốc của ký sinh trùng cũng như của vi khuẩn, nguyên sinh động vật,... là điều tự nhiên không thể không xảy ra. Đang và sẽ có sự quan tâm nhiều hơn ở nhiều quốc gia.

– Sự kháng thuốc của giun, sán ký sinh xảy ra chậm hơn rất nhiều so với các đơn bào ký sinh.

– Sự kháng thuốc của ký sinh trùng ở các vùng nhiệt đới ẩm diễn ra rộng hơn, nhanh và nhiều hơn so với các vùng ôn đới và hàn đới.

6.4.2. Nguyên nhân

– Do dùng thuốc không đúng nguyên tắc, không đúng chỉ định. Đặc biệt là dùng thuốc điều trị ở liều thấp hơn liều tác dụng (do đánh giá sai khối lượng con vật mà định ra liều lượng không chính xác hoặc do cố ý giảm liều để giảm chi phí).

– Do sử dụng lâu dài một loại thuốc (ở một trang trại hay một địa phương), không có sự chuyển đổi thích hợp; hoặc chuyển đổi với những thuốc có cùng nguồn gốc.

– Một số kỹ thuật chăn nuôi đã tạo cơ hội thuận lợi cho kháng thuốc như: chỉ dùng thuốc mà không áp dụng các biện pháp vệ sinh tổng hợp, nhập đàn những gia súc mới không được kiểm dịch, đồng cỏ chăn thả lẫn lộn các loài vật khác nhau (*ví dụ:* chăn thả chung cả dê, cừu, trâu, bò và các loài khác,...).

6.4.3. Giải pháp hạn chế kháng thuốc

Áp dụng các kỹ thuật truyền thống và hiện đại để phát hiện sớm hiện tượng kháng thuốc, làm cơ sở xây dựng các chiến lược phòng ngừa kháng thuốc thích ứng cho từng địa phương, cho từng loại ký sinh trùng (Đây là việc khó và tốn kém).

Áp dụng các giải pháp kỹ thuật mới trong chăn nuôi để phòng bệnh (*ví dụ:* chỉ cho lợn ăn thức ăn chế biến công nghiệp, không ăn thức ăn xanh, sẽ loại trừ được bệnh sán lá ruột); áp dụng nghiêm ngặt các biện pháp vệ sinh thú y môi trường sống, môi trường sản xuất,...

Đứng trên góc độ dược lý học, ta cần phải:

– Sử dụng thuốc có hiệu lực, đúng liều lượng, đúng phương pháp.

– Định kỳ thay đổi chủng loại thuốc thích hợp, đúng đối tượng.

– Nên phối hợp 2 loại thuốc khác nhau có cùng mục đích điều trị và có cùng đặc điểm dược động học, có thời gian tồn dư tương đương nhau để tăng hiệu quả điều trị và hạn chế kháng thuốc.

Chương 2
THUỐC TÁC DỤNG LÊN HỆ THẦN KINH

– Hệ thần kinh có vai trò cực kỳ to lớn: bao quát và chỉ đạo thống nhất toàn bộ hoạt động cơ thể. Các vai trò này rất phức tạp.

Thuốc tác dụng đến hệ thần kinh cũng vì thế, không đơn giản. Thông thường, chia thuốc tác dụng lên hệ thần kinh thành các nhóm lớn:

+ Thuốc kích thích hoặc thuốc ức chế hệ thần kinh thực vật.

+ Thuốc kích thích hoặc thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương.

+ Thuốc tác dụng lên thần kinh ngoại biên.

– Ta biết sự dẫn truyền các kích thích thần kinh từ Nơron này sang Nơron khác là nhờ các chất hoá học trung gian (HHTG – Transmitter). Những chất này được tổng hợp trong các Nơron thần kinh, rồi tích trữ trong các bóng đặc biệt ở phần tận cùng Nơron. Khi có xung động kích thích thần kinh truyền đến, các bóng này giải phóng chất HHTG, xuyên qua màng, đổ vào các kẽ Cinap, kết hợp với các Receptor. Do kết hợp này, hoặc làm thay đổi đột ngột tính thấm ion (Ionpermeability) trên màng, tạo nên hiện tượng khử cực (*Ví dụ:* Receptor cholinerg, hệ N Receptor α – aderenerg); hoặc làm giảm thiểu sự phân cực trên màng. (*Ví dụ:* Receptor GABA; Receptor cholinerg hệ M ở tim); hoặc tạo nên sự thay đổi chuyển hoá ngoài màng (*Ví dụ:* hàm lượng AMP vòng tăng lên khi kích thích các Receptor β – Adrenerg. Sau khi thể hiện vai trò của mình, chất HHTG sẽ rời khỏi đích tác dụng tái hấp thu trở lại Nơron (Re – uptake) và (hoặc) bị phân huỷ. Có điều quan trọng là: các Receptor gắn với chất HHTG không chỉ ở trên màng sau Cinap; mà còn cả trên phần tận cùng Nơron, tức là trên màng tiền Cinap. Các Receptor này có vai trò tự ức chế mình (ức chế sự giải phóng tiếp tục chất HHTG, trong cơ chế điều hoà ngược) hoặc tham gia hỗ trợ sự liên kết của các chất điều hoà chuyển vận khác (Modulator).

Có thể tóm tắt một cách đơn giản quá trình dẫn truyền trong hệ thống TKTƯ như sau: một chất HHTG có thể khử cực màng thần kinh ở Nơron sau; như vậy, thế hiệu hoạt động tiếp tục lan toả làm cho Nơron sau hưng phấn. Ngược lại, chất HHTG ức chế được giải phóng từ một Nơron khác, có thể tác dụng đến Nơron sau nó làm giảm khử cực và ức chế dẫn truyền kích thích.

Tất nhiên, chất HHTG ở mặt tiền Cinap, theo cơ chế ngược Feedback, cũng có thể tự ngăn cản sự giải phóng bản thân chúng.

Các Nơron được liên kết với nhau trên phương thức chọn lọc và có phản ứng đặc hiệu một cách chặt chẽ. Ta bảo các Nơron "đàm thoại" với nhau, sự "đàm thoại" này diễn ra rất phức tạp.

Mọi bước diễn biến của quá trình dẫn truyền thần kinh đều có thể điều chỉnh (làm thay đổi) bằng các chất hoá học, bằng thuốc.

– Các khả năng tác động của thuốc:

Gắn với các chất HHTG; phân huỷ enzim, ức chế tái tạo HHTG, kích thích hoặc phong toả thế hiệu hoạt động, ngăn trở hoặc tăng cường giải phóng HHTG, làm tăng tác dụng của HHTG đối kháng, ngăn trở quá trình sinh hoá học của sự hình thành liên kết HHTG – Receptor,... .

1. THUỐC TÁC DỤNG ĐẾN HỆ THẦN KINH THỰC VẬT (TKTV)

Nhiệm vụ của hệ TKTV là điều hoà hệ thống thần kinh dịch thể. HTKTV gồm hệ thần kinh giao cảm và hệ thần kinh phó giao cảm (đối giao cảm). Các khí quan, nội tạng đều chịu sự chi phối của cả 2 hệ này. Tác dụng của chúng có tính tự động và đối lập nhau, không lệ thuộc vào ý muốn. Xuất phát từ những trung tâm chỉ huy ở Hpothalamus, ở hệ thống Limbicus, các sợi thần kinh thực vật sẽ đi đến các tạng, mạch máu và hệ thống cơ trơn.

Khi kích thích hệ giao cảm, làm tăng hoạt động cơ thể, giải phóng năng lượng, đóng vai trò quan trọng trong các phản ứng báo động

Khi hệ phó giao cảm bị kích thích, hệ quả ngược lại với giao cảm, giảm giải phóng năng lượng, tăng hoạt động của hệ tiêu hoá, tích đọng các chất thải trừ (phân, nước tiểu).

Trong các hạch (giao cảm và phó giao cảm), trên tận cùng của sợi thần kinh phó giao cảm tiết ra Acetylcholin (Ach). Ta gọi là hệ Cholinergic. Trong phần tận cùng của sợi giao cảm tiết ra Simpatin (chủ yếu là NorAdrenalin và một phần nhỏ Adrenalin phối trộn với nhau). Được gọi là hệ Adrenergic.

Ach có ở hệ TKTV, còn có ở tận cùng sợi thần kinh vận động và trong các Cinap hệ Cholinergic ở thần kinh trung ương.

– Ta phân biệt các Receptor hệ Cholinergic thành 2 loại:

+ Các Recepror Cholinergic M (tận cùng thần kinh phó giao cảm và trong một số Nơron thần kinh trung ương). Trên các Receptor này, cả Muscarin, cả Ach đều thể hiện phản ứng giống nhau, và Atropin có thể huỷ tác dụng của Ach.

+ Các Receptor Cholinergic N (bản vận động cơ, trong hạch TKTV cũng gặp cả trong hệ TKTƯ.

Tác dụng của Ach trên các Receptor N của tận cùng thần kinh vận động có thể bị ức chế bởi Curare hoặc các thuốc tương tự.

– Với hệ thần kinh giao cảm, có rất nhiều loại Receptor: gọi chung là Adrenoceptor, có α_1, α_2, β_1, β_2 và mới nhất phát hiện cả loại β_3.

Sự kích thích của các Receptor α sẽ gây hưng phấn; còn các Receptor β dẫn đến tác dụng ức chế.

Có ngoại lệ: do tác dụng kích thích Receptor α, cơ ruột nhão ra, kích thích β_1 sẽ tăng hoạt động cơ trơn và nhịp tim.

Sự phân bố các loại Receptor khác nhau trong các tổ chức không giống nhau. Trong tim có β_1, trong phế quản có β_2. Trong mạch máu có cả α và β; nhưng sự phân bố của chúng lại khác: Trong mạch máu cơ vân và mạch vành (corona) có đặc biệt nhiều Receptor β; ngược lại, mạch máu thận, khu vực nội tạng, da, số lượng Receptor α lại nhiều hơn.

Ái lực của NorAdrenalin và Adrenalin với các Receptor là khác nhau. NorAdrenalin kích thích các Receptor α mạnh hơn các β; thậm chí tác dụng với

Receptor β_2. Còn ngược lại Adrenalin, tác dụng chủ vận Receptor – β lại trội hơn. Các chất tổng hợp và các chất HHTG thiên nhiên, có ái lực với Receptor khác nhau. Người ta phải sản xuất ra các thuốc là chất chủ vận hoặc chất đối kháng chọn lọc trên các vị trí của Receptor. *Ví dụ:* Xylarin, Detomidin là chất chủ vận của α_2.

Các thuốc tác dụng lên TKTV được sử dụng trong lâm sàng, chủ yếu là các thuốc tác dụng ở ngoại biên như:

+ Các thuốc kích thích hoặc ức chế hạch thực vật.
+ Các thuốc kích thích hoặc ức chế phó giao cảm.
+ Các thuốc kích thích hoặc ức chế giao cảm.

Trong Thú y, các thuốc tác dụng với hệ giao cảm, được ứng dụng nhiều.

1.1. Các thuốc kích thích hệ phó giao cảm (PGC) (Parasympathicomime tica)

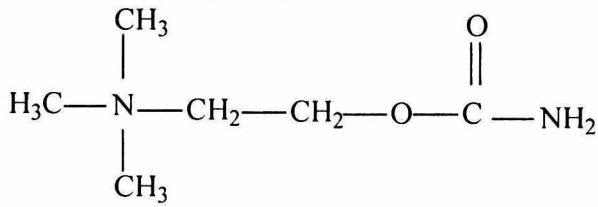
Các thuốc kích thích hệ PGC là những thuốc hoặc tác dụng trực tiếp kích thích chọn lọc lên tận cùng dây thần kinh PGC như Muscarin, Pilocarpin, Arecolin; hoặc tác dụng gián tiếp, tăng cường tác dụng của Ach do ức chế enzim Acetycholinesterase là enzim phân huỷ Ach.

➢ **Acetylcholin**

Là sản phẩm kết hợp giữa acid Acetic và Cholin. Cholin được tổng hợp ở gan, sau đó được đưa vào các nơtron thích hợp, rồi enzim Cholinacetilase xúc tác phản ứng Acetyl hoá giữa Cholin và Coenzim A để tạo thành Acetylcholin. Các enzim Cholinesterase thực hiện việc phân giải Ach. Quá trình phân huỷ diễn ra rất nhanh.

Có 2 loại enzim Cholinesterase là: Acetyl – Cholin – Esterase (còn gọi Cholinesterase thật). Cholinesterase thật có trong tổ chức thần kinh, gan, phổi, hồng cầu. Trong huyết tương có Cholinesterase giả.

Có thể ức chế Cholinesterase thật bằng cách tiêm liều cao Ach.



Trên công thức cấu tạo của Ach, có 2 vị trí để gắn với Receptor: Ammonium mang điện dương sẽ gắn với trung tâm Anion bằng liên kết ion; còn nguyên tử Carbon ở nhóm Carbonyl gắn với gốc Hydroxyl ở vị trí nối Este (trung tâm Este) của Receptor.

Trong quá trình này, sự thể hiện của Ach được hình thành tuỳ theo tính chất của Receptor: Receptor M hay Receptor N, dẫn đến tác dụng này là của Receptor M còn tác dụng kia là của Receptor N. Các tác dụng của Ach được thể hiện ra khi gắn với các Receptor M tương tự như khi ta kích thích thần kinh phó giao cảm; đó là: co đồng tử, nhãn áp giảm, ho, nhu động dạ dày – ruột tăng, co thắt cơ trơn của túi mật, bàng quang, âm đạo và tử cung tăng, tim đập chậm, tâm thu yếu, huyết áp giảm. Có 2 ý nghĩa liên quan đến tác dụng của Ach.

– Một là: Ach có tác dụng co thắt cơ trơn, và làm cơ tim bị "mê". Cơ trơn co thắt liên quan với sự phân cực (depolarinzacio) trên màng trước của Cinap; còn cơ

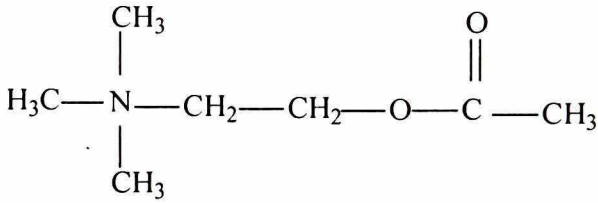
tim bị "mê" là do hiện tượng đa phân cực (hiperpolarizacio), là kết quả của sự tăng cường chọn lọc khuếch tán của ion K^+ trên màng.

– Hai là: các Receptor M của mạch máu nằm ở trên phần nội mô và trên các yếu tố không phải cơ trơn của mạch máu.

Sự kích thích các Receptor loại M của nội mô đưa tới sự tạo thành NO (Nitrogen Monocid). Kết quả nghiên cứu gần đây nhất, người ta đã chứng minh được vai trò vận chuyển của NO. Do tính 2 mặt trong sự liên kết với Receptor và do thời gian tác dụng rất ngắn nên không thể ứng dụng Ach như một thuốc cường phó giao cảm. Người ta sử dụng Carbacholin (Enterotonin) và các dẫn xuất của nó để làm tăng nhu động và phân tiết của dạ dày – ruột, gây nôn cho lợn, tăng co bóp tử cung trong giai đoạn không có chửa.

Các thuốc cường phó giao cảm khác, chỉ dùng khi cần làm co đồng tử, làm giảm nhãn áp đã bị tăng cao.

➢ **Carbacholum (Enterotonin)**



Cấu tạo hoá học rất giống Ach. Muối Chlohydrat là tinh thể màu trắng; dễ tan trong nước và cồn.

Có tác dụng kích thích trực tiếp.

Không bị Acetylcholinesterase phân huỷ. Do đó so với Ach, tác dụng kéo dài hơn, mạnh hơn rất nhiều.

Gắn cả với Receptor N; nhưng phải ở liều lượng cao. Để co thắt cơ vân cũng phải liều cao.

Là thuốc thường dùng cho ngựa để tống các chất chứa trong dạ dày – ruột khi bị táo bón. Muốn tăng tác dụng thải trừ này, trước khi dùng Enterotonin, nên phối hợp dùng thuốc tẩy muối để làm mềm phân.

Khi những con ngựa có các triệu chứng không yên (do đau bụng nặng), phải làm cho hậu môn chúng không đóng chặt rồi mới dùng thuốc.

Với bò, dùng thuốc này để hỗ trợ tăng nhu động dạ cỏ, với lợn để gây nôn. Với chó, mèo (tiểu gia súc) dùng thuốc phải thận trọng.

Sau đẻ, giúp tử cung co về vị trí cũ nhanh chóng.

Dùng dung dịch 3% nhỏ mắt chữa nhãn áp cao (Glocom). Tác dụng lâu hơn Pilocarpin.

iv tác dụng nhanh và mạnh nên chỉ áp dụng Sc. Tác dụng phụ: chảy rãi. Ngựa chảy nhiều mồ hôi, nhịp tim giảm, huyết áp giảm.

Khi quá liều, ta dùng chất đối kháng là Atropin.

Liều lượng: Ngựa, bò: 2 – 4μg/kg thể trọng, Sc.

Lợn (gây nôn): 40μg/kg thể trọng, Sc.

Tuỳ yêu cầu, khi cần, sau 30 – 40 phút, tiêm nhắc lại. Với bò, khi thụt để tăng co bóp tử cung, dùng 1/5 liều lượng trên.

➢ **Pilocarpin (Pilocarpinium chloratum)**

Là Alcaloid của lá cây *Pilocarpus jaborandi, P.microphylus*. Đã tổng hợp hoá học. Chỉ tác dụng lên hệ M.

Dung dịch 1% gây co đồng tử (Miosis), duy trì 6 – 8 giờ, giảm nhãn áp nên dùng điều trị Glocom.

– *Tác dụng phụ:* Gây đau cục bộ nơi tiêm, đặc biệt ở mèo.

– *Liều lượng:* Dung dịch 1 – 2%, dùng nhỏ mắt, ngày 3 – 4 lần.

Đối kháng với Atropin, nhưng khi ngộ độc Atropin thì không có tác dụng giải độc, vì chỉ thể hiện tác dụng ở ngoại biên.

➢ **Arecolin (Arecolininum bromatum)**

Là Alcaloid của hạt cau. Tác dụng lên hệ M. Và cũng tác dụng yếu hơn lên cả hệ N.

Được dùng để điều trị một số bệnh giun, sán như sán dây với liều 2mg/kg thể trọng.

➢ **Fizostigmin (Eserin, Physostigminium Salicylicum)**

Là Alcaloid của *Physostigma venenosum*.

Ức chế có hồi phục enzim Acetylcholinesterase. Do đó làm tăng cường và duy trì tác dụng của Ach nội sinh, trên các tế bào nhận cảm. Bên cạnh tác dụng lên PGC, còn làm tăng cường tác dụng của Ach với Receptor hệ N. Thuốc vượt qua hàng rào máu – não, lúc đầu gây kích thích, sau đó ức chế hệ thống thần kinh trung ương. Làm thuốc chữa Glocom, dạng dung dịch nhỏ mắt 0,25 – 0,5%, ngày 3 – 4 lần. Dùng thuốc kéo dài, gây quen thuốc. Atropin là thuốc đối kháng.

➢ **Neostigmin**

Là thuốc tổng hợp. Tác dụng mạnh hơn Fizostigmin. Ức chế hồi phục Cholinesterase; do đó làm tăng nồng độ Ach trong các Cinap. Bên cạnh đó, cũng kích thích trực tiếp các Receptor Cholinergic. Vì thế, có thể giải thích vì sao thuốc được ứng dụng làm tăng co rút cơ vân.

Không vượt qua được hàng rào máu – não; do đó không có tác dụng trên hệ thần kinh trung ương.

Dùng phối hợp với Atropin (0,04mg/kg thể trọng) để hạn chế bớt tác dụng nặng nề của phó giao cảm (nôn, ỉa chảy, loạn nhịp tim).

Tiêm iv trong vòng 2 phút xuất hiện tác dụng và kéo dài đến 30 phút.

Liều lượng:

Ngựa, bò, cừu, lợn: 25 – 50μg/kg thể trọng, iv.

Chó, mèo: 50 – 100μg/kg thể trọng, iv. Luôn dùng chung với Atropin.

Khi cần, sau 5 phút tiêm nhắc lại.

➢ **Các Este Phospho hữu cơ**

Ức chế không hồi phục Cholinesterase.

Không sử dụng như là một thuốc kích thích PGC. Dùng chống một số loại ký sinh trùng thú y.

1.2. Các thuốc ức chế hệ phó giao cảm (Parasympathicolytica)

Là các thuốc đối kháng cạnh tranh (Competitiv Antagonism) với Ach trên các Receptor hệ Cholinergic M (Receptor M). Tác dụng dược lý trên hệ M là chính:

Giảm phân tiết của các tuyến ngoại tiết, dãn phế quản, ức chế nhu động ống tiêu hoá và thải nước tiểu, dãn đồng tử, tim đập nhanh do áp lực lên Vagus.

Tác dụng của các thuốc này lên tim phụ thuộc vào tình trạng hoạt động của hệ giao cảm. Tác dụng lên TKTƯ lại phụ thuộc vào cấu trúc hoá học của mỗi loại thuốc (nhiều, ít hoặc không có tác dụng).

Các thuốc ức chế PGC, có nhiều chất có nhân Tropan trong cấu tạo hoá học.

Từ nhân Tropan, có các gốc Piperidin và Pirrolidin gắn vào. Các thuốc tổng hợp cũng có cấu trúc cơ bản này, gọi chung là Tropein.

➢ **Atropin (D – L – hiosciamin, Atropinium sulfuricum)**

– Nguồn gốc và đặc điểm hoá học:

Là Alcaloid chiết xuất từ lá, rễ của các cây *Atropa belladona, Hyoscyamus niger, Datura stranmonium.*

Có 2 dạng: dạng D – hiosciamin và dạng L – hiosciamin.

Dạng D tác dụng ức chế PGC yếu hơn dạng L. Nhưng với TKTƯ thì cả 2 dạng tác dụng như nhau.

Ta gọi dạng hỗn hợp cả D và L – hiosciamin là Atropin. Trong điều trị, sử dụng dạng muối Sulfats Atropin tan tốt trong nước.

– Tác dụng dược lý:

Trong phạm vi liều điều trị, chỉ ức chế tác dụng của Ach trên tận cùng của thần kinh phó giao cảm. Là thuốc ức chế PGC có chọn lọc.

Một số cơ quan thể hiện tác dụng dược lý của Atropin; tuỳ thuộc vào các áp lực PGC hoặc giao cảm mạnh, yếu như thế nào trên các cơ quan đó. Atropin ức chế các xung động Cholinergic. Trạng thái ưu năng của hệ Adrenergic cũng ảnh hưởng đến sự hình thành tác dụng cuối cùng. Trên tim là một ví dụ: liều thấp, do kích thích thần kinh X nên tim đập chậm; với liều cao, do tranh chấp với hệ M trên tim, nên làm tim đập nhanh. Tim thỏ không có thần kinh PGC đến nên không chịu tác dụng của Atropin.

Sự mẫn cảm của các Receptor hệ M với Atropin không đều nhau. Điều này, cũng tuỳ thuộc vào liều lượng của Atropin. Các khí quan đáp ứng lại với Atropin, giảm dần theo trình tự: Giảm phân tiết tuyến nước bọt và tuyến mồ hôi, dãn cơ trơn phế quản, dãn đồng tử, nhịp tim đập nhanh, giảm nhu động ruột, giải trừ co thắt hạ vị, đường dẫn mật, co thắt cơ trơn đường tiết niệu. Khi đạt gần tới liều độc mới ảnh hưởng đến phân tiết của dạ dày. Với gia súc khỏe, Atropin có ảnh hưởng ít đến huyết áp nhưng phải ở liều cao.

– Dược động học:

Atropin hấp thu tốt ở đường tiêu hoá. Dễ dàng vượt qua các hàng rào sinh học để vào sữa, nhau thai và thai. Thải trừ theo nước tiểu, phần lớn ở dạng đã biến đổi; chỉ có một lượng nhỏ không biến đổi.

Các loài ăn cỏ ít mẫn cảm với Atropin hơn so với loài ăn thịt. Thỏ phân huỷ Atropin rất nhanh nên nó đề kháng mạnh với Atropin (ở người, liều lượng 2mg/kg thể trọng đã gây tử vong; với thỏ, liều 1500mg/kg thể trọng vẫn không việc gì).

– Chỉ định điều trị:

Atropin được dùng khá rộng rãi để giải trừ co thắt cơ trơn, giảm nhu động ruột. Thường phối hợp với Papaverin, Diphenixylat,...

Do loại trừ tiết nước bọt, giảm tác động có hại của thuốc mê đối với tim; nên được dùng làm thuốc tiền mê. Dùng điều trị các bệnh phổi mãn tính ở ngựa, để giải trừ co thắt phế quản, giúp làm dãn phế quản. Nhưng tác dụng này chỉ duy trì trong một thời gian ngắn (1 – 3 giờ). Chúng ta không thể không tính đến tác dụng phụ của Atropin khi dùng thuốc kéo dài. Người ta cũng dùng Atropin để chẩn đoán, làm sáng tỏ nguyên nhân loạn nhịp tim.

Làm thuốc giải độc khi dùng quá liều các thuốc nhóm Carbamat và Este Phospho. Khi dùng Atropin quá liều sẽ xuất hiện các rối loạn hệ TKTƯ như: rối loạn tri giác, các triệu chứng kích thích, co giật, liệt hô hấp. Rất khó xử lý điều trị các dấu hiệu ngộ độc này. Đôi trường hợp có kết quả khi dùng Fizostigmin, các thuốc tê. Điều trị Glocom (nhãn áp cao), sừng hoá kết mạc mắt.

– *Tác dụng phụ:*

Tim đập nhanh, ứ đọng phân trong ruột và nước tiểu trong bàng quang, dãn đồng tử, sợ ánh sáng.

– *Liều lượng:*

Tuỳ theo mục đích của chỉ định điều trị, liều lượng thuốc được sử dụng như sau:

+ Thuốc tiền mê, giảm triệu chứng co thắt đường ruột ở ngựa, bò: 30 – 60μg/kg thể trọng, Sc; cừu: 60 – 80μg/kg thể trọng, Sc; chó, mèo: 30 – 100μg/kg thể trọng, Sc hoặc po.

+ Làm thuốc đối kháng: 0,25 – 1mg/kg thể trọng, Sc. Khi điều trị ngộ độc nặng, dùng dung dịch 2% với liều lượng bằng 1/3 liều trên, tiêm iv.

+ Điều trị loạn nhịp tim (đồng thời cả khi dùng chẩn đoán): 10 – 20μg/kg thể trọng, im; hoặc 30 – 40μg/kg thể trọng, Sc, po.

+ Để làm giãn đồng tử: dùng dung dịch 1% nhỏ mắt, tác dụng kéo dài nhiều ngày.

➢ **Scopolamin (D –, L – hioscin, Scopolaminium bromatum)**

– *Nguồn gốc:*

D – và L – hioscin là dẫn xuất Epoxy của Atropin. Nó cũng là một Alcaloid của một số cây thuộc họ cà (Solanacea), ta gọi dạng đồng phân tả truyền (quay trái) là Scopolamin. Từ những giống nhau về cấu trúc mà tác dụng ngoại biên của nó cũng tương tự như Atropin đã đề cập ở trên.

Đồng tử dãn mạnh hơn; nhưng thời gian duy trì lại ngắn hơn. Tác dụng lên hệ TKTƯ khác với Atropin. Liều điều trị hoặc liều thấp hơn, có tác dụng trấn tĩnh nhẹ, giảm hoạt lực vận động. Liều cao hơn đều gây các triệu chứng kích thích ở chó, mèo và ngựa. (Trên người, thuốc tăng cường tác dụng của Morphin, mê sâu hơn; nhưng lại làm tăng nguy hiểm bởi làm ức chế trung tâm hô hấp). Với gia súc, tác dụng hiệp đồng giữa Scopolamin và Morphin không có.

– *Ứng dụng:*

Giảm nôn có nguồn gốc trung tâm; giảm phân tiết của các tuyến ngoại tiết (10 – 20μg/kg thể trọng, Sc), làm thuốc dãn đồng tử. Không có tác dụng trong bệnh Glocom.

➢ **Homatropin (Homatropinium bromatum)**

Là thuốc tổng hợp từ Tropin và acid Manduloic.

Tác dụng ức chế PGC yếu hơn Atropin nhưng tác dụng ở TKTƯ thì như nhau. Chỉ dùng trong nhãn khoa Thú y. Thuốc nhỏ mắt 0,5 – 2%. Thời gian đồng tử dãn ngắn hơn Atropin.

➢ **Metylhomatropin (Metylhomatropinium bromatum)**

Cũng như Metylatropin, Metylscopolamin, thuốc Metylhomatropin không xâm nhập được vào TKTƯ; nhưng với ngoại biên, tác dụng ức chế PGC lại mạnh hơn các thuốc đồng loại.

Trong các dẫn xuất, Homatropinmetylbromid được sử dụng nhiều nhất chống lại sự phân tiết (các tuyến ngoại tiết) quá nhiều; giải trừ co thắt phế quản co thắt cơ trơn. Nếu phối hợp với Atropin, tác dụng tốt hơn.

1.3. Thuốc kích thích hệ giao cảm (Sympathicomimetica)

Có Adrenalin, NorAdrenalin và các chất có tác dụng giống như chúng.

Thuốc tác dụng kích thích hậu hạch giao cảm (cường giao cảm), chia làm 2 loại:

– Loại tác động trực tiếp trên các Adrenoceptor ở sau Cinap.

Có các thuốc: Adrenalin, NorAdrenalin, Isoproterenol, Phenylephrin.

– Loại tác động gián tiếp: tăng giải phóng các chất HHTG hệ Adrenergic từ các bản tận cùng của TK giao cảm.

Có các chất Ephedrin, Amphetamin, Phenyl – Etyl – Amin. Trong loại tác động này, ta đã biết khá rõ về quá trình sinh tổng hợp, tích trữ, phân huỷ của NorAdrenalin (NA).

NA được tạo thành từ Dopamin, trong các bóng đặc biệt ở tận cùng thần kinh Noradrenergic và tích trữ trong các bóng đó. Bên cạnh đó, các "kho" chứa NA cũng có cả trong bào tương. Khi có các kích thích đến, làm thay đổi thế hiệu hoạt động, NA được giải phóng ra từ các bóng đặc biệt. (Lúc này các NA ở trong "kho bào tương" không được giải phóng) đổ vào khe Cinap. Và gắn vào các Adrenoreceptor.

Từ khe Cinap, một bộ phận đáng kể NA lại quay trở lại Nơron, một phần nhỏ bị COMT (enzim Catechol – Oxy – Metyltransferase) phân huỷ. Phần NA được vận chuyển tích cực trở lại Nơron thần kinh đi vào các "bóng đặc biệt", bị MAO (Monoaminooxydase) phân huỷ trong các ty thể (Mitocondrium).

Để tăng dòng NA đổ vào khe Cinap, có thể có mấy cách:

– Làm đầy NA trong các bóng bằng cách ức chế MAO.

– Có thể ức chế cơ chế ngược (Feedback). *Ví dụ:* dùng Cocain.

– Làm tăng dòng NA giải phóng ra từ "kho bào tương". *Ví dụ:* dùng Efedrin, Tiramin là những dẫn xuất của Monooxy – Fenyl – Etyl – Amin.

Có những thuốc, cùng một lúc có thể tác dụng lên nhiều cơ chế nói trên.

Kích thích Adenoceptor sẽ tạo nên sự tiếp nối (contact), nồng độ Ca^{2+} ở ngoài tế bào tăng lên. Sự hoạt hoá các Receptor α_1 dẫn đến sự mở các kênh trên màng, chọn lọc với ion Na^+, Ca^{2+}. Như vậy đã loại trừ các yếu tố cản trở kênh Canxi. Với các Receptor β: nồng độ AMP vòng tăng lên đã đưa tới sự giải phóng ion Canxi ngoài tế bào.

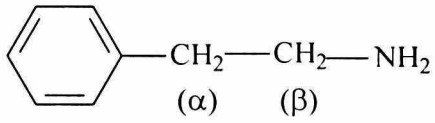
Nồng độ AMP vòng cũng có thể nâng cao, nếu chúng ta ức chế enzim Phosphodiesterase (enzim này tham gia phân huỷ AMP vòng). Nghĩa là việc ức chế

enzim Phosphodiesterase (bằng các Metyl – Xanthyl) đã làm tăng tác dụng chủ vận β.

Khi kích thích β – Adrenoreceptor sẽ làm thể hiện co thắt cơ trơn. Sự khử cực ở màng sẽ giảm. Thế hiệu tĩnh (nghỉ) không thay đổi. Lúc này sự tái thu hồi Ca^{2+} tăng lên trong các lưới bào tương. Do đó sự liên kết bởi cơ chế điện tử yếu đi, co cơ giảm hoặc ngừng.

Tương quan giữa cấu trúc và tác dụng:

Các thuốc kích thích giao cảm có liên quan nhiều với nhau về cấu trúc hoá học. Chúng có vòng Benzen và gắn với nhóm Amin bởi một mạch thẳng có 2 nguyên tử Carbon.



β – Phenyl – Etyl Amin

Sự thay thế các nhóm Hydroxyl tạo nên sự suy giảm tác dụng chủ vận hoặc tạo nên các phân tử có tác dụng đối kháng.

Tại Carbon vị trí β ở nhánh bên, thay thế (*ví dụ:* nhóm Hydroxyl) sẽ làm yếu các tác dụng ở trung tâm (TKTƯ), Metyl hoá Carbon vị trí α sẽ được hợp chất chống lại MAO, Alkyl hoá nhóm Amin sẽ ảnh hưởng đến tỷ lệ tác dụng giữa chủ vận α – và β –.

– *Dược lực học*: (các tác dụng thể hiện đến các loại Receptor) và dược động học (tốc độ, hấp thu, thải trừ), tuỳ thuộc vào việc sử dụng các chất kích thích giao cảm.

Các thuốc ảnh hưởng đến tuần hoàn, hô hấp, vận động tử cung; thậm chí các thuốc trấn tĩnh, các thuốc tăng trọng (tăng trưởng) có khá nhiều thuốc có tác dụng chủ vận Adrenergic. Trên cơ sở cấu trúc của chúng, chia ra các nhóm sau:

+ Các Catecholamin (Adrenalin, NorAdrenalin, Isoproterenol, Dobutamin).

+ Các dẫn xuất Fenyl – Alkyl – Amin (Efedrin, Simpetamin, Simpropamin, Amfetamin, Phenylephrin, Clenbuterol, Salbutamol.

+ Các chất cường giao cảm khác về cấu trúc (Naphazolin, Oxymetazolin).

+ Các chất chủ vận Receptor β.

➢ **Adrenalin (Epinephrinum)**

– *Đặc điểm:*

Adrenalin là bột tinh thể màu trắng xám được chiết ra từ tuyến thượng thận động vật (vùng tuỷ) hoặc tổng hợp hoá học. Tan ít trong nước. Nhưng muối Chlohydrat lại tan tốt. Dung dịch Adrenalin bị ánh sáng, nhiệt độ, môi trường kiềm, không khí, làm phân huỷ. Quá trình phân huỷ làm biến màu dung dịch, từ không màu sang màu hồng, rồi màu nâu. Khi đã đổi màu, thuốc không còn tác dụng.

– *Tác dụng dược lý:*

Kích thích cả Receptor α, cả Receptor β:

+ Với mạch máu ngoại biên, tuỳ theo tính trội của từng loại Receptor mà có tác dụng dãn mạch hay co mạch. Làm co mạch mạnh nhất ở ruột, lách, thận và mao mạch, da (Receptor α). Với cơ, liều nhỏ có tác dụng dãn mạch; liều cao do

Receptor α bị kích thích, lấn át Receptor β nên vẫn gây dãn mạch. Nghĩa là, Adrenalin luôn có tác dụng làm dãn mạch cơ vân. Mạch ở gan, tim, não bị dãn. Khi cơ vân làm việc (vận động, lao động chân tay) Adrenalin được giải phóng (ít) chỉ đủ làm thay đổi sự phân bố máu, (cho dù lượng máu dự trữ có được huy động đưa vào vòng tuần hoàn) không làm tăng huyết áp.

Liều cao hơn (1 – 3μg/kg thể trọng, iv) làm tăng huyết áp.

+ Kích thích cơ tim (giống như tác dụng của Isoproterenol và NA), làm tăng sự hình thành và truyền dẫn các kích thích ở các hạch thần kinh tự động của tim, tăng co bóp cơ tim, tăng đáng kể nhu cầu oxy và tiêu hao năng lượng của tim. Đây chính là tác dụng có hại đến tim khi bị suy tim. Khi tim ngừng đập, có thể cấp cứu bằng 1 liều thích hợp.

+ Làm dãn phế quản: là thuốc có tác dụng tốt trong trường hợp nguy hiểm đến tính mạng do dị ứng và suy sụp tim mạch có dấu hiệu co thắt phế quản nặng.

+ Tăng phân huỷ Glycogen, nâng cao mỡ máu, Glucose máu do Adrenalin và các Catecolamin làm tăng AMP vòng.

+ Các tác dụng khác: ức chế co thắt cơ ruột; nhưng lại làm tăng, co thắt cơ đóng hạ vị, đóng bàng quang. Phân tiết các tuyến giảm nhưng lại làm tăng tiết nước bọt (giàu Mucin, nghèo enzim). Đồng tử dãn. Ít thấm vào hệ TKTƯ, nên trong thú y ở liều điều trị, không có tác dụng với hệ TKTƯ.

Cho uống, không có tác dụng. Tiêm dưới da, Adrenalin hấp thu kém và vì vậy tác dụng phụ có hại cũng ít xảy ra.

Khi cần cấp cứu gấp, tiêm tĩnh mạch, iv, dung dịch loãng 100μg/ml.

Phân huỷ nhanh ở gan: giáng hoá bởi phản ứng Metyl hoá và oxy hoá, sau đó thực hiện phản ứng liên hợp với acid Sulfuric và Glucuronic.

Thải qua nước tiểu các sản phẩm đã chuyển hoá.

– Tác dụng phụ:

Loạn nhịp tim, ngựa toát mồ hôi, các thuốc mê chứa Halogen làm tăng tác dụng loạn nhịp tim của Adrenalin.

– Ứng dụng:

Trong thú y, chỉ dùng cấp cứu khi truỵ tim mạch, khi tim ngừng đập. Dùng để kéo dài tác dụng gây tê cục bộ của thuốc tê.

– Liều lượng:

0,5 – 10μg/kg thể trọng, iv. Pha trong dung dịch 0,01%. Trường hợp chó và mèo bị ngừng tim, tiêm thẳng vào cơ tim 2 – 5μg/kg thể trọng.

Kéo dài tác dụng thuốc tê: trộn chung Adrenalin vào dung dịch thuốc tê với nồng độ 0,001%.

➢ **NorAdrenalin (Levarterenol, Norepinephrinium Hydrogentartaricum)**

– Đặc điểm:

Muối Tartrat NorAdrenalin là bột trắng, tan tốt trong nước. Dung dịch dễ bị phân huỷ bởi ánh sáng.

– Tác dụng dược lý:

Nhiều điểm giống với Adrenalin; nhưng cũng nhiều mặt khác nhau rất rõ. Kích thích mạnh các Receptor α, yếu với β. Do đó nâng cao rõ rệt huyết áp, nhịp tim; nhưng không làm tăng khi có phản xạ Vagus. Có thể sử dụng để điều trị suy sụp tuần hoàn ngoại biên (Collapsus). Dùng dung dịch Dextrose 5% để pha NA

(4μg/ml). Liều lượng 0,1 – 0,2μg/kg thể trọng/phút (truyền chậm) cho đến khi huyết áp hồi phục.

➢ **Isoproterenol (isoprenalin)**

– Đặc điểm:

Là thuốc tổng hợp hoá học, ưu tiên trên Receptor β. Muối Chlohydrat tan tốt trong nước.

– Tác dụng dược lý:

Là chất chủ vận chọn lọc trên Receptor β. Làm dãn cơ trơn, giảm co thắt mạch quản nên đưa tới giảm áp. Tác dụng lên thần kinh tự động tim. Sử dụng khi co thắt phế quản cấp, loạn nhịp tim, co thắt mạch máu. Cho uống hấp thu không chắc chắn.

Không sử dụng khi bị rung tâm thất, khi nghẽn nhĩ thất (AV block) do dùng quá liều Glycosid cường tim.

– Liều lượng:

Chó: Tuỳ theo thể trọng, dùng từ 5 – 10mg, po, ngày dùng 3 – 4 lần, hoặc truyền tĩnh mạch 10μg/kg thể trọng/phút cho đến khi thấy tác dụng thể hiện rõ.

➢ **Simpetamin (Oxedrinum)**

– Đặc điểm:

Là dẫn xuất Fenyl – Alkyl – Amin tổng hợp. Ít hơn Adrenalin 1 nhóm Hydroxyl trong cấu tạo hoá học. Sử dụng các muối Borat hoặc Chlohydrat dễ tan trong nước trong điều trị. Dung dịch không bị ánh sáng phân huỷ và có thể hấp khử trùng.

– Tác dụng dược lý:

Yếu hơn Adrenalin 50 – 100 lần; nhưng tác dụng co mạch kéo dài hơn, ít ảnh hưởng đến nhu cầu tiêu thụ oxy của cơ tim. Khác với các Catecotamin là không có tác dụng gây loạn nhịp. Hấp thu không hoàn toàn ở đường tiêu hoá.

– Ứng dụng và liều lượng:

Điều trị truỵ tim mạch có nguồn gốc ngoại biên, giúp tăng tác dụng của các thuốc cường tim.

Ngựa, bò: dùng 2mg/kg thể trọng; chó: 5 – 10mg/kg thể trọng, po, đôi khi có thể tiêm Sc.

➢ **Dobutamin**

Là dẫn xuất của Dopamin. Là chất chủ vận chọn lọc với Receptor β_1. Tác dụng trước hết là làm tăng sự lan toả dẫn truyền thần kinh tim. Dùng điều trị bệnh cơ tim, sốc, loạn nhịp tim.

Liều lượng: Chó 2 – 5μg/kg thể trọng/phút. Truyền chậm tĩnh mạch.

➢ **Ephedrin (Ephedrinium chloratum)**

– Nguồn gốc và đặc điểm:

Là Alcaloid của cây ma hoàng *Ephedra equisertina*. Nay đã tổng hợp được.

Là thuốc cường giao cảm với tác dụng trực tiếp và gián tiếp (giải phóng Catecholamin và ức chế MAO). Là một Pressoramin có tác dụng yếu hơn Adrenalin. Với hệ thần kinh trung ương, tác dụng kích thích mạnh hơn Simpropamin; yếu hơn Amphetamin. Làm tăng huyết áp nhưng tăng dần dần (do mạch quản thận tái hấp thu) có tăng công suất làm việc cho tim.

Hấp thu tốt ở dạ dày, ruột. Thải trừ chủ yếu qua thận ở dạng không biến đổi.

– Ứng dụng:

Ứng dụng số 1 là dùng dung dịch 1% để làm giảm phân tiết ở niêm mạc mũi (tác dụng co mạch tại chỗ).

Do có tác dụng làm dãn phế quản nên được phối hợp với các thuốc giảm ho và các thuốc dãn phế quản khác; như với Theophyllin để chữa ho, chữa viêm xoang dị ứng. Điều trị huyết áp thấp (hypotonia); nhưng không dùng điều trị truỵ tim mạch thể nặng (vì tác dụng chậm). Dùng dung dịch 4 – 6% làm dãn đồng tử trong nhãn khoa thú y. Dùng thuốc nhắc lại nhiều lần, gây loạn nhịp tim.

– Tác dụng phụ:

Tim đập nhanh (tachycardia), chán ăn, mẫn cảm tăng, ít dùng trong thú y.

➢ **Amphetamin**

Cũng là dẫn xuất từ Fenyl – Etylamin, tương tự Ephedrin. Tác dụng trước tiên là kích thích hệ TKTƯ. Không sử dụng trong thú y.

➢ **Clenbuterol**

Là chất chủ vận chọn lọc của Receptor β_2. Tác dụng kéo dài, làm dãn ưu tiên trên phế quản (tốt hơn Isoproterenol) nhưng tác dụng với tim yếu hơn, giải trừ co thắt phế quản do dị ứng và do nhiễm khuẩn. Có thể cho uống.

Một số chất chủ vận β_2 khác như Terbutalin, po, Salbutamol (chỉ truyền iv) cũng làm thuốc dãn phế quản.

Isoxuprin giải trừ co thắt tử cung.

Cần nhấn mạnh ở đây là các chất (thuốc) chủ vận Receptor β_2 dùng với liều cao có tác dụng tăng trọng vật nuôi, chủ yếu là tăng thịt nạc. Thời gian gần đây đã được các nhà chăn nuôi Trung Quốc và tiếp đó là Việt Nam sử dụng để kích thích tăng trọng lợn – việc này đã bị lên án. Các nước EU đã cấm, không cho phép sử dụng với mục đích tăng trọng vì vấn đề vệ sinh an toàn thực phẩm.

Trên thị trường dược phẩm Việt Nam, còn có các thuốc cường giao cảm khác như Naphazolin, Xylometazolin, Oxymetazolin được dùng điều trị phù niêm mạc mũi.

1.4. Thuốc ức chế hệ giao cảm (Sympathicolytica)

Các thuốc ức chế giao cảm có thể thông qua cơ chế:

– Huỷ giao cảm bằng cách:

+ Ức chế tổng hợp các Catecholamin.

+ Giảm dự trữ Catecholamin trong các bóng dự trữ.

+ Ngăn cản giải phóng Catecholamin.

– Trong lâm sàng dùng các thuốc tác dụng chọn lọc lên một số loại Receptor. Đó là:

+ Các thuốc ức chế Receptor α.

+ Các thuốc ức chế Receptor β.

Ở y tế, nhiều loại thuốc được sử dụng rộng rãi. Trong thú y, phạm vi sử dụng có ít hơn, hẹp hơn.

Các thuốc ức chế Receptor α_2 (như Yohimbin, Atipamezol) có thể làm đảo ngược tác dụng của Xylazin, Detomidin.

1.4.1. Các thuốc ức chế (huỷ) Receptor α (alpha – sympatoliticum)

Thuốc nhóm này phong toả Receptor α nên làm giảm tác dụng tăng huyết áp của NA và làm thay đổi tác dụng tăng huyết áp của Adrenalin. Hiện tượng thay đổi tác dụng của Adrenalin là do: mao mạch có cả 2 loại α và β. Adrenalin tác dụng lên cả 2 Receptor này; nhưng tác dụng α chiếm ưu thế nên làm tăng áp. Khi có mặt thuốc ức chế α thuộc nhóm này, Adrenalin chỉ còn tác dụng kích thích lên Receptor β, nên thuốc nhóm này làm dãn mạch, hạ huyết áp.

Dựa vào cấu trúc hoá học, chia thành các nhóm:

a) Các dẫn xuất halo – Alkylamin

Như Phenoxybenzamin, Dibenzamin. Có cơ chế tác dụng ức chế có hồi phục tác dụng của NA trên các Receptor α nên làm hạ huyết áp. Tác dụng hạ huyết áp chậm, nhưng duy trì kéo dài. Phenoxybenzamin có tác dụng đặc biệt là ngoài Receptor α ra, còn ức chế Muscarin Receptor và Histamin Receptor.

b) Các dẫn xuất Imidazol

Một số thuốc như Naphazolin, Clonidin là chất chủ vận Receptor α. Một số thuốc khác như Tolazolin, Phentolamin lại là đối kháng của Receptor α (đối kháng tranh chấp với Adrenalin ở Receptor). Phentolamin làm dãn trực tiếp các cơ trơn, hệ mạch, dẫn đến giảm huyết áp. Sử dụng để chẩn đoán hội chứng Phaeco – cronocytoma (u tuỷ thượng thận).

Tolazolin làm dãn mạch. Ứng dụng trong các điều trị có liên quan đến co mạch ngoại biên. Nhưng, nhìn chung, có nhiều tác dụng phụ nên phải thận trọng.

c) Các Alcaloid nhân Indol

Có các Alcaloid của nấm cựa gà (*Claviceps purpurea*) và Yohimbin.

Alcaloid của nấm cựa gà (ErgotAlcaloid) có các chất:

Ergometrin tác dụng chủ yếu làm tăng co bóp cơ tử cung đơn thuần.

Ergotoxyn và Ergotamin huỷ giao cảm và làm co bóp tử cung.

Đây là các Alcaloid được gọi là Alcaloid huỷ giao cảm –α (α – Simpatolitic Alcaloid).

Ergotamin với liều thấp có tác dụng cường giao cảm nhẹ vì ngăn chặn thu hồi Adrenalin ở đầu mút dây thần kinh giao cảm. Trái lại, với liều cao có tác dụng phong toả Receptor α (huỷ giao cảm).

d) Các dẫn xuất hydrat hoá

Như Dihydro – ergotamin, Dihydro – ergotoxyn có tác dụng ức chế giao cảm mạnh hơn (vì tác dụng phong toả α của nó tăng lên), nhưng tác dụng làm co thắt cơ trơn trực tiếp lại giảm đi (Trong đó, co thắt mạch máu giảm nên làm hạ huyết áp).

Yohimbin là Alcaloid của Corynathe Yohimbe (ở châu Phi có nhiều). Ức chế chọn lọc trên Receptor α_2 hơn là trên Receptor α_1.

e) Các hợp chất khác

Còn nhiều chất khác nhau có tác dụng ức chế giao cảm α. *Ví dụ:* các Phenothiazin.

Giá trị lâm sàng và phạm vi điều trị còn nhiều vấn đề cần thảo luận.

➢ **Atipamezol (antisedan)**

Là chất đối kháng chọn lọc của Receptor α_2.

Nó có thể loại trừ tác dụng của chất chủ vận của Receptor α_2 như Xylazin, Medetomidin.

Tác dụng phụ: gây bồn chồn không yên tĩnh, tim đập nhanh. Không dùng cho gia súc có chửa.

➢ **Prazosin (Minipress)**

Là chất đối kháng chọn lọc của Receptor α_1. Là thuốc điều trị huyết áp cao. Làm dãn động mạch và tĩnh mạch, không làm tim đập nhanh. Liều đầu tiên đã làm huyết áp tụt đột ngột.

Trong thú y dùng điều trị thể bệnh hỗn hợp suy tim.

Liều lượng cho chó nặng 10 – 15kg là 1mg; với chó nặng trên 15kg dùng 2mg, po, ngày 2 lần.

1.4.2. Thuốc ức chế (huỷ) Receptor β (Beta – Simpatoliticum)

Là những thuốc ức chế tổng hợp tác dụng của chất chủ vận Receptor β. Các thuốc này được sản xuất khởi nguồn từ Diclor – Isoprotenerol (DCL).

Chia các thuốc ức chế Receptor β thành 2 nhóm:

– Các thuốc ức chế Receptor β không chọn lọc. Loại bỏ tác dụng của Catecolamin ở cả β_1 và Receptor β_2.

Gồm các thuốc: Propanolon, Pindolol, Oxprenolon, Sotalol, Timolon.

– Các thuốc ức chế chọn lọc trên Receptor β_1. Đây là các thuốc còn có tên "thuốc ức chế giao cảm chọn lọc với tim". Gồm các thuốc Pratolol, Metoprolon, Atenelol.

Không có tác dụng lên cơ của khí quản đường hô hấp (khí đạo), đó là do không ức chế chọn lọc trên Receptor β ở đây.

Nói chung, các thuốc này không (chưa) được sử dụng trong lâm sàng thú y. Chủ yếu sử dụng cho y tế.

1.5. Các thuốc kích thích và phong toả hạch

Đây là các thuốc thông qua các N – Receptor (nicotinreceptor) trong các hạch thần kinh thực vật, làm kích thích hoặc ức chế sự dẫn truyền xung tác từ Nơron tiền Cinap đến Nơron hậu Cinap.

Có nhiều thuốc có tác dụng này. Chia ra:

– Các thuốc kích thích hạch chọn lọc: Tetrametyl – Ammonium, Dimetyl – Femyl – Piperazin. Không có chỉ định điều trị. Chỉ có giá trị nghiên cứu lý thuyết.

Những thuốc có giá trị lâm sàng: Lobelin, Sitizin, Veratrin, Oxytocin, Cafein, Morphin, Histamin, thông qua cơ chế gián tiếp mà ức chế Colinesterase; có tác dụng kích thích hạch, nhưng tác dụng này không đặc hiệu.

– Các thuốc ức chế (phong toả) hạch: về mặt lý thuyết, có thể chia cơ chế các thuốc ức chế hạch làm 4 nhóm:

+ Phong toả hạch do ức chế sản xuất Ach (Hemicholin).

+ Ức chế giải phóng Ach (Procain, Botulinumtocin, thiếu Ca, quá thừa Mg, kích thích Receptor β_2).

+ Ức chế hậu Cinap (màng sau Cinap) với các Ach đã được sản xuất ra không có tác dụng do các thuốc này làm ổn định màng sau Cinap.

+ Gây khử cực kéo dài ở hạch (Ach, hoặc các thuốc ức chế Cholinesterase liều cao).

Có nhiều cơ chế tham gia ức chế hạch. *Ví dụ:* Nicotin ức chế tác dụng của Ach do vừa khử cực vừa cạnh tranh. Fisostigmin cũng tương tự như vậy.

Phong toả hạch giao cảm, tác dụng trước hết xảy ra làm thay đổi với hệ tuần hoàn: huyết áp tụt thấp. Mức độ tụt huyết áp phụ thuộc vào sự điều hoà vận mạch.

Phong toả các hạch PGC chủ yếu làm giảm rõ rệt co thắt cơ trơn.

Giữa các thuốc ức chế hạch do cơ chế khử cực có Lobelin và Nicotin là thuốc quan trọng nhất.

➢ **Nicotin**

Là Alcaloid của cây thuốc lá (*Nicotina tabacum*) dung dịch ở dạng sánh như dầu, không màu, tính kiềm. Ánh sáng làm nó biến thành màu nâu. Tan tốt trong nước, cồn và chất béo. Công thức hoá học: *Pirin – N – Metyl – Pirolidin.*

Nicotin thiên nhiên ở dạng tả tuyền (quay trái), tác dụng mạnh hơn dạng hữu truyền (quay phải) rất nhiều. Các muối của acid Boric, acid Salicylic ở dạng tinh thể, tan tốt trong nước.

Nicotin có rất nhiều tác dụng dược lý quan trọng: tác dụng lên hạch thực vật, bản vận động thần kinh – cơ, hệ TKTƯ. Với hệ hạch thần kinh thực vật, mới đầu kích thích; sau đó ức chế (liệt). Không ức chế sự giải phóng chất HHTG của hệ Colinergic ở tận cùng phần tiền hạch. Nicotin gắn vào các Receptor – Achetylcholin ở màng sau hạch, khử cực trên màng, làm kích thích ở hậu hạch.

Nhưng liều cao gây khử cực kéo dài, dẫn đến sự ức chế dẫn truyền ở hạch.

Kích thích thần kinh Vagus trên tim, mới đầu gây loạn nhịp tim, sau đó, do phong toả tác dụng Vagus nên tim đập nhanh. Nicotin cũng tác dụng trực tiếp lên hoạt động của cơ tim. Làm tăng các kích thích ngoại lệ, nhịp co bóp dày (nhanh), rung tâm thất.

Huyết áp giảm tạm thời, sau đó tăng cao. Nếu nhắc lại và nâng cao liều lượng sẽ gây chứng cao huyết áp.

Đồng tử mới đầu co; sau đó dãn vì tác dụng của Nicotin. Với tận cùng thần kinh vận động và hệ thần kinh trung ương; lúc đầu Nicotin gây kích, sau đó thì ức chế.

Sự hình thành nên các tác dụng của Nicotin ở trong cơ thể, có những khác nhau tuỳ thuộc vào cá thể con vật. Do tác dụng ức chế ban đầu, sau đó tê liệt nên rất khó ghi nhận về các triệu chứng.

Do Nicotin hoà tan tốt trong Lipoid nên nó được hấp thu rất nhanh. Ngay cả da nguyên vẹn lành lặn, cũng hấp thu tốt. Nicotin là chất độc mạnh.

Không có thuốc đối kháng đặc hiệu để giải độc.

Ứng dụng Nicotin và các chất khác trong dịch chiết của cây thuốc là, thuốc lào để làm thuốc chống ngoại ký sinh trùng thú y.

1.6. Thuốc hạ sốt, giảm đau, chống viêm

Các thuốc hạ sốt, giảm đau và chống viêm là một trong số những thuốc được sử dụng nhiều trong lâm sàng thú y.

Căn cứ vào cấu trúc hoá học, nguồn gốc và tác dụng dược lý, chia làm 4 nhóm nhỏ:

– Các dẫn xuất Salicylat.

– Các dẫn xuất Pyrazolon.
– Các dẫn xuất Anilin.
– Các dẫn xuất Indol.

Ngoài ra, còn một số thuốc khác cũng có tác dụng này, bao gồm cả tân dược và đông dược.

Nội dung được trình bày kỹ trong chương 7 (Dược lý học viêm).

1.7. Các thuốc giải trừ co thắt cơ trơn (Spasmolytica)

Cấu trúc và hoạt động của co trơn, về cơ bản rất khác với cơ vân. Đặc điểm nổi bật nhất là: có tính tự động. Và các kích thích được truyền từ tế bào này sang tế bào kia. Thần kinh thực vật và chỉ có thần kinh thực vật mới ảnh hưởng, điều chỉnh hoạt động của chúng (tương tự như với tim). Mối liên hệ giữa cơ trơn và phần tận cùng của thần kinh thực vật, không giống như ở thần kinh – cơ vân (Neuromuscular). Vị trí điều khiển tốc độ co cơ không đồng nhất ở mọi tổ chức cơ trơn. Ở tổ chức này nó ổn định, ở tổ chức khác lại thay đổi.

Về phương diện lâm sàng, ta cần biết: Điện thế màng ở cơ trơn không chỉ chịu ảnh hưởng bởi các yếu tố hoá học; mà tự nó cũng có thể làm thay đổi bởi sự khử cực tới hạn (Critical depolariration). Từ đó làm thay đổi thế năng hoạt động (Active potencial) của màng.

Kết quả là: dù sự co thắt cơ trơn xảy ra bởi nguyên nhân nào đi nữa, cũng sẽ được duy trì, thậm chí còn đưa tới trạng thái bệnh lý tăng lên.

Sự co thắt cơ trơn phụ thuộc vào dòng chuyển vận các ion Canxi (Ca^{2+}) trong tế bào (nhưng trong cơ trơn không có hệ lưới nội bào phong phú như cơ vân).

Các chất hoá học trung gian thần kinh thực vật (các Mediator) trên bề mặt cơ trơn làm nhiệm vụ điều hoà dòng chuyển vận ion Ca^{2+} trên các kênh Canxi. Canxi thông qua các kênh này mà chuyển vào tế bào và làm khởi động quá trình co thắt cơ trơn.

Sự mẫn cảm của cơ trơn được điều hoà bởi các thuốc tác động lên hệ thần kinh thực vật và cũng bởi các hợp chất tác động trực tiếp lên cơ (Miotrop).

Các chất tác động trực tiếp lên cơ trơn có thể là tác động vào các kênh Canxi, được điều khiển bởi điện thế màng; cũng có thể là những chất tác động lên quá trình tổng hợp AMP vòng (đóng vai trò "chìa khoá" trong việc làm giảm căng thẳng của cơ trơn).

Chia các thuốc tác động lên cơ trơn làm hai loại: loại làm tăng co thắt (Tonus), làm tăng nhu động cơ trơn và loại giải trừ co thắt, làm giảm nhu động cơ trơn.

Trong điều trị lâm sàng, chỉ sử dụng các thuốc giải trừ co thắt, giảm nhu động.

Các thuốc kích thích làm tăng nhu động cơ trơn chỉ sử dụng sau phẫu thuật, khi cần khởi động lại nhu động ruột (Neostigmin), hoặc khi điều trị các chứng giảm thiểu phân tiết ở ống tiêu hoá (Domperidon).

Có nhiều thuốc có tác dụng làm tăng (Spastica) nhu động như: các thuốc kích thích phó giao cảm, các Alcaloid nấm cựa gà, Serotonin, Oxytocin, các ion Barium,...

Thuốc giải trừ co thắt cơ trơn (Spamolitica) gồm có:
– Các thuốc ức chế phó giao cảm.
– Các thuốc kích thích giao cảm.
– Các thuốc giải trừ tác dụng trực tiếp nên cơ trơn.

Dưới đây chỉ đề cập đến các thuốc tác dụng trực tiếp lên cơ trơn, còn hai loại: ức chế phó giao cảm và kích thích giao cảm đã đề cập trong phần thuốc tác dụng lên hệ thần kinh thực vật.

Các thuốc giải trừ co thắt cơ trơn được sử dụng trong các trường hợp sau: Co thắt ruột cấp tính, co thắt đường mật, co thắt hệ thống đường bài niệu, dãn mạch máu, co thắt phế quản.

Thường phối hợp với một số loại thuốc khác như thuốc giảm đau không gây ngủ (Phenacetin, Noraminoferazon) để vừa giảm co thắt, lại vừa giảm đau cho con vật.

➢ **Papaverin (Papaverinium chloratum)**

– Nguồn gốc và tính chất:

Là Alcaloid có nhân Isoquinolin của nhựa thuốc phiện. Có danh pháp là *Tetrametoxy – Benzyl – Isoquinolin*. Dạng muối Chlohydrat tan tốt trong nước.

– Tác dụng dược lý:

Papaverin có tác dụng giải trừ co thắt cơ trơn, theo 2 cơ chế: ức chế kênh Canxi (liên quan đến điện thế ở màng) và ngăn cản Phosphodiesterase.

Thuốc tác dụng rất ít đến trạng thái nhu động bình thường của cơ trơn.

Giảm rất mạnh co thắt mạch máu nên làm giảm huyết áp, làm dãn động mạch vành, làm tăng tuần hoàn não, dãn phế quản. Đây là thuốc rất tốt trong điều trị co thắt phế quản. Thuốc làm giảm mẫn cảm với kích thích của cơ tim. Liều cao gây rối loạn dẫn truyền kích thích.

Liều điều trị không làm ảnh hưởng đến hoạt động TKTƯ. Thuốc hấp thu tốt ở mọi đường cho thuốc. Gắn tốt với Protein huyết tương. Có thể tiêm iv nhưng phải tiêm chậm, đề phòng truỵ tim mạch.

– Ứng dụng:

Trong thú y, hay dùng nhất để giải trừ co thắt ruột cho ngựa, giải trừ co thắt phế quản, giúp dễ thở, chữa nôn do phản xạ ở chó, giải trừ co thắt tử cung.

– Liều lượng:

Ngựa: 0,4 – 0,8mg/kg thể trọng, im.

Chó, mèo: 0,5 – 3mg/kg thể trọng, im hoặc po.

➢ **Drotaverin (Drotaverinium chloratum)**

Tác dụng dược lý, ứng dụng điều trị tương tự như Papaverin nhưng tác dụng mạnh hơn Papaverin. Hấp thu ở đường po nhanh hơn.

2. THUỐC TÁC DỤNG LÊN HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG (TKTƯ)

Mối liên hệ giữa các Nơron thần kinh được thực hiện bởi sự dẫn truyền hoặc sự ngăn cản dẫn truyền nhờ các chất hoá học trung gian (Transmiter). Các chất hoá học trung gian ở TKTƯ gồm có:

– Các Amin: Aceytlcholin (Ach), NorAdrenalin (NA), Dopamin, Serotomin, Histamin.

– Các acid Amin: Asparagin, GABA (γ – Aminobutiric acid), Glycin, Glutamin.

– Các Peptid: các Endorfin, các Enkefalin.

Trong nhiều bộ phận của hệ TKTƯ, Asparagin và Glutamin có vai trò kích thích. Tác dụng của các thuốc tê phân rã (Ketamin, Fenciclidin) được giải thích bởi sự ức chế của các Amin kích thích này. Glycin là chất dẫn truyền thần kinh ở tuỷ

sống, Strychnin là chất đối kháng tác dụng với nó. Co giật do Strychnin liều cao là kết quả của sự ức chế chất HHTG, tại phần sau Cinap. Nhưng Tetanostocin (độc tố uốn ván) gây co giật lại là do ức chế sự giải phóng Glycin ở trước Cinap.

Chất HHTG có vai trò ức chế quan trọng nhất trong TKTƯ là GABA. Các Receptor hệ GABA – nerg cũng có thể gặp ở những cơ quan khác trong cơ thể. Tác dụng ức chế của GABA cả ở trước và cả ở sau Cinap, có liên quan với sự mở kênh Cloridon (kênh Cl^-) dẫn đến ưu cực hoặc khử cực một phần. Các Barbiturat, Benzodiazerpin đã giúp sự gắn kết của GABA vào các Receptor GABA – nerg. Và do đó làm thể hiện tác dụng ức chế hệ thống thần kinh.

Ivernertin làm tăng giải phóng GABA, kết quả là làm liệt cơ của ký sinh trùng.

Picrotoxyn tác dụng kích thích hệ thần kinh là do tác dụng làm đóng các kênh Cloridor.

Xylazin, Detomydin, Medetomydin ức chế giải phóng NA ở tiền Cinap bởi sự kích thích các Receptor α_2. Vì thế chúng có tác dụng trấn tĩnh giảm đau.

Còn các chất đối kháng chọn lọc α_2 – Adrenerg như Yohimbin, Tolazolin, Atipamezol lại làm huỷ tác dụng của chúng.

Các thuốc trấn tĩnh như các dẫn xuất Phenothiazin, các Butiro – Phenol là những chất đối kháng trực tiếp của các Receptor hệ Dopaminerg.

Các chất đối kháng của α_1 – Adrenoceptor có vai trò rất lớn trong các tác dụng ở trung tâm và ở ngoại biên (như nhau). Ngoài ra cũng có tác dụng kích hoạt Antiserotonin, Antihistamin. Apomorphin gây nôn là do nó kích thích các Receptor Dopamin. Metoclopramid và Domperidon lại có tác dụng ngược lại.

Tỷ lệ Ca^{2+} : Mg^{2+} ảnh hưởng đến sự giải phóng Ach.

Đặc điểm ức chế hệ thần kinh trung tâm của $MgSO_4$ là do ion Mg^{2+} đã ức chế giải phóng Ach. Tác dụng này cũng thể hiện rõ trên thần kinh ngoại biên, làm liệt cơ vân, kiểu Cura.

Các hoạt chất Opioid nhóm Peptid (*ví dụ:* các Endorphin, các Enkefalin) thể hiện tác dụng trên các loại Receptor như thế nào là vấn đề vẫn chưa sáng tỏ, hiểu biết còn ít. Chỉ biết rằng chúng có vai trò trong hạn chế cảm giác đau, trong chức năng hô hấp và tuần hoàn, trong sự điều hoà trung tâm ho, trung tâm thu nhận dinh dưỡng.

Các thuốc giảm đau Opioid (Morphin và các dẫn xuất) có tác dụng kích thích các Receptor Opioid nên làm tăng cường tác dụng thuốc ngủ. Nhưng đồng thời cũng làm ảnh hưởng đến hô hấp. Với mục đích điều trị, các thuốc này cũng gây những tác dụng phụ do thuốc kích thích các Receptor khác nhau.

Các thuốc mê như Chloralhydrat, cồn Ethylic,... không thể hiện tác dụng của mình trên các Receptor. Chúng ức chế hệ thần kinh là do tính hoà tan trong Lipoid của chúng.

Các thuốc này tích lũy nhiều trong Lipoid của tổ chức thần kinh, khi đạt đến nồng độ tới hạn, làm các kênh Natri hẹp lại, sự di chuyển ion cần thiết cho việc dẫn truyền kích thích không thực hiện được.

Tuy nhiên lý thuyết này, đến nay vẫn không giải thích được vì sao có nhiều chất hoà tan tốt trong Lipoid nhưng lại không có tác dụng gây mê? Vì sao lại có rất nhiều khác biệt về tác dụng phụ của các thuốc mê?

Các thuốc tê cục bộ, từ cấu trúc hoá học của chúng, ta thấy nhóm nhân thơm (Aroma) "xâm nhập" được vào màng Lipid của tế bào thần kinh, tim, cơ; còn nhóm

Amino lại hướng vào phía trong (nội) tế bào. Những thay đổi xảy ra trên màng Lipid đã đưa tới sự ức chế, ngăn cản khả năng hoạt động của kênh Natri.

Từ những điều trình bày ở trên, ta có thể kích thích hoặc ức chế hoạt động của hệ TKTƯ bằng cách kích thích hoặc ức chế các chất hoá học trung gian thần kinh và (hoặc) tác động đến các Receptor của chúng.

Trên lâm sàng, có 2 nhóm thuốc tác dụng lên TKTƯ. Đó là:

– Thuốc kích thích TKTƯ.

– Thuốc ức chế TKTƯ.

2.1. Các thuốc kích thích TKTƯ

Những tài liệu mới cho thấy: Trong thú y, các thuốc dùng kích thích TKTƯ cho các loài vật nuôi, với liều cần thiết, sẽ thể hiện tác dụng trên toàn bộ hệ thống TKTƯ; thậm chí tuỳ trường hợp còn tác dụng đến cả hoạt động của hệ thần kinh thực vật.

Căn cứ vào điểm tác dụng chính, có thể phân chia thuốc kích thích TKTƯ thành 3 nhóm: kích thích vỏ não, trung não và hành tuỷ.

– Với nhóm kích thích vỏ não lại chia ra 3 phân nhóm:

+ Thuốc kích thích vỏ cổ điển: Cocain, Amphetamin, Ephedrin, Dexamphetam, các Xantin.

+ Thuốc kích thần (hưng thần – Psichotomimeticum): Mescalin, dẫn xuất Dietylamid.

+ Thuốc chống trầm cảm (Antidepressanc): Iponiazid, Depremyl, Imipramin, Trimipramin, Desipramin.

– Với nhóm kích thích hành tuỷ (Medular) có: Pentetrazol, Niketamid, Doxapram, Picrotoxyn, Bemegrid.

– Với các thuốc kích thích tuỷ sống (Spinalis) có: Strychnin, Brucin.

Trong lâm sàng Thú y, nhất là ở Việt Nam, việc sử dụng các thuốc chống trầm cảm, ít có ý nghĩa. Nhưng, các thuốc kích thích hành tuỷ và tuỷ sống lại được quan tâm nhiều.

Đặc biệt với nhóm kích thích hành tuỷ, các thuốc được sử dụng nhiều là thuốc dùng kích thích trung tâm hô hấp và trung tâm vận mạch (Analepticum) nằm trong hành tuỷ.

Với liều điều trị, có tác dụng kích thích trung tâm hô hấp và trung tâm vận mạch; làm cho các trung tâm này đang bị ức chế trở lại hoạt động bình thường (*ví dụ:* do dùng quá liều các thuốc ức chế TKTƯ, gia súc sơ sinh bị ngạt,...). Các thuốc nhóm Analepticum thường dùng có: Pentetrazol, Picrotoxyn, Strychnin, Cafein, là những thuốc kích thích trực tiếp đến trung tâm hô hấp và trung tâm vận mạch; các thuốc Lobelin, Pimeclor, Procethamid tác dụng thông qua cơ chế phản xạ; các thuốc thể hiện cả 2 cơ chế này là: Nicethamid, Doxapram, CO_2, long não.

Các thuốc nói trên, chính là các chất đối kháng sinh lý với các thuốc ức chế TKTƯ. Chỉ định chung: giải mê, kích thích sau mê. Tuy nhiên, khi dùng quá liều Barbiturat, ngộ độc nặng bởi Barbiturat, việc dùng các thuốc đối kháng trên không phải luôn luôn mang lại hiệu quả tốt trong lâm sàng.

Ngoại trừ Cafein ra, các thuốc còn lại trong nhóm Analepticum đều có phạm vi điều trị hẹp, dễ gây co giật.

Pentetrazol (pentetrazolum)

– Đặc điểm và dược lực:

Thuốc ở dạng tinh thể. Tan tốt trong nước.

Kích thích mạnh TKTƯ. Gần như tác dụng kích thích lên tất cả mọi phần của đại não và tuỷ sống. Tuy vậy, ở liều điều trị, tác dụng kích thích trước tiên thể hiện ở trung khu hô hấp và trung khu vận mạch ở hành tuỷ. Làm tăng hô hấp cả tần số thở, cả biên độ thở. Khi hô hấp bị suy giảm do các Barbiturat và các thuốc giảm đau gây ngủ; Pentetrazol có tác dụng ngược lại. Tác dụng rất kém khi dùng quá liều Ete, nhưng hoàn toàn không có tác dụng trong chống thiếu oxy ở não (Anoxya). Có tác dụng nâng cao huyết áp và lưu lượng máu khi thiểu năng tuần hoàn có nguồn gốc từ trung tâm, cải thiện tuần hoàn nuôi tim. Song không có tác dụng trong trường hợp truỵ tim mạch do giao cảm ngoại biên. Không có tác dụng trực tiếp lên tim.

Pentetrazol cũng có tác dụng kích thích các nhân ở trung tâm điều khiển nôn và ho.

– Dược động học:

Cho uống, thuốc được hấp thu tốt, do đó tác dụng kích thích trung tâm ho và trung tâm vận mạch dù dùng thuốc ở đường tiêm hay uống đều tốt. Tác dụng duy trì trong thời gian ngắn (30 – 60 phút) do thuốc bị phân huỷ nhanh.

– Chỉ định:

Ứng dụng khi suy giảm hô hấp, truỵ tim mạch (có nguồn gốc từ trung tâm) do các thuốc tê (Anesteticum) và các thuốc ngủ gây nên.

– Tác dụng phụ:

Bình thường liều điều trị, không gây tác dụng phụ xấu; nhưng khi dùng liều cao và khi tiêm tĩnh mạch, iv, nhanh sẽ gây co giật.

– Chống chỉ định:

Trạng thái kích thích sau mê hoặc nếu có các dấu hiệu nguy hiểm của trạng thái này.

– Liều lượng:

2mg/kg thể trọng, po, im; trường hợp nguy hiểm đến tính mạng, cần cấp cứu nhanh, ta tiêm tĩnh mạch iv. Khi cần, sau 1 giờ tiêm nhắc lại.

➢ **Niketamin (Nicetamidium)**

Là dẫn xuất Piridin tổng hợp. Màu vàng nhạt. Tan tốt trong nước, thường dùng ở dạng dầu.

Tác dụng yếu hơn Pentetrazol, nhưng kéo dài hơn.

Kích thích các Kemoreceptor của động mạch cảnh và động mạch chủ, mạnh hơn so với trung tâm vận mạch.

Cũng tác dụng thông qua phản xạ (không trực tiếp) nên vẫn được sử dụng khi tác dụng kích thích trực tiếp lên các trung tâm ở hành tuỷ không có hiệu quả. Liều cao, kích thích vỏ não và tuỷ sống, gây co giật.

Có thể cho uống, po, nhưng tiêm dưới da, Sc, tác dụng tốt hơn. Thường sử dụng dung dịch 25%.

Liều lượng: 5 – 10mg/kg thể trọng, Sc hoặc po.

➢ **Cafein (Coffeinum, Coffeinum Natricum benzoicum) và các Xantin**

– Nguồn gốc:

Cafein là Alcaloid của hạt cà phê, lá chè, Cola, Cacao, hoặc tổng hợp hoá học.

Các dẫn xuất Xatin có những tác dụng dược lý giống nhau. Trong lâm sàng, ngoài Cafein còn sử dụng Theophyllin (1,3 – Dimetyl Xantin) và Theobromin (3, 7 – Dimetyl Xantin).

Cafein khó tan trong nước, do vậy chỉ dùng cho uống. Sản phẩm kết hợp với acid Citric, dễ tan, nhưng tính acid mạnh nên cũng chỉ có thể dùng cho uống. Để tiêm, cần dung dịch không kích thích tổ chức, như: Cafein – Natri – Benzoat hoặc Cafein – Natri – Salicylat. Các muối này chứa khoảng 50% Cafein.

– Tác dụng dược lý:

Các dẫn xuất Xantin nói chung, đều có tác dụng lên các cơ quan như nhau; nhưng mức độ tác dụng mạnh yếu có khác nhau. Trước hết, các Xantin kích thích hệ thần kinh trung ương (tác dụng trung tâm) làm dãn mạch vành và phế quản, làm lợi tiểu (tác dụng ngoại biên). Các tác dụng trung tâm và tác dụng ngoại biên có nhiều điểm khác biệt nhau. Cafein ưu tiên lên trung tâm, Theophillin ưu tiên lên ngoại biên.

Cafein tác dụng lên toàn bộ hệ TKTƯ; nhưng trước hết tác dụng kích thích lên vỏ não và trung tâm hô hấp, trung tâm vận mạch ở hành tuỷ. Ứng dụng để kích thích 2 trung tâm này, nâng cao hô hấp và hoạt động tim mạch khi chúng bị ức chế. Trong thú y, với gia súc, tác dụng lên vỏ não và vùng dưới vỏ não không thể hiện, cho dù có tăng liều lượng Cafein đến mức gây kích thích vận động. Ta cần chú ý phân biệt với tác dụng kích thích mạnh của Cafein ở vỏ não người.

Cafein và Theophyllin cũng tác dụng trực tiếp lên tim. Thuốc ức chế hoạt động của Phosphodiesterase, do đó nâng cao nồng độ AMP vòng ở ngoài tế bào. Tác dụng này tương tự như kích thích β_1 – Adrenoreceptor.

Tăng hình thành kích thích ở các hạch thần kinh tim. Tăng khả năng làm việc của cơ tim, đặc biệt là Theophyllin.

Cafein kích thích trực tiếp làm dãn mạch quản. Làm tăng lưu lượng máu ở não, thận, tim, cơ vân và da, đặc biệt khi truỵ tim mạch.

Khi tuần hoàn ngoại biên không đầy đủ, Cafein có tác dụng tăng cường đáng kể lưu lượng máu ở đây.

Do Cafein làm tăng lượng máu chảy qua thận, làm giảm khả năng gắn nước với Colloid nên có tác dụng lợi niệu.

Dùng Cafein qua đường tiêu hoá hay ngoài đường tiêu hoá đều được hấp thu tốt và phân bố đều khắp các cơ quan của cơ thể.

Một phần nhỏ được Dimetyl hoá ở gan. Đại bộ phận thải qua nước tiểu ở dạng Dimetyl – Carbamid.

Phạm vi điều trị rất rộng. Liều gây chết ở chó và mèo khoảng 100mg/kg thể trọng. Tác dụng phụ ít khi gặp; ngoại trừ nhịp tim tăng (cũng rất hiếm). Khi liều lượng rất cao mới gây co giật.

Theophyllin có tác dụng làm dãn phế quản; tác dụng lên cơ tim và lợi tiểu rõ hơn, mạnh hơn; nhưng tác dụng kích thích trung tâm (anolepticum) thì yếu hơn Cafein. Theobromin tác dụng lợi tiểu mạnh hơn, so với 2 thuốc kia (Cafein và Theophyllin) ít sử dụng trong lâm sàng Thú y hơn vì không có tác dụng với hệ TKTƯ.

– *Ứng dụng:*

Cafein được dùng trước hết để điều trị suy tim cấp do ngộ độc, bại liệt khi đẻ hoặc do các nguyên nhân khác.

Tuy hiệu quả tác dụng không mạnh như Strophantin nhưng cách dùng đơn giản hơn, ít xảy ra tai biến hơn.

Với suy tim mãn tính, không dùng vì tác dụng ngắn và cũng không làm tăng được dẫn truyền của cơ tim đến mức cần thiết.

Là thuốc kích thích khi dùng quá liều thuốc ngủ. Trong trường hợp này nên phối hợp với Pentetrazol để tăng cường thêm tác dụng lên tim và tuần hoàn.

– *Liều lượng chung:* 5 – 10mg/kg thể trọng, po, im, iv. Khi cần, dùng nhắc lại.

➢ **Doxapram**

– *Tính chất:*

Thuốc ở dạng tinh thể màu trắng, không mùi, khá bền vững. Tan tốt trong nước. Dung dịch trên có pH acid mạnh (3,5 – 5,0). Thuốc tác dụng thông qua cả 2 cơ chế: tác dụng lên trung tâm và tác dụng thông qua phản xạ. Liều điều trị và liều gây co giật cách nhau xa nên phạm vi an toàn tốt.

– *Đặc điểm dược lý học:*

Trên lĩnh vực thú y, nghiên cứu còn ít hơn so với người. Sau khi tiêm iv 2 phút, xuất hiện tác dụng và kéo dài vài giờ (ở người). Ở chó, thuốc bị phân huỷ nhanh. Sản phẩm sau phân huỷ thải trừ chậm, kéo dài 24 – 48 giờ qua nước tiểu.

– *Ứng dụng:*

Kích thích hô hấp ở gia súc sơ sinh bị ngạt. Dùng trong giải trừ hô hấp bị suy giảm do thuốc mê, thuốc ngủ.

– *Chống chỉ định:*

Không dùng khi có trạng thái co giật, suy tim bù, huyết áp cao loạn nhịp tim, nhịp tim nhanh, rối loạn hô hấp do thần kinh – cơ. Khi gây mê bằng Halotan và Enfluran, sau khi hết mê, không được dùng Doxapram vì Adrenalin được giải phóng nhiều, lúc này gây nguy hiểm.

– *Liều lượng:*

Với chó, mèo: 1 – 5mg/kg thể trọng, iv, kích thích hô hấp cho con vật sơ sinh bị ngạt. Đồng thời, lấy 2 giọt dung dịch, nhỏ vào mũi.

Trường hợp chó, mèo bị ngạt khi gây mê: 2mg/kg thể trọng, iv; bị ngạt sau khi gây mê: 5 – 10mg/kg thể trọng, iv.

Khi cần, sau 15 – 20 phút, tiêm nhắc lại.

➢ **Strychnin (Strychninium Nitricum)**

– *Nguồn gốc:*

Là Alcaloid của hạt mã tiền. Cây mã tiền mọc hoang nhiều ở miền núi, trung du nước ta. Thuốc đã được tổng hợp.

– *Tính chất:*

Strychnin kiềm rất ít tan trong nước. Dạng muối dễ tan hơn. Vị rất đắng.

– *Tác dụng dược lý:*

Strychnin được xếp vào nhóm các chất độc gây co giật mạnh nhất. Trước tiên, tác dụng vào các Nơron tuỷ sống, tiếp đó lan toả lên hành tuỷ và vùng dưới vỏ não. Phạm vi ứng dụng rất hẹp nên ngày nay đã không sử dụng trên lâm sàng (ở nhiều nước) để làm thuốc kích thích trung tâm hô hấp và trung tâm vận mạch.

Tác dụng gây co giật từ tuỷ sống là do Strychnin đã loại bỏ tác dụng của Glycin – chất HHTG ức chế trong tuỷ sống. Khi gia súc đã co giật do Strychnin, thường là sắp đi đến cái chết.

Chết do ngạt trong pha liệt cơ hô hấp. Khi chết, tri giác và cảm giác đau của con vật vẫn còn nguyên vẹn.

➢ **Picrotoxyn**

– *Nguồn gốc:*

Chiết xuất từ hạt cây *Anamirta cocculus* và vỏ quả cây *A.paniculata.*

– *Tính chất:* Tan ít trong nước. Dung dịch rất đắng.

– *Tác dụng dược lý:*

Picrotoxyn chủ yếu tác dụng kích thích lên trung tâm hô hấp và trung tâm vận mạch, ngoài ra còn kích thích trung tâm nôn và trung tâm Vagus.

Liều lượng tăng lên một chút thôi cũng đủ để tác dụng lan toả khắp hành tuỷ, não giữa và các vùng thần kinh cao hơn.

– *Cơ chế tác dụng:*

Do ức chế GABA – một chất HHTG có tác dụng ức chế trong não.

Ngày nay không dùng Picrotoxyn với vai trò kích thích trung tâm hô hấp và vận mạch nữa.

Trong thú y, chỉ có một ứng dụng duy nhất: giải độc khi ngộ độc Ivermectin. Trường hợp này dùng dung dịch 0,1 – 0,3%, truyền chậm iv cho đến khi có phản ứng co cơ. Nhưng kết quả ít khi tốt đẹp như mong muốn.

➢ **Camphora**

Là dẫn xuất Terpen trong tinh dầu, chiết xuất từ cây Long não (*Cinnamomum camphora*).

Tác dụng trực tiếp và thông qua phản xạ lên trung tâm hô hấp và trung tâm vận mạch.

Tác dụng yếu và không chắc chắn, vì vậy thực tế ngày nay không dùng làm thuốc Analepticum trong thú y. Song, do có tác dụng làm tăng thải trừ dịch trên niêm mạc đường hô hấp nên dùng làm thuốc ho long đờm. Xoa bóp trên da làm sung huyết da. Dung dịch cồn – long não (Spiritus Camphoratus) hoặc trong xà phòng Stearin, dùng trong điều trị thấp khớp, thấp cơ.

2.2. Thuốc ức chế thần kinh trung ương

Là những thuốc có tác dụng làm giảm hoạt động (giảm mẫn cảm) của hệ thần kinh trung ương, liều cao ức chế, hoặc loại bỏ hẳn sự mẫn cảm đó.

Không phân chia các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương theo vị trí tác dụng (như các thuốc kích thích thần kinh trung ương) mà phân chia dựa theo tính chọn lọc và phương thức tác dụng. Đó là các thuốc ức chế không chọn lọc (như thuốc tê, thuốc mê) và các thuốc ức chế có chọn lọc (thuốc trấn tĩnh, thuốc giảm đau, thuốc huỷ hoạt động cơ có nguồn gốc trung tâm)

Căn cứ vào đặc điểm ức chế và mục đích sử dụng, chia các thuốc ức chế thần kinh trung ương thành các nhóm:

- Thuốc trấn tĩnh – an thần (Neurolepticum).
- Thuốc ngủ – an thần (Sedativum, Hipnoticum, Anxiolyticum).
- Thuốc giảm đau (Analgeticum):

+ Thuốc giảm đau gây ngủ.
+ Thuốc giảm đau không gây ngủ.
– Thuốc làm mất cảm giác – thuốc mê (Narcoticum, Anesteticum).
+ Thuốc mê bay hơi (Inhalacio narcoticum).
+ Thuốc mê đưa qua đường tĩnh mạch (Itravena narcoticum).
+ Thuốc tê.
– Thuốc chống co giật.
– Thuốc làm mềm cơ có nguồn gốc trung tâm.

2.2.1. Các thuốc trấn tĩnh – an thần (Ataractia, Neuroleptica)

Các thuốc nhóm này, ức chế đặc hiệu các cơ chế hoạt động hướng lên vỏ não, (thông qua hệ thống lưới ở não giữa, các nhân ở Thalamus và Hpothalamus). Cơ chế tác dụng của chúng đến nay vẫn chưa hoàn toàn sáng tỏ; nhưng chắc chắn rằng: bên cạnh việc ức chế các Receptor của Dopaminerg và hệ α_1 – Adrenerg, còn có tác dụng đối kháng (antagonism) với Histamin, Serotonin và kháng Muscarin.

Liều lượng nhỏ làm giảm căng thẳng thần kinh, giảm các hoạt động tự động (thực vật), giảm các kích thích từ môi trường.

Liều cao cũng không gây ngủ, nhưng làm giảm các căng thẳng gây khó ngủ.

Có tác dụng lên trung tâm vận mạch nên làm dãn mạch, gây hạ áp. Kích thích trung tâm nôn. Không ảnh hưởng đến phản xạ không điều kiện, nhưng ức chế phản xạ có điều kiện.

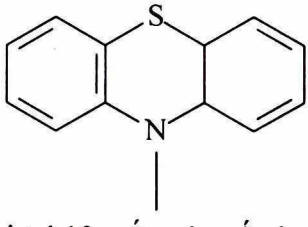
Không hoặc chỉ ảnh hưởng rất ít đến phản ứng "thức tỉnh".

Giảm co thắt tuỳ theo đặc điểm của từng thuốc cụ thể.

Giải trừ co thắt do Nicotin và Niketamid gây nên; nhưng không có tác dụng như vậy với Picrotoxyn, Strychnin, Leptazol.

Khi tăng liều lượng, thuốc không làm an thần trấn tĩnh sâu hơn; nhưng có tác dụng kéo dài. Phạm vi điều trị rộng.

a) Các dẫn xuất Phenothiazin



Từ Phenothiazin, tại N ở vị trí 10; gắn các gốc hoá học khác nhau, ta có các dẫn xuất Phenothiazin khác nhau.

– Tác dụng dược lý chính:

+ Bản thân không có tác dụng gây ngủ và giảm đau; nhưng hỗ trợ tăng cường các thuốc ngủ và thuốc giảm đau.

+ Do tác dụng đối kháng với hệ Adrenerg, Colinerg và Dopaminerg nên thuốc làm giảm các co thắt (Tonus) của hệ thần kinh thực vật. Tác dụng ức chế giao cảm mạnh hơn ức chế phó giao cảm; do đó các Tonus phó giao cảm (không bị ức chế mạnh) đã bộc lộ rõ rệt hơn.

+ Làm dãn động mạch nhanh, nên làm tụt áp mạnh; do đó dễ gây nguy hiểm cho các con bệnh vốn bị huyết áp thấp (Hypovolaemia). Hiện tượng này gặp nhiều ở ngựa. Ngựa rất dễ mất thăng bằng cơ thể (Paradox reacio).

+ Do ức chế hoạt động trung tâm điều hoà nhiệt nên làm giảm thiểu khả năng điều hoà thân nhiệt của cơ thể. Clorpromazin làm giảm thân nhiệt, hạ thân nhiệt xuống dưới mức bình thường, làm cơ thể không thích ứng được với môi trường quá nóng hay quá lạnh. Cũng do ức chế sự điều hoà nhiệt nên có thể ứng dụng làm hạ thân nhiệt trong những trường hợp cụ thể cần thiết (*ví dụ:* trong gây mê).

+ Do cấu trúc hoá học tương đồng; nên có tác dụng đối kháng mạnh với Histamin, Serotonin.

+ Do ức chế các Receptor Dopamin nên dùng để chống nôn có nguồn gốc trung tâm (nôn do Apormorphin, "bệnh du lịch").

+ Tác dụng ức chế Histamin, Serotonin, ức chế hạch: ở mỗi thuốc có khác nhau. Promethazin đối kháng mạnh với H_1 – Receptor, yếu với α_1 – Adrenoceptor, còn Promazin thì ngược lại.

+ Yếu tố mẫn cảm cá thể của vật nuôi có thể làm thay đổi tác dụng trấn tĩnh của thuốc; song không vì thế mà tăng liều lượng, sẽ không có hiệu quả.

– *Ứng dụng:*

+ Làm thuốc trấn tĩnh cho gia súc, gia cầm: giảm căng thẳng (Stress) cho vật nuôi, giảm tính hung hăng dữ tợn của những con vật "bất kham", dùng khi vận chuyển gia súc đi xa, giảm vết thương ngoài da khi vận chuyển, làm thuốc tiền mê (không dùng cho loài nhai lại vì dễ gây chướng dạ cỏ). Với đại gia súc dùng tiêm, với tiểu gia súc cho uống.

+ Tác dụng trấn tĩnh xuất hiện sau tiêm tĩnh mạch 10 – 20 phút, kéo dài 6 – 8 giờ.

+ Tiêm nhầm vào động mạch, các dẫn xuất Phenothiazol gây truỵ tim mạch. Với nhiều các thuốc khác, dễ gây kết tủa; nên khi tiêm, không hút thuốc chung vào một bơm tiêm. Phân huỷ nhanh; nhưng sản phẩm phân huỷ thải trừ chậm. Vì thế không sử dụng cho vật nuôi khi vận chuyển đến lò giết mổ (còn nhiều chất tồn lưu, không đảm bảo vệ sinh an toàn thực phẩm).

– *Chống chỉ định:* Chó bị động kinh.

– *Tác dụng phụ:*

+ Tác dụng kích thích cục bộ nhiều, ít đều có ở tất cả các thuốc nhóm này. Một số gây dị ứng; số khác có thể gây "mù hình ảnh".

+ Đôi khi (cá biệt) gây tổn thương gan, giảm bạch cầu. Liều cao có ảnh hưởng đến hoạt động của tuyến yên và từ đó làm thay đổi hoạt động của nhiều loại hormon. *Ví dụ: Clorpromazin* liều cao ức chế giải phóng FSH và LTH; làm cho trứng ngừng phát triển. Clopromazin, Acepromazin, Perphenazin ở nhiều loài vật nuôi, đã làm tăng sản xuất Prolactin; đồng thời ức chế giải phóng Hormon chống bài niệu và Oxytocin.

➢ **Clorpromazin (Chlorpromazinium chloratum – DĐVN III)**

– *Dược động học:*

Dùng cho uống, (ăn) hoặc tiêm bắp đều được, hấp thu tốt. Nhưng khi cho ăn thì tác dụng đến chậm hơn (khoảng 3 giờ). Khi tiêm bắp khoảng 1 giờ. Tiêm tĩnh mạch thì tác dụng sau 5 – 10 phút, kéo dài vài giờ.

Với thỏ, tiêm bắp gây phản ứng cục bộ nặng (sưng đau, cơ hoại tử, liệt) nên chỉ dùng cho ăn.

Thuốc phân huỷ ở gan. Sản phẩm phân huỷ thải qua nước tiểu.

Thời gian bán thải là 6 giờ nhưng chất tồn lưu kéo dài vài ngày.

Trong sữa dê, nồng độ Clorpromazin cao hơn trong máu.

Do thuốc gắn mạnh với Protein huyết tương (91 – 99%) nên hệ số thanh thải (Renalis clearance) ở thận rất thấp.

– Ứng dụng:

Trừ ngựa và bò, có thể ứng dụng làm thuốc tiền mê.

Ở ngựa, trong thực tế có các triệu chứng kích thích không mong muốn (Paradox) nên hiện nay đã không làm thuốc trấn tĩnh.

Các loài vật nuôi khác, dùng trấn tĩnh tốt, nhất là những con vật luôn bị thần kinh căng thẳng hoặc những con vật hung hăng dữ tợn. Với tiểu gia súc, làm giảm các bệnh ngoài da có nguyên nhân từ stress. Giảm nôn cho chó hoặc phòng nôn cho chó trước khi đi du lịch (say tàu xe – bệnh du lịch); nhưng không dùng cho mèo ở các trường hợp này vì không có kết quả tốt.

Những con lợn sề hung dữ, dùng Clorpromazin rất có kết quả.

Không sử dụng khi co giật do Strychnin, khi dùng quá liều Pentetrazol.

– Tác dụng phụ:

Những con vật già, đau ốm, mẫn cảm với thuốc nhiều hơn. Khi thận suy, sẽ thải trừ chậm. Ngựa có phản ứng mất thăng bằng (Paradox).

Kích thích tổ chức, mù hình ảnh, dị ứng, viêm da, cần thận trọng khi dùng thuốc:

Gây tê cột sống không dùng thuốc này, vì làm tăng tác dụng hạ áp của thuốc tê.

– Liều lượng:

Bò: 0,2 – 1mg/kg thể trọng, tiêm bắp.

Lợn: 2mg/kg thể trọng, tiêm bắp.

Chó: 1 – 5mg/kg thể trọng, tiêm bắp, có thể cho ăn,

➢ **Propyonilpromazin**

Rất ít khi gây triệu chứng Panadox như thuốc Clorpromazin.

Tăng tác dụng cho thuốc ngủ, thuốc mê.

Dùng làm thuốc trấn tĩnh cho vật nuôi.

Trong các tác dụng phụ của Propyonilpromazin, đáng chú ý là: có thể một số con đực giống bị sa dương vật (dương vật thòi ra ngoài), không hồi phục trở lại, do đó phải thận trọng. Tốt nhất, không nên dùng thuốc này trong chăn nuôi đực giống. Cá biệt vẫn có thể có phản ứng Panadox, tụt huyết áp.

Liều lượng:

Ngựa: 0,05 – 0,2mg/kg thể trọng, tiêm bắp, tĩnh mạch.

Bò: 0,1 – 0,2mg/kg thể trọng, tiêm bắp, tĩnh mạch.

Lợn: 0,3 – 0,5mg/kg thể trọng, tiêm bắp, tĩnh mạch.

Dê, cừu: 0,5 – 1mg/kg thể trọng, tiêm bắp.

Chó: 0,3 – 0,5mg/kg thể trọng, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch.

Mèo: 2mg/kg thể trọng, tiêm bắp.

➢ **Acepromazin**

Là thuốc dùng nhiều trong thú y. Tác dụng dược lý cũng giống như nhiều thuốc khác cùng nhóm.

Tác dụng mạnh hơn Clorpromazin và Promazin. Hấp thu tốt ở đường tiêu hoá.

Với ngựa, tuy cũng có tác dụng phụ như các thuốc khác, song vẫn được sử dụng để làm giảm căng thẳng thần kinh. Dùng để giảm hoặc dự phòng rối loạn nhịp tim do thuốc mê gây nên. Ở chó, Acepromazin ức chế tác dụng loạn nhịp tim của Halothan. Ở ngựa, tuỳ liều lượng, có thể gây giảm Haematocrit, nguyên nhân là do máu tích lại trong lá lách, chỉ định như với Propyonilpromazin.

Liều lượng:

Ngựa: 0,1 – 0,5mg/kg thể trọng, cho ăn.
0,05 – 0,1mg/kg thể trọng, tiêm tĩnh mạch.

Bò, cừu, lợn: 0,05 – 0,1mg/kg thể trọng, tiêm bắp, tĩnh mạch.

Chó, mèo: 1 – 3mg/kg thể trọng, cho ăn.
0,12 – 0,25mg/kg thể trọng, tiêm bắp, tĩnh mạch.

➢ **Prometazin (Promethazinium cloratum)**

Tác dụng yếu hơn, ngắn hơn Clorpromazin.

Tác dụng rõ: Đối kháng với Histamin, Serotonin.

Ứng dụng tốt: Điều trị viêm da do nguyên nhân Stress, "bệnh du lịch".

Chú ý: Ánh sáng làm phân huỷ biến màu thuốc trong dung dịch. Do đó khi thuốc đã biến màu, không được sử dụng.

Liều lượng: Chó: 1 – 4mg/kg thể trọng, cho ăn, có thể tiêm tĩnh mạch.

b) Các Butirophenol

Tác dụng trấn tĩnh mạnh hơn các dẫn xuất Phenothiazin, cũng có tác dụng chống nôn, giảm đau.

Ức chế các tác dụng của Dopamin và NA trong hệ thần kinh trung ương; còn là chất đối kháng hệ Cholinerg.

Tác dụng phụ: hạ huyết áp (do ức chế Receptor α_1, đối kháng yếu với H_1 – Receptor).

➢ **Droperidol**

Tác dụng trấn tĩnh mạnh gấp 400 lần Clorpromazin. Tác dụng chống nôn gấp 1000 lần Clorpromazin.

➢ **Azaperol**

Chỉ dùng cho lợn. Tác dụng kéo dài 2 – 3 giờ. Tác dụng trấn tĩnh gần giống với các thuốc an thần gây ngủ (Sedahypnoticum) liều cao, con vật nằm nghỉ nhưng vẫn tỉnh. Tác dụng nhẹ lên huyết áp, gây dãn mạch máu da, nhịp thở dày. Phân huỷ trong gan. Thải theo phân sau 16 giờ. Không độc. Không tiêm tĩnh mạch.

– *Ứng dụng:*

Trấn tĩnh, thuốc chống tác hại và loại trừ tác hại của stress, loại trừ thân nhiệt tăng cao do Halothan ở lợn.

Phối hợp với Metomidat để tăng tác dụng tê.

Tác dụng phụ: tiết nhiều nước bọt (tác dụng phó giao cảm), nhịp hô hấp tăng.

– *Liều lượng:* 1 – 4mg/kg thể trọng, tiêm bắp.

c) Các Alcaloid của cây ba gạc và cây dừa cạn

Trong cây ba gạc có hơn 20 loại Alcaloid khác nhau.

➢ **Reserpin**

Tác dụng trấn tĩnh mạnh nhất so với hơn 20 Alcaloid khác của cây.

Ngoài ra, còn có tác dụng hạ huyết áp

– *Tác dụng dược lý:* Giảm nồng độ NA, Dopamin, Serotonin và Gamma - Amino – Butiric acid (GABA) trong não.

– *Cơ chế:*

Ức chế thu hồi Catecholamin ở tận cùng sợi thần kinh để MAO phân huỷ chúng. Mặt khác ức chế sự giải phóng NA từ kho dự trữ trong các "bóng" ở tận cùng sợi thần kinh. Kết quả làm giảm lượng Catecholamin ở thần kinh trung ương (an thần) và ở ngoại biên (làm hạ huyết áp).

Tác dụng của các dẫn xuất Phenothiazin khác nhau là khác nhau. Nói chung, tác dụng xuất hiện chậm nhưng kéo dài, thậm chí còn có hiện tượng tích lũy tác dụng.

Với gà tây, dù dùng liều rất cao, cũng không thể hiện tác dụng chống stress.

2.2.2. Thuốc ngủ – an thần (Sedativa, Hypnotica, Anxiolytica)

Là các thuốc loại trừ được: sự mẫn cảm các kích thích của hệ thần kinh trung ương, thế hiệu thần kinh, trạng thái mất yên tĩnh tâm thần. Bên cạnh đó, các hoạt động sinh lý, tâm thức vẫn còn nguyên vẹn.

Ngoài các thuốc là chủ vận của Receptor α_2 ra, các thuốc khác với liều cao sẽ gây ngủ (Hypnotica).

Các thuốc gây ngủ là những chất thúc đẩy sự hình thành quá trình ngủ sinh lý, làm cho ngủ sâu, kéo dài. Với liều lượng gây ngủ, sau khi tỉnh dậy, không có tình trạng mệt mỏi kéo dài.

Các Barbiturat là những thuốc ngủ điển hình.

Cần phân biệt:

– Các thuốc chỉ hỗ trợ gây ngủ là các Hypnogen; nhưng thật ra, điều này chỉ phụ thuộc vào liều lượng. Meprobamat, Trimetozin được coi là những Hypnogen vì trong mọi trường hợp, chúng chỉ hỗ trợ gây ngủ, không tạo nên giấc ngủ sâu.

– Các thuốc vừa có tác dụng an thần, vừa có tác dụng ngủ được gọi là các Sedatohypnoticum. Đặc điểm của các thuốc này là ở liều cao có tác dụng gây mê. Độ mê có thể điều chỉnh được tuỳ thuộc ở liều lượng thuốc. Tuy nhiên, với các thuốc đã biết hiện nay, không dùng riêng một mình chúng để gây mê. Chúng không ngăn chặn được các kích thích ưu năng có hại ở vỏ não, không ảnh hưởng đến hệ thần kinh thực vật. Thuốc có tác dụng giải trừ trạng thái căng thẳng tâm thần, giải trừ thế hiệu nội tại gây nên stress, ức chế phản xạ có điều kiện và không điều kiện (Anxiolytica).

– Ngoại trừ các chất chủ vận với Receptor α_2, các thuốc còn có tác dụng giảm đau (yếu hơn các thuốc nhóm Analgeticum – nhóm thuốc giảm đau), giảm co giật, ở liều cao làm suy giảm trung tâm hô hấp.

– Trong nhóm này có các thuốc:

Các Barbiturat, các loại cồn, các Aldehyt, Natrium bromid, $MgSO_4$, các chủ vận Receptor α_2, các Benzodiazepin, Meprobamat.

a) Các chất chủ vận Receptor α_2

Trong số các chất chủ vận Receptor α_2, Clonidin là một dẫn xuất Imidazol điển hình.

– Cơ chế:

Thuốc có tác dụng cường Receptor α_2 ở trung ương; còn ở ngoại biên chỉ thoáng qua nên tăng huyết áp ngắn. Sau đó tác dụng cường α_2 ở trung ương chiếm ưu thế; Clonidin làm giảm giải phóng NA ở các Nơron giao cảm tại hành tuỷ, gây giảm nhịp tim, giảm trương lực giao cảm, dẫn đến hạ huyết áp. Thuốc được dùng điều trị cao huyết áp ở người. Bên cạnh tác dụng hạ huyết áp, thuốc đồng thời cũng thể hiện tác dụng: trấn tĩnh mạnh, ức chế phản xạ có điều kiện, hạ thân nhiệt, ức chế mẫn cảm tự động. Đây chính là những tác dụng trấn tĩnh được ứng dụng trong thú y.

Trong thú y, bên cạnh Clonidin, gần đây chỉ sử dụng một số thuốc: Xylazin, Detomidin và Medetomidin. Các thuốc này an thần mạnh, giảm đau và nhão cơ nhẹ. Liều cao không gây buồn ngủ; nhưng lại làm tăng tác dụng của các thuốc giảm đau, gây ngủ, các Barbiturat và Ketamin.

Tác dụng an thần, giảm đau sẽ xuất hiện chỉ vài phút sau khi tiêm tĩnh mạch. Tác động tối đa tuỳ thuộc vào liều lượng, có thể kéo dài 30 – 40 phút. Sau 2 – 6 giờ hết tác dụng.

– Tác dụng phụ:

Huyết áp đột ngột tăng cao (một phần do phản xạ, một phần do tác dụng trung tâm), dẫn đến loạn nhịp tim. Thở sâu hơn, tần số hô hấp giảm chút ít. Nhu động ruột và phân tiết dạ dày hơi tăng. Giảm giải phóng Insulin, Renin, ADH, hậu quả là đường huyết tăng, đái tháo đường. Trong thực tế, xảy ra rung cơ.

– Ứng dụng: Để làm mất cảm giác đau, an thần.

Thường các chế phẩm này được dùng cho phẫu thuật khi các phẫu thuật chỉ cần gây tê cục bộ.

Để giải trừ tác dụng của thuốc nhóm này, có thể dùng các thuốc đối kháng Receptor α_2 (Yohimbin, Atipamezol).

➢ **Xylazin (Rompun)**

– Tính chất:

Muối Clorhydrat của Xylazin tan tốt trong nước.

Dung dịch tiêm có pH khoảng 5,5. Ổn định ở nhiệt độ phòng.

– Tác dụng dược lý:

Đây là thuốc có tác dụng an thần, giảm đau, nhão cơ (mềm cơ).

Các tác dụng này có thể bị đảo lộn bởi các chất đối kháng Receptor α_2 (như Yohimbin, Idazoxan).

Các đặc điểm nói trên có liên quan với sự kích thích Receptor α_2 ở trước Cinap (Precinap) trong hệ thần kinh trung ương.

Ta nhận thấy Xylazin cũng thể hiện cả vai trò là chất chủ vận của Receptor α_1 (cả ngoại biên, cả trung tâm).

Do giảm dẫn truyền kích thích thần kinh nên làm giảm (tonus) co cơ vân, làm nhão cơ. Các co thắt cơ trơn cũng được giải trừ.

Nhưng lại kích thích các Nơron ở vùng Trigger.

Kích thích trung tâm nôn rất mạnh ở mèo và ở chó. Thật lý thú, tác dụng này không thể giải trừ được bằng các chất đối kháng với hệ α – Adrenerg, và cũng không cả với hệ Dopaminerg. Người ta giả thiết rằng Xylazin làm nôn là do nó có tác dụng kích kích với các Receptor Opiat.

Trái với tác dụng gây nôn ở mèo và chó, Xylazin không có tác dụng này ở ngựa và loài nhai lại. Điều này được giải thích như sau: Số lượng và sự phân bố của các Receptor – Opiat ở các loài vật khác nhau là không giống nhau.

Xylazin thể hiện tác dụng an thần không chỉ tuỳ thuộc vào loài vật mà còn có những đặc thù khác nhau ở mức cá thể. Mẫn cảm nhất là bò. Ở ngựa, chó và mèo, muốn đạt được tác dụng mong muốn phải dùng liều lượng gấp 10 – 20 lần. Ở lợn gấp 20 – 40 lần cũng không đủ an thần và giảm đau. Do đó rất ít khi dùng Xylazin cho lợn.

Có thể tiêm bắp, tĩnh mạch. Thời gian xuất hiện tác dụng phụ thuộc vào đường đưa thuốc, còn mức độ tác dụng lại phụ thuộc vào liều lượng. Tiêm tĩnh mạch con vật "say" sau vài phút; tiêm bắp phải sau 10 – 15 phút. Tác dụng giảm đau và dãn cơ xảy ra ngắn (30 – 60 phút, tuỳ liều lượng), rõ nhất ở bò. Liều cao, bò thường nằm xuống và chìm vào trạng thái ngủ. Ở ngựa, dấu hiệu nhão cơ kém và luôn luôn ở tư thế đứng, không mê. Liều cao sẽ an thần (ngủ) có các dấu hiệu giống như Chloralhydrat.

Tác dụng giảm đau chỉ có khi đã mê sâu, như vậy muốn làm phẫu thuật phải dùng thuốc tê cục bộ.

– Dược động học:

Tiêm bắp hấp thu nhanh, sinh khả dụng ở chó là 90%, bò 70%, ngựa 50%. Không có phản ứng kích thích cục bộ nơi tiêm.

Phân huỷ ở gan. Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, một phần qua phân.

– Tác dụng phụ:

Ở một số loài vật, sau khi huyết áp tăng (quá độ) sẽ rối loạn nhịp tim, huyết áp hạ, tần số hô hấp giảm, cá biệt thở khó.

Ở ngựa, do tác dụng lên quá trình vận mạch, làm tăng Tonus Vagus. Để chống lại hiện tượng tăng nhịp tim và các dấu hiệu phó giao cảm khác, có thể dùng Atropin 0,04mg/kg thể trọng.

Mèo và chó bị nôn (Xylazin làm thuốc gây nôn cho mèo).

Liều cao ở bò, gây chướng hơi dạ cỏ do giảm nhu động, bài niệu tăng, Glucose niệu xuất hiện, Insulin máu giảm.

Tiêm tĩnh mạch cho ngựa, Xylazin gây co giật, có khi chết.

Không dùng Xylazin cho gia súc chửa thời kỳ cuối vì có thể gây sảy thai.

– Ứng dụng:

Kiểm tra lâm sàng, làm các tiểu phẫu thuật ở bò (khi đã đạt được mức độ an thần, giảm đau cần thiết).

Với ngựa, phải phối hợp với Propyonilpromazin, Chloralhydrat để tăng tác dụng "mê".

Với mèo phải phối hợp Xylazin với Ketamin.

Chú ý: Phải thận trọng theo dõi các dấu hiệu như suy tim, huyết áp tụt, shock, rối loạn công năng thận và gan, động kinh.

– Liều lượng:

Ngựa: 2 – 3mg/kg thể trọng, tiêm bắp; 0,5 – 1mg/kg thể trọng, tiêm tĩnh mạch.

Bò: 0,05 – 0,2mg/kg thể trọng, tiêm bắp.

Chó: 1 – 2mg/kg thể trọng, tiêm bắp.

Mèo: 3mg/kg thể trọng, tiêm bắp.

➢ **Detomidin (Domosedan)**

Đây là thuốc có tác dụng an thần – giảm đau, ưu tiên dùng cho ngựa.

– Tính chất: Muối Chlohydrat dễ tan trong nước, cần bảo quản ở nơi mát, tránh ánh sáng vì dễ bị phân huỷ bởi 2 yếu tố này.

– Tác dụng dược lý:

Là chất chủ vận của Adrenoceptor α_2, tác dụng mạnh hơn Xylazin. Liều cao cũng liên kết cả với Receptor α_1.

Tác dụng giảm đau tỏ ra tốt hơn Xylazin. Thời gian tác dụng và mức độ tác dụng phụ thuộc vào liều lượng sử dụng. Liều thấp 20 – 40µg/kg thể trọng, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch đã làm con vật yên tĩnh để làm các kiểm tra lâm sàng, liều 40 – 80µg/kg thể trọng, tác dụng giảm đau rất rõ. Sau vài phút đã có tác dụng, duy trì 1 – 6 giờ. Liều cao hơn sẽ gây các tác dụng phụ nặng nề như: huyết áp cao (tạm thời), sau đó loạn nhịp tim và huyết áp hạ. Hô hấp sâu và nhịp thở dày. Thường gặp ở mọi trường hợp có chảy mồ hôi, chảy rãi, run cơ và đi loạng choạng. Không hiếm trường hợp dương vật sa ra ngoài. Liều gấp 10 – 40 lần liều sử dụng sẽ rối loạn hô hấp và tuần hoàn nặng. Các rối loạn này khó trở lại bình thường và có thể chết. Cấp cứu bằng Atropin để giảm các triệu chứng độc.

Thông thường chỉ dùng tiêm bắp hoặc tĩnh mạch nhưng khi cho uống, thuốc cũng sẽ hấp thu tốt. Phân bố đều khắp cơ thể. Phân huỷ chậm, sản phẩm phân huỷ thải qua nước tiểu.

Dùng riêng Detomidin (đơn trị) cũng có tác dụng an thần, giảm đau; nhưng phối hợp với Thiopental, Ketamin, Opiat,... tác dụng an thần – ngủ tốt hơn.

- Không dùng phối hợp với các thuốc cường giao cảm và các Sulfonamid loại tác dụng dài. Không dùng cho gia súc chửa thời kỳ cuối. Nhiều nước không sử dụng cho bò.

– Liều lượng:

Ngựa 10 – 80µg/kg thể trọng, tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm.

Khi phối hợp với Butorphanol (một dẫn xuất Opiat), tiến hành như sau: 12µg/kg thể trọng Detomidin tiêm tĩnh mạch. Sau 5 phút, 25µg/kg thể trọng Butorphanol tiêm tĩnh mạch. (Cho vật nuôi có thể trọng đến 200kg). Trên 200kg: 5mg Detomidin, sau đó 10mg Butorphanol, tiêm tĩnh mạch.

b) Các Benzodiazepin

Chỉ có vài thuốc nhóm này được sử dụng trong lâm sàng. Là thuốc dùng nhiều và có xu hướng ngày càng nhiều ở y tế để giải trừ các tác hại của stress môi trường (căng thẳng thần kinh) và được xếp vào nhóm thuốc an thần chủ yếu Anxiolytica. Trong thú y cũng dùng để an thần, làm dãn cơ, loại trừ tác hại của stress.

Có các thuốc:

➢ **Diazepam (Diazepamum)**

Dùng an thần cho các loài vật: 1 – 1,5mg/kg thể trọng, cho ăn.

Chó động kinh (Epileptics): 5 – 10mg, tiêm tĩnh mạch. Sau đó 2 – 5mg/giờ, trong dịch truyền 5% Glucose.

➢ **Chlordizepoxyd**

Tác dụng 20 lần, yếu hơn Diazepam. Độc gan. Có thể gây quái thai. Ít dùng trong thú y.

Liều lượng chung: 5 – 10mg/kg thể trọng, cho ăn.

c) Các dẫn xuất khác

➢ **Meprobamat**

Dùng an thần cho gia súc nhỏ (tiểu gia súc).

Cho chó: 20 – 40mg/kg thể trọng, cho ăn, chia nhiều lần trong ngày.

Mèo: 40 – 90mg/kg thể trọng.

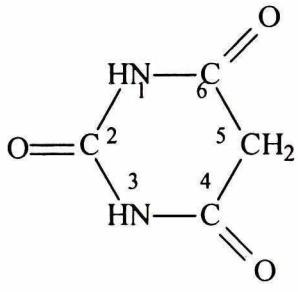
➢ **Trimetozin (Trioxazin)**

Tác dụng an thần nhẹ. Ức chế thần kinh – cơ khi co giật; nhưng không gây nhão cơ. Độc ít.

Ứng dụng phòng, chống gia cầm mổ cắn, rỉa thịt nhau (Kannibalizm).

Trộn thuốc trong thức ăn 1% để phòng; 2% để làm ngừng hẳn mổ cắn, rỉa thịt lẫn nhau.

d) Các Barbiturat



– Người ta gọi chung các dẫn xuất của acid Barbituric là các Barbiturat. Bản thân acid Barbituric không có tác dụng với hệ thần kinh trung ương, nhưng ở vị trí C5, thay Hydrogen bằng nhóm Alkil hoặc Aril thì có tác dụng an thần – ngủ.

Các Barbiturat là những chất có tính acid yếu. Nhưng muối Natri của nó tan tốt trong nước và có pH 8,5 – 11,5; kích thích mạnh tổ chức, do đó chỉ tiêm tĩnh mạch. Thường đóng trong Ampul ở dạng bột. Khi dùng, pha với nước cất pha tiêm.

Thuốc tiêm Pentobarbital được ổn định tốt khi cho thêm Etylalkohol và Propylenglycol.

Tất cả các Barbiturat đều có tác dụng ức chế hệ thần kinh trung ương. Tác dụng này phụ thuộc vào liều lượng dùng, phương pháp sử dụng, đặc điểm dược động học và dược lực của mỗi thuốc, vào loài động vật và vào trạng thái sức khỏe của con vật.

– Căn cứ vào đặc điểm dược lực học của thuốc chia ra:

Thuốc tác dụng chậm hoặc nhanh.

Tác dụng kéo dài hay ngắn.

Nói chung: liều nhỏ gây an thần, liều cao gây ngủ (hypnotics); liều tăng cao hơn sẽ gây mê. Chỉ có một số thuốc trong đó được dùng để gây mê.

– *Cơ chế tác dụng:* Tác dụng của các thuốc Barbiturat là do tác động đến hệ GABA – erg (xem phần Thần kinh thực vật). Nó ức chế sự mẫn cảm thần kinh và dẫn truyền các kích thích thần kinh.

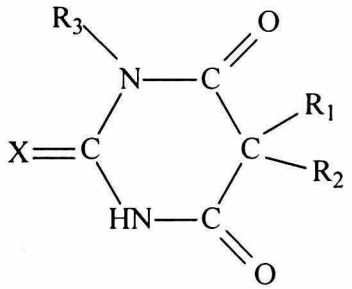
Bên cạnh đó cũng có một số phương thức tác động khác, liều cao hơn có thể gây tê liệt thần kinh trung ương.

Thuốc làm giảm sự tích lũy Canxi trong các bản tận cùng của sợi thần kinh và từ đó ức chế giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh (neurotransmitter).

Thuốc cũng làm giảm sự mẫn cảm đối với Ach ở bản vận động thần kinh – cơ.

Các Barbiturat tác dụng chọn lọc lên nhiều vùng của não. Mẫn cảm nhất là hệ thống hoạt hoá kích thích truyền lên ở vùng Centrencephalon, tiếp đó là vỏ não, tiểu não mẫn cảm ít, hệ thống truyền dẫn ở tiền đình và tuỷ sống, tiếp đến là các trung tâm quan trọng với cuộc sống ở hành tuỷ.

Bảng dưới đây giúp ta lựa chọn các Barbiturat để sử dụng, tuỳ theo mục đích điều trị.



Tên thuốc	R_1	R_2	R_3	X	Tác dụng điều trị
1. Tác dụng kéo dài					
Barbital (veronal)	Etyl	Etyl	H	O	AT, N
Phenobarbital (sevenal)	Etyl	phenyl	H	O	AT, N, C
2. Tác dụng trung bình					
Butobarbital (etoval)	Butyl	Etyl	H	O	AT, N
Amobarbital (dorlotyl)	Etyl	Isoamin	H	O	AT, N
Cyclobarbital (Hypnoval)	Etyl	Cyclohexinil	H	O	AT, N
3. Tác dụng ngắn					
Pentobarbital (nembutal)	Etyl	Metylbutyl	H	O	N, (C, M)
4. Tác dụng cực ngắn					
Hexobarbital (novopan)	Metyl	Cyclohexinil	Metyl	O	M
Methohexital (brietal)	Allil	Metylpent – 2 – inin	Metyl	O	M
Thiopental (intraval)	Etyl	Metylbutin	H	S	M
Venobarbital (inectin)	Etyl	Metylpropyl	H	S	M
Thiamylal (Surital)	Allin	Metylbutyl	H	S	M

Ghi chú: AT: an thần; N: ngủ; C: chống co giật; M: mê.

– Tác dụng dược lý:

Các Barbiturat là những thuốc có tác dụng an thần, ngủ, do ức chế hệ thần kinh trung ương (Sedatohypnotica), còn có tác dụng mềm cơ, nhão cơ, ngăn chặn co giật. Tuy nhiên, tác dụng giảm đau kém. Do tác dụng của Barbiturat, con vật nhão cơ tốt nhưng vẫn phản ứng với các kích thích đau.

Ức chế hoạt động của trung tâm hô hấp và các cơ hô hấp. Ngay liều gây ngủ cũng đã làm giảm mẫn cảm kích thích của trung tâm hô hấp.

Với các Barbiturat loại tác dụng cực ngắn, ở liều gây mê, cũng ức chế mạnh hô hấp, ít ảnh hưởng đến trung tâm ho.

Liều an thần gây ngủ: không ảnh hưởng trực tiếp đến hoạt động tim mạch.

Liều mê, tác dụng tổng hợp đến hệ thần kinh vận mạch. Tiếp đó, làm giảm (yếu) sự dẫn truyền co bóp ở cơ tim, dẫn đến hạ huyết áp, loạn nhịp tim.

Khi mê sâu, sự hoạt hoá các Baroreceptor giảm.

Nguy hiểm của mê do Barbiturat tăng lên do tụt huyết áp.

Chỉ số điều trị của các Barbiturat trong gây mê so với Ketamin và Medetomid thấp hơn từ 4 – 8 lần.

Liều cao làm giảm nhu động dạ dày – ruột.

Ngoại trừ mê lâu và sâu, các trường hợp sử dụng Barbiturat không ảnh hưởng đến hoạt động của thận. Mê kéo dài sẽ làm giảm trao đổi chất.

– Dược động học:

Hấp thu tốt ở đường tiêu hoá. Phân bố và phân huỷ thuốc trong cơ thể tuỳ từng loại thuốc. Điều này phụ thuộc vào độ hoà tan trong Lipid của mỗi thuốc.

Sự xuất hiện tác dụng mê của các thuốc không khác nhau do mức độ ion hoá khác nhau (vì pK_a của chúng khá gần nhau); mà phụ thuộc vào độ hoà tan trong Lipoid. Lý do: các thuốc Lipofie mạnh (hoà tan tốt trong Lipoid) sẽ xâm nhập nhanh qua hàng rào máu – não.

Một đặc điểm của các Barbiturat là có sự phân bố thứ cấp trong cơ thể. Sau khi xâm nhập vào cơ thể, chúng được đưa đến tích lũy ở các mô mỡ.

Các thuốc có tác dụng cực ngắn không phải do nó bị phân huỷ nhanh mà do nó bị đọng lại trong tổ chức mỡ.

Một phần các phân tử Barbiturat không phân huỷ, một phần phân huỷ ở gan và thải qua nước tiểu. Khi gan bị bệnh, không phân huỷ được, sẽ ngộ độc Barbiturat.

Các Barbiturat kích thích hoạt động hệ enzim Microsom ở gan làm các thuốc khác (không phải Barbiturat) bị phân huỷ nhanh hơn.

Trong thú y, được dùng để điều trị động kinh (epilepsia) và phải sử dụng liệu trình kéo dài.

Như trên đã nói, các Barbiturat được chia ra loại có thời gian tác dụng dài, loại tác dụng trung bình và loại ngắn. Tuy nhiên việc phân loại này còn chịu ảnh hưởng bởi các yếu tố loài vật. *Ví dụ:* Pentobarbital có quá trình phân huỷ ở ngựa và bò nhanh (loại tác dụng ngắn); còn ở chó, mèo lại rất chậm nên với gia súc này thì Pentobarbital là loại thuốc tác dụng trung bình.

Độ dài thời gian tác dụng của Barbiturat xác định các chỉ định của thuốc. Các Barbiturat thời gian kéo dài được dùng để an thần hoặc để gây ngủ. Còn các loại tác dụng ngắn hoặc cực ngắn được dùng để gây mê (xem phần Thuốc mê qua đường tiêm).

Các thuốc tác dụng kéo dài có: Barbital, Phenobarbital.

Các thuốc tác dụng trung bình: Butobarbital, Amobarbital, Allobarbital, Cyclobarbital,...

Các thuốc tác dụng ngắn: Pentobarbital.

Tác dụng cực ngắn có: Hexobarbital, Methohexital, Verobarbital, Thiopental, Thiamilal,...

➢ **Phenobarbital (Phenobarbitalum – DĐVN III)**

– Tính chất:

Ở dạng bột, màu trắng, tan ít trong nước (0,1%). Thường dùng muối Phenobarbitalum Natricum, dễ tan trong nước và cồn.

– Tác dụng dược lý:

Tác dụng mạnh và kéo dài hơn Barbital. Tác dụng giảm co giật rất tốt. Được dùng trấn tĩnh, ngăn ngừa động kinh cho tiểu gia súc. Với đại gia súc, không dùng trấn tĩnh song có tác dụng đối kháng với Strychnin và uốn ván. Dùng dạng thuốc tiêm để giảm bớt hiện tượng liệt hô hấp bởi ngộ độc 2 thuốc này.

– Tác dụng phụ:

Ở chó, có thể hôn mê khi mới điều trị. Vì thế phải dùng liều nhỏ khi bắt đầu đợt điều trị (chữa động kinh).

Có thể đái đường, đa niệu.

Khi ngừng điều trị đột ngột, có thể gây co giật kiểu động kinh.

– Liều lượng:

Chó, mèo: 1,5 – 5mg/kg thể trọng, po, ngày 2 lần, thời gian bán thải ở chó là 40 – 70 giờ. Vì thế liều lượng trên luôn đảm bảo nồng độ điều trị trong máu ổn định. Cần điều trị 2 – 3 tuần.

Điều trị uốn ván ở ngựa: 12mg/kg thể trọng, tiêm tĩnh mạch. Truyền chậm trong 20 phút.

Liều điều trị chung: 6mg/kg thể trọng, tiêm tĩnh mạch chậm, cứ 12 giờ tiêm 1 lần.

e) Cồn và aldehyd

Ethyl alkohol: Trong thú y không dùng riêng rẽ cồn Etylic để trấn tĩnh hay gây ngủ mà phối hợp với Chloralhydrat để gây mê.

Trên gia súc, mới đầu, bao giờ cũng gây các triệu chứng kích thích, đặc biệt ở bò. Liều cao hơn, gây loạng choạng, mất thăng bằng, ngã nằm xuống đất, ngủ. Tăng liều sẽ mê nhưng sẽ gây liệt trung tâm hô hấp, vận mạch, chết.

2.2.3. Thuốc giảm đau (Analgetica)

Đau được tiếp nhận bởi Nociceptor. Sau khi được truyền dẫn bởi nhiều đường, các kích thích được truyền vào vùng nhận cảm giác đau ở vỏ não. Ở đấy được nhận biết. Các Nociceptor có nhiều trong phần bao quanh các bản vận động cơ trơn và mao mạch, trong màng xương, trong màng não.

Các Nocireceptor rất mẫn cảm với các kích thích nhiệt, hoá học, vật lý có hại cho cơ thể. Tại các ổ viêm, do thế hiệu kích thích giảm nên mẫn cảm đã tăng lên. Tuỷ sống cho phép các nhận cảm đau đi qua để lên não. Tuỷ sống cũng có thể cản trở hoặc làm thay đổi "nhịp đau" không cho truyền qua. Các Opinoidpeptid có tác dụng điều hoà sự dẫn truyền này.

Theo đường truyền dẫn, các cảm giác đau và nhiệt từ tuỷ sống sẽ truyền lên vùng Thalamus (đồi thị). Từ đấy một mặt lan sang Hpothalamus, kích thích các trung tâm thần kinh thực vật ở đó, (giao cảm), làm co mạch, tăng huyết áp; mặt khác, truyền lệnh cho các cơ quan tự vệ, thông qua cơ chế phản xạ không điều kiện, con vật né tránh, phản ứng lại với các nguyên nhân gây đau. Các phản xạ này độc lập với cảm giác đau; thậm chí làm tăng khả năng loại trừ các phản ứng của vỏ não.

Trong thú y, các triệu chứng đau ở con vật, là dấu hiệu cảnh báo người thầy thuốc thú y rằng: trong cơ thể vật nuôi đang có tình trạng bất ổn. Phải đi tìm nguyên nhân của những dấu hiệu đau đó. Tuy nhiên việc giảm đau cho con vật cũng là điều cần thiết, bắt buộc phải làm vì nó hỗ trợ thêm cho quá trình khỏi bệnh.

Giữa các loài vật khác nhau, mức độ mẫn cảm với đau cũng rất khác nhau. Bò, cừu, những con ngựa dạng trầm tính ít mẫn cảm với đau hơn, so với chó, mèo, dê và những con ngựa có thần kinh dạng hưng phấn.

Các thuốc giảm đau có thể là những thuốc giảm đau cục bộ (thuốc tê) có thể là thuốc giảm đau trung tâm (thần kinh trung ương)

Các thuốc giảm đau trung tâm là những thuốc chỉ tác dụng chọn lọc làm giảm cảm giác đau. Ở những liều điều trị, không ảnh hưởng đến hoạt động của các cảm giác khác, không làm giảm hoặc làm mất các hoạt động tinh thần (nhận biết), hay hoạt động có tính chất vật lý (vận động).

Dựa vào tính chất giảm đau của thuốc, chia làm hai nhóm:

Các thuốc gảm đau mạnh, gây ngủ (major analgetica).

Các thuốc giảm đau yếu, không gây ngủ; nhưng lại hạ sốt, giảm viêm (minor analgestica).

2.2.3.1. Các thuốc giảm đau – gây ngủ. Morphin và các dẫn xuất

a) Đặc điểm

Ở liều điều trị, các thuốc này làm giảm cảm giác đau một cách chọn lọc. Không gây ảnh hưởng đến hoạt động toàn thân, đến tri giác.

Thuốc loại trừ tất cả kích thích đau ở vỏ não, hệ lưới và ở tuỷ sống.

Các thuốc loại Opioid có tác dụng này. Trước đây gọi chung là Opiat. Nay cách gọi mới nhất là Opioid.

Opioid bao gồm: Các dẫn xuất tự nhiên, các dẫn xuất bán tổng hợp đi từ Morphin; hay các dẫn xuất tổng hợp với cấu trúc hoá học khác hẳn Morphin; các chất đối kháng (antagonist); thậm chí cả các Peptid nội sinh thể hiện tác dụng kiểu Morphin.

b) Phân loại các thuốc giảm đau – gây ngủ

Có nhiều cách phân loại:

– Phân loại theo nguồn gốc:

+ Các Alcaloid thuốc phiện tự nhiên.

+ Các dẫn xuất bán tổng hợp.

+ Các thuốc giảm đau gây ngủ tổng hợp.

– Phân loại theo dược lực trong lâm sàng:

+ Các thuốc tác dụng yếu và trung bình (*Ví dụ:* Codein, Pentazocin).

+ Các thuốc tác dụng mạnh (Morphin, Fentanil).

– Phân loại dựa trên hoạt tính với Receptor:
+ Các chất chủ vận (agonoist).
+ Các chất đối kháng thuần túy (antagonist).
+ Các chất có tác dụng hỗn hợp cả chủ vận và đối kháng.
Có thể sắp xếp các thuốc giảm đau gây ngủ như sau:

Tên thuốc	Hoạt hoá Receptor
1. Các Alcaloid thuốc phiện thiên nhiên:	
Morphin	CVM
Codein	CVTB
2. Các hợp chất tổng hợp	
Azidomorphin	CVM
Heroin	CVM
Oxymorphin	CVM
Hydromorphin	CVM
Dihydrocodein	CVTB
Hydrocodon	CVTB
Ethylmorphin	CVTB
Buprenorphin	CVTB/ĐK
3. Các dẫn xuất tổng hợp:	
– Các Morphinan:	
Levorphanol	CVTB
Butorphanol	CVTB/ĐK
– Các Diphenyl – Heptan:	
Methadon	CVM
Piritramid	CVM
– Các Phenylpiperidin:	
Pethidin	CVM
Fentanyl	CVM
Diphenoxylat	CVTB
Loperamid	CVTB
– Các dẫn xuất Benzomorphan:	
Pentazocin	CVTB/ĐK

Ghi chú: CVM: Chất chủ vận tác dụng mạnh.
CVTB: Chất chủ vận tác dụng trung bình.
CVTB/ĐK: Chất chủ vận trung bình/Chất đối kháng (Tác dụng hỗn hợp).

c) Các Receptor Opioid và các Peptid nội sinh

Các nghiên cứu hiện đại đã khẳng định: Vị trí nối – Morphin (các Receptor Opioid) rất nhiều trong sừng lưng vùng xám của tuỷ sống, trong thân não, trong Hpothalamus,... Trên các vị trí đó có các thuốc gắn vào.

Ngoài ra, các Receptor Opioid cũng còn thấy trong hệ thống thần kinh vận động, trong ống tiêu hoá, thận, tim, thượng thận, thậm chí có cả trong các tế bào mỡ và trên bề mặt của các Lymphocyt.

Các chất HHTG đã biết như NA, Ach, Serotonin không gắn vào các Receptor này.

Tính đặc hiệu trong các Receptor Opioid thể hiện trong sự liên kết của các Ligand nội sinh.

Gần đây đã phát hiện khá nhiều loại Ligand nội sinh. Đó là những Peptid được phân biệt bởi các đặc điểm di truyền.

Các Ligand nội sinh được phân làm 3 nhóm chính:

– Các Enkephalin.

– Các Endorphin.

– Các Dinorphin.

Vai trò sinh lý của các Opioid Peptid vẫn còn chưa hiểu biết nhiều.

Người ta khẳng định rằng các Enkephalin là những Neurotransmitter điều khiển các chức năng trong hệ thống ức chế đau tổng hợp trong thân não.

Các loại Enkephalin ức chế các Nơron hướng tâm giải phóng các chất có tác dụng ức chế giống như Morphin. Có lẽ còn có vai trò trong sự điều hoà hormon.

Có 4 loại Opioid Receptor:

– μ – Receptor (Muy – Receptor): Thông qua Receptor này Morphin và các dẫn xuất có tác dụng làm giảm hô hấp, giảm nhu động ống tiêu hoá (dạ dày – ruột).

– δ – Receptor (Denta – Receptor): Morphin trực tiếp làm giảm hoạt động cơ tim, hô hấp, giảm nhu động.

Nó cũng có vai trò trong hình thành phản ứng sốc chấn thương, ảnh hưởng tư thế con vật.

– Kappa – Receptor: Kích thích Receptor này làm giảm đau, nhất là đau cột sống, làm thu nhỏ đồng tử.

– Sigma – Receptor: Do kích thích Receptor đưa đến những ảo giác, dãn đồng tử, kích thích hô hấp, vận mạch

Tỷ lệ và số lượng các loại Receptor ở các loài vật nuôi khác nhau là khác nhau và vì thế tác dụng của Morphin lên chúng cũng khác nhau. Morphin, Codein và các dẫn xuất bán tổng hợp hay tổng hợp sẽ gắn vào các Receptor Opioid bằng những ái lực khác nhau. Điều này phụ thuộc vào cấu trúc hoá học của chúng.

Một hợp chất, với loại Receptor này, nó là chất chủ vận (agonoist) với Receptor khác, nó lại là chất đối kháng (antagonist).

Vì vậy, chỉ định điều trị của một thuốc giảm đau cụ thể nào đó phải dựa trên cơ sở chúng liên kết với loại Receptor nào. Tất nhiên, cũng cần phải tính toán đến dược động học của chúng.

d) Các thuốc quan trọng

➢ **Opium (Thuốc phiện)**

Thuốc phiện là nhựa phơi khô của cây thuốc phiện (*Papaver somniferum*). Được trồng nhiều ở vùng Trung Á. Tại Việt Nam, trước đây được trồng lẻ tẻ ở các vùng núi phía Tây Bắc Bộ, Bắc Trung Bộ. Năm 1980 – 1984, Phạm Khắc Hiếu, Đỗ Quý Mùi, Bùi Thị Tho và nhóm các nhà khoa học của Trường Đại học Nông Nghiệp I – Hà Nội đã thí nghiệm thành công trồng thử cây tại vùng đồng bằng Bắc Bộ. Các tác giả cho biết: Cây thuốc phiện, giống hoa tím hoặc hoa tím xen đỏ, cho năng suất thuốc phiện cao nhất: 18 – 20kg/ha, 300 – 350kg hạt (là loại thực phẩm

cao cấp) và 500 – 550kg vỏ quả khô (Anh túc xác); các giống khác cho năng suất thấp hơn.

Anh túc xác sử dụng phối hợp với thuốc kháng khuẩn, có hiệu quả điều trị tiêu chảy do nhiễm khuẩn ở gia súc (trong đó có bệnh lợn con phân trắng) đạt 90 – 95% khỏi bệnh, ít tái phát.

Các tác giả cũng cho biết: nhựa thuốc phiện trồng ở đồng bằng Bắc Bộ có hàm lượng Morphin: 16%, Codein: 1%, Papaverin: 4% (các giống khác nhau, quy trình kỹ thuật canh tác khác nhau, hoạt chất cũng rất khác nhau).

Trong nhựa thuốc phiện có nhiều loại Alcaloid (26 loại), được chia thành hai nhóm:

+ Các hợp chất có nhân Phenantren như Morphin, Codein, Tebain,...

+ Các chất có cấu trúc Benzyl – Iso Quinolein như Papaverin, Narcotin, Narcein,...

Tác dụng của nhựa thuốc phiện hoặc Anh túc xác (vỏ quả phơi khô, sau khi đã chích nhựa) chủ yếu là tác dụng của Morphin; các Alcaloid khác, có tác dụng hỗ trợ tăng cường tác dụng cho Morphin.

Morphin, Codein là thuốc giảm đau. Papaverin là thuốc giảm co thắt cơ trơn. Narcotin và Tebain kích thích trung tâm hô hấp, do đó làm giảm ức chế hô hấp của Morphin. Narcotin và Codein cũng có tác dụng giảm ho.

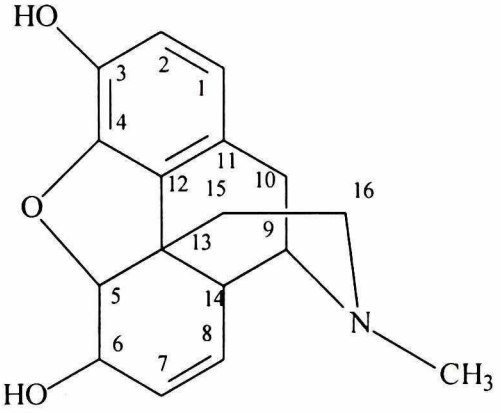
Khi tính toán liều dùng của thuốc phiện, ta dựa vào liều lượng của Morphin để xác định.

Thường dùng Opium ở dạng bột, viên, rượu. Phối hợp opium với rễ cây Ipecacuanha làm thuốc chữa ho long đờm (hàm lượng Morphin được tính là 1% trong chế phẩm).

Liều lượng: Chó: 5 – 10mg/kg thể trọng, po.

➢ **Morphin (Morphinium Chloratum – DĐVN III)**

– *Tính chất:* Morphin là Alcaloid chính của thuốc phiện, tinh thể màu trắng, ít tan trong nước. Dạng muối acid tan tốt (4 – 6%).



Ở C_3 có nhóm OH Phenol; ở C_6 có nhóm OH rượu; ở C_{13} có nhóm CH_3 gắn với Amin bậc 3.

Quan hệ giữa tác dụng dược lý của Morphin với các nhóm hoá học nói trên:

+ Nhóm OH Phenol: nếu Ankyl hoá nhóm này, *ví dụ:* Metylmorphin (Codein); Etylmorphin (Dionin) sẽ làm giảm tác dụng giảm đau. Nếu Acetyl hoá (Acetyl Morphin) tác dụng của Morphin được tăng cường.

+ Nhóm OH rượu: Nếu bị khử H để thành nhóm Ceton (Hydromorphin); nếu Este hoá, Ete hoá sẽ làm tăng tác dụng giảm đau nhưng độc tính cũng tăng lên và thời gian tác dụng ngắn lại.

+ Nếu cả hai nhóm OH này đều bị Acetyl hoá, tác dụng giảm đau (và gây nghiện ở người) sẽ tăng rất mạnh. Heroin (diacetylmorphine) là một ví dụ điển hình.

+ Nhóm Metyl gắn với Amin bậc 3 thay bằng Etyl, tác dụng bị giảm rõ rệt.

+ Nếu oxy hoá nhóm OH rượu và nối đôi giữa Cacbon số 7 – 8 bị khử, ta được Dihydromorphinon; sẽ làm tăng tác dụng.

– Nếu thay bằng nhóm Azidol vào vị trí C_6 ta được Azidomorphin, sẽ tăng tác dụng giảm đau rất nhiều.

– Cơ chế tác dụng:

Morphin và các thuốc giảm đau Opioid có tác dụng làm giảm sự giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh (neurotransmitter); từ đó thể hiện tác dụng ức chế trên nhiều vùng của hệ thần kinh. Có lẽ sự ức chế Adenilcyclase cũng có vai trò trong các tác dụng của thuốc.

– Tác dụng dược lý:

Tác dụng quan trọng nhất của Morphin là giảm đau. Từ đó làm con vật yên tĩnh, trạng thái tâm thần ổn định, giảm bớt các sự cố do đau. Ở một số loài như chó, khỉ, chuột bạch, thỏ, các loài chim có tác dụng trấn tĩnh – an thần (ataractica, neurolepica), giảm đau do Morphin ức chế hoạt động của hệ thần kinh trung ương. Khi dùng liều cao, cũng có tác dụng gây ngủ như ở người; hoặc tối thiểu cũng ở trạng thái gần như ngủ. Có một số cá thể khi dùng liều thấp, không yên tĩnh mà lại bị kích thích (excitacio), giống như ở người, trung tâm đau bị ức chế; nhưng một số trung tâm khác bị kích thích như nôn, co đồng tử, chậm nhịp tim,...

Trong thực tế lâm sàng, ở chó trước khi có tác dụng yên tĩnh, giảm đau, con vật thể hiện trạng thái kích thích nhẹ.

Với mèo, trong mọi trường hợp thuốc gây kích thích cấp, con vật lên "cơn điên Morphin" hành vi rối loạn, nôn.

Ở ngựa, bò, lợn, cừu và dê tuy không đặc biệt mẫn cảm như mèo, nhưng tuỳ theo liều dùng sẽ có dấu hiệu kích thích nặng hay nhẹ. Đó là do trên vỏ não và vùng Amyggdala ở gian não của các loài vật này có ít Receptor Opioid hơn, so với các loài được Morphin làm giảm đau. Tuy vậy, điều giải thích này vẫn chưa thoả đáng; bởi vì trên những con mèo thực nghiệm đã cắt bỏ phần Amygdala Morphin gây cơn điên; nhưng trên những con khỉ thực nghiệm tương tự, lại vẫn rất yên tĩnh, giảm đau.

Có thể các hoạt động của hệ thần kinh Dopaminerg và Adrenerg ở não, có vai trò trong các đáp ứng của mèo đối với Morphin.

Morphin cũng làm giảm các kích thích ở trung tâm hô hấp của gia súc giống như ở người, làm nhịp thở chậm và sâu. Liều cao gây nhịp thở Cheyne – Stoks và có thể làm liệt trung tâm hô hấp. Morphin có tác dụng ức chế trung tâm ho nhưng yếu hơn so với một số Opioid khác

Morphin kích thích các Receptor hoá học ở sàn não thất 4 (Triggerzona). Vì thế, ở chó, sau khi cho thuốc, hầu như tất cả đều bị nôn. Do kích thích trung tâm Vagus và trung tâm dây thần kinh III nên làm giảm nhịp tim; Morphin cũng đồng thời gây giải phóng Histamin nên gây hạ áp nhẹ,...

Đồng tử mắt của các loài có thể hiện tác dụng ức chế của Morphin sẽ co nhỏ; ngược lại, ở các loài bị kích thích bởi Morphin sẽ dãn rộng.

Với cơ trơn, Morphin làm tăng co thắt (Tonus) cơ trơn thành ruột; làm co các cơ vòng (cơ hạ vị, hậu môn,...) nhưng không làm ức chế nhu động. Làm giảm phản xạ thải phân, do đó dẫn đến táo bón.

Với hệ thống nội tiết, Morphin làm tăng phân tiết Prolactin, ADH và Somatotropin.

– *Dược động học:*

Trong thú y thường chỉ dùng Morphin ở dạng tiêm: Sc, im, iv. Mặc dù ở đường tiêu hoá cũng được hấp thu tốt. Sau 2 – 10 phút, thuốc có tác dụng và duy trì tác dụng tối đa trong 30 – 60 phút. Phải sau nhiều giờ mới hết tác dụng.

Tại gan, Morphin liên hợp với acid Glucuronic. Thải trừ một phần qua nước tiểu, một phần qua mật (có chu trình gan – ruột).

– *Ứng dụng:*

Giảm đau và là thuốc tiền mê cho chó. Với các loài vật khác cũng dùng nhưng liều lượng thấp. Không dùng cho mèo. Thuốc hỗ trợ gây mê, giúp mê sâu, giảm đau mạnh nên có thể giảm bớt lượng thuốc mê. Do thải trừ chậm nên sau phẫu thuật vẫn có tác dụng tốt. Tuy nhiên không tốt cho hô hấp, cần lưu ý tác dụng này.

– *Liều lượng:* Chó: 0,2mg/kg thể trọng, Sc, im.

➢ **Codein (Codeinium Chloratum – DĐVN III)**

Là dẫn xuất Metyl của Morphin, tác dụng giảm đau kém, nhưng giảm ho tốt.

Etophin là Opioid bán tổng hợp. Tác dụng giảm đau gấp 10 ngàn lần Morphin. Không có tác dụng kích thích ở một số trung tâm thần kinh như Morphin. Tác dụng kéo dài và ít tác dụng phụ hơn Morphin.

➢ **Hydromorphon**

Thuốc bán tổng hợp. Tác dụng mạnh gấp 5 lần Morphin. Ở chó, ít hoặc không có tác dụng phụ nôn.

Liều lượng: Ở chó 1 – 2mg/kg thể trọng, Sc.

➢ **Oxymorphon**

Bán tổng hợp, tác dụng mạnh hơn Hydromorphon.

Dùng tốt cho chó. Với mèo có thể phối hợp như sau:

Oxymorphon (0,15mg/kg thể trọng) + Triflupromazin (1,1mg/kg thể trọng), Sc hoặc im.

Sau đó, muốn mê sâu, dùng Ketamin 1 – 2mg/kg thể trọng, iv.

➢ **Bruprenorphin (bán tổng hợp từ Tebain)**

Tác dụng yếu nhưng trấn tĩnh kéo dài vì nó gắn khá bền vững với Receptor μ. Không gây kích thích, không gây nôn. Ức chế trung tâm hô hấp ít hơn Morphin.

Ở chó, dùng 10 – 20mg/kg thể trọng, Sc.

➢ **Butorphanol**

Là dẫn xuất tổng hợp. Có cả tác dụng chủ vận (agonist) cả tác dụng đối kháng (antagonist). Tác dụng giảm đau tốt hơn Morphin. Dùng cho ngựa để giảm đau bụng và giải trừ co thắt rất tốt. Thuốc có tác dụng giảm ho.

➢ **Methadol**

Là chất chủ vận Opioid.

Tác dụng giảm đau tương tự Morphin.

Tác dụng phụ (cả ở mèo) giống như Morphin.

➢ **Pethidin (Dolargan)**

Tác dụng giảm đau ngắn hơn và yếu hơn Morphin, ít gây ngủ, không có tác dụng giảm ho, không gây táo bón, không gây bí đái như Morphin.

Không gây co thắt cơ trơn, thậm chí còn giải trừ co thắt ruột tương tự như Atropin.

Không gây độc hại cho thai; nên dùng được cho gia súc chửa. Ít khi gây kích thích trên những loài vật bị kích thích bởi Morphin.

Ứng dụng giảm đau trong phẫu thuật, trong co thắt ruột cấp tính (đau bụng ở ngựa).

Không sử dụng khi công năng thận bị rối loạn vì gây co giật (do phân huỷ chậm, thải trừ chậm).

Liều lượng: Ngựa: 1 – 5mg/kg thể trọng, im.

Chó 1 – 2mg/kg thể trọng, im; 3 – 5mg/kg thể trọng, po.

➢ **Pentazocin**

Là chất thuộc loại chủ vận – đối kháng.

Có vai trò chủ vận trên Kappa – Receptor; có vai trò đối kháng yếu trên μ – Receptor. Do đó:

– Tác dụng giảm đau yếu; nhưng các tác dụng phụ điển hình của Morphin thì không (hoặc mức độ rất ít)

– Tác dụng với cơ tim không như Morphin, làm tăng nhẹ huyết áp, nhịp tim và công suất hoạt động của tim. Làm tăng nồng độ Catecholamin trong huyết tương. Hấp thu tốt ở đường tiêu hoá.

– Liều cao (quá liều) gây khó thở, rung cơ, hôn mê, nhịp tim nhanh

– Ứng dụng làm thuốc giảm đau.

– *Liều lượng:*

Ngựa 0,3mg/kg thể trọng, im hoặc iv chậm. Khi cần, sau 15 phút tiêm nhắc lại.

Chó: 2mg/kg thể trọng, im.

➢ **Các chất đối kháng Opioid**

Khi gắn nhóm Allil vào nhóm Amin bậc 3 của Morphin sẽ làm yếu tác dụng chủ vận của Morphin.

Có thể làm mất tác dụng chủ vận của Morphin khi tại vị trí này được chuyển thành Etylamin. Như vậy ta đã biến chúng thành chất đối kháng (Antagonista).

Từ lâu chỉ biết đến Nalorphin, nhưng giá trị thực hành điều trị không thoả đáng.

Hiện nay cũng mới biết đến một số ít chất đối kháng thực sự, làm ngừng tác dụng của Morphin.

Đây là các thuốc dùng cai nghiện thuốc phiện ở người.

➢ **Nalorphin**

Đối kháng một phần với tác dụng của Morphin, làm giảm hoặc mất tác dụng ức chế hô hấp, co đồng tử, an thần, gây nôn,... Chỉ dùng để giải độc Morphin cấp và mãn tính ở người.

➢ **Nalorxon**

Là chất đối kháng hoàn toàn với Morphin. Sử dụng dạng muối Chlorhydrat trong điều trị.

Ái lực với Receptor mạnh gấp 10 – 30 lần so với Nalorphin.

Nalorxon cũng là chất đối kháng cạnh tranh với các chất khác ngoài nhóm Opioid. *Ví dụ:* với GABA.

Khi dùng quá liều do tác dụng đối kháng với GABA sẽ gây co giật.

Nalorxon là thuốc đối kháng được sử dụng khi dùng quá liều các dẫn xuất Morphin.

2.2.3.2. Thuốc giảm đau không gây ngủ

(Xem phần Thuốc hạ sốt, chống viêm, giảm đau).

2.2.4. Thuốc mê (Anaesthetica, Narcotica)

Là những thuốc làm cho vật nuôi (và người) mất hết tri giác, cảm giác (đau, nóng, lạnh, va chạm,...), các phản xạ vận động; nhưng vẫn duy trì hoạt động của trung tâm hô hấp, vận mạch. Vì thế được dùng cho các ca phẫu thuật lớn.

2.2.4.1. Khái quát chung

a) Phương thức tác dụng của thuốc mê

Giữa cấu trúc hoá học và tác dụng của thuốc mê không có liên quan chặt chẽ. Nhưng, có một đặc điểm chung là đều phải hoà tan tốt trong Lipoid. Cường độ tác dụng của thuốc lại phụ thuộc vào khả năng hoà tan này. Đã có nhiều lý thuyết giải thích về cơ chế tác dụng của thuốc mê; song vẫn chưa có lý giải nào hoàn hảo. Người ta cho rằng: thuốc mê tập trung trong tổ chức thần kinh – nơi có giàu Lipoid – và thông qua tác động hoá lý mà thuốc thể hiện tác dụng.

Nồng độ thuốc mê trên màng các tế bào thần kinh khi đạt được tới hạn sẽ làm giảm tính thấm của màng, làm giảm sử dụng năng lượng, giảm mẫn cảm với kích thích của các Nơron, làm chậm phát sinh thế hiệu hoạt động tại Cinap.

Các muối Barbiturat cũng tan tốt trong Lipoid, cũng có các Barbiturat Receptor đặc biệt, nên cũng dùng gây mê cho tiểu gia súc.

b) Phân loại thuốc mê

Dựa vào cách sử dụng, vào cách tác dụng của thuốc mê, người ta chia làm hai nhóm chính là thuốc mê bay hơi và thuốc mê qua đường tiêm tĩnh mạch.

2.2.4.2. Thuốc mê bay hơi

Dùng gây mê qua đường hô hấp. Là các dung dịch có độ sôi thấp, cấu trúc đơn giản. Phần lớn là Carbuahydro chứa halogen. Thuốc có đặc điểm mê nhanh, dễ điều chỉnh liều lượng, thải trừ nhanh ở dạng không biến đổi.

Nhược điểm: Phải có thiết bị gây mê thích hợp.

a) Đặc điểm dược động học của thuốc mê bay hơi

– Thuốc mê từ bộ phận điều chỉnh của máy gây mê, được trộn với không khí theo những tỷ lệ tương thích với mỗi loại thuốc mê cụ thể. Hỗn hợp này vào máu rồi vào tổ chức não bộ.

Nồng độ thuốc mê bay hơi trong không khí, trong máu và trong não, phải đạt được trạng thái cân bằng. Để đạt được cân bằng, cần có thời gian, tuỳ thuộc từng thuốc, từng kỹ thuật gây mê (điều chỉnh nồng độ, áp lực,... Thuốc mê trong không khí qua máy, đưa vào phổi).

– Khi thay đổi nồng độ thuốc mê (giảm) quá trình mê sẽ ngừng. Thời gian ngừng mê, phụ thuộc vào sự thải trừ của thuốc.

Tỷ lệ phân chia máu/hơi thuốc mê có vai trò quan trọng.

Sự thải trừ thuốc mê chủ yếu ở phổi, một phần rất nhỏ qua gan. Sự hoà tan của thuốc trong các mô mỡ cũng ảnh hưởng đến thải trừ. Các thuốc loại Lipophil như Metoxyfluran tích lũy lâu ở mô mỡ. Thời gian gây mê kéo dài cũng làm thải trừ thuốc chậm và con vật lâu tỉnh.

– Mức độ tác dụng:

Nồng độ thuốc mê cần trong không khí (ở máy gây mê) mỗi thuốc một khác. Với Ete, cần đạt tỷ lệ 5 – 15% thể tích; với Halothan phải đạt 1 – 3% thể tích.

Người ta thường dùng chỉ số MAC (minimum alveolaris concentracio) để đánh giá tác dụng của thuốc mê bay hơi. MAC là chỉ số nồng độ thuốc trong phế nang mà ở nồng độ đó, có 50% động vật không có đáp ứng đau với một loại kích thích xác định (*ví dụ:* đường rạch dao mổ).

Liều thích hợp cho một thuốc mê là 0,5 – 2 MAC.

Thông thường, khi nồng độ thuốc mê bay hơi trong không khí buồng mê (máy) đạt đến mức 1,2 – 1,5 chỉ số MAC, ta có thể thực hiện được rất nhiều phẫu thuật khác nhau trên con vật.

b) Các giai đoạn gây mê

Từ năm 1920, Arthus Guedel, dựa vào các dấu hiệu lâm sàng, khi gây mê bằng Ete, đã chia quá trình mê làm bốn giai đoạn. Ngày nay vẫn sử dụng các tài liệu này để quan sát, điều khiển quá trình gây mê (không dùng thuốc tiền mê).

Có một số dấu hiệu quan sát được, so sánh giữa vật nuôi và người khi gây mê, có khác nhau; ta cần chú ý.

– *Giai đoạn 1*: là giai đoạn say, giảm đau, mất cảm giác, mất dần tri giác, cảm giác đau giảm đáng kể (ở người mất dần linh cảm và cảm giác đau). Trong lâm sàng, con vật thải phân, đái, nước bọt chảy ra nhiều. Tần số mạch đập và hô hấp nhanh hơn, đồng tử dãn (ở người vẫn bình thường). Có thể tiến hành các phẫu thuật nhỏ.

– *Giai đoạn 2:* giai đoạn kích thích (Stadium excitations), hưng phấn. Tri giác mất hết. Phản xạ nhắm mắt không còn do mất hết tri giác. Co thắt cơ tăng. Thở và mạch tăng nhưng không theo quy luật. Đồng tử dãn. Não, nhất là vỏ não, do thuốc mê đã thấm vào, có tác dụng làm giải phóng các trung tâm dưới vỏ (não). Phản xạ họng vẫn còn. Nôn (có thể). Các kích thích như được tăng lên ở con vật. Bệnh súc giãy giụa tự vệ. Kêu rên. Co cơ (vân) tăng lên. Nhịp tim và hô hấp tăng không có quy luật.

– *Giai đoạn 3:* giai đoạn mê phẫu thuật. Có thể bắt đầu các phẫu thuật. Do thuốc mê đã tác dụng đến các trung tâm dưới vỏ não và tuỷ sống nên:

+ Co cơ giảm rõ.

+ Hết các phản xạ tự vệ.

Có thể chia giai đoạn mê phẫu thuật thành 3 mức (3 độ) – ở người chia làm 4 mức – dựa trên quan sát về: co cơ, vận động mắt, ngừng một số phản xạ cơ bản:

Độ 1:

+ Hô hấp có quy luật.

+ Con ngươi mắt còn vận động nhưng lờ đờ, rất yếu.

+ Co cơ ở các chi giảm dần.

+ Phản xạ mí mắt đã không thể hiện ra.

Có thể làm các phẫu thuật nhỏ, thời gian ngắn.

Độ 2:

+ Hầu hết vận động con ngươi.

+ Thở thể ngực giảm.

+ Đồng tử nằm ở chính giữa con ngươi (ngựa, bò, cừu, lợn) hoặc xệ xuống phía dưới (chó, mèo).

+ Phản xạ mí mắt và phản xạ ánh sáng, ngừng hẳn (trừ ngựa).

+ Cơ bắp dãn.

+ Các cơ vùng bụng hầu như không thay đổi (co).

Hầu hết các phẫu thuật được tiến hành ở lúc này.

Độ 3:

+ Thở thể ngực chuyển hẳn sang thể bụng. Tiếp đó thở nông (vì cơ liên sườn và cơ bụng bắt đầu liệt).

+ Con ngươi ở mọi loài vật "cố định" ở giữa mắt.

+ Cơ vân dãn (trừ cơ hoành vẫn bình thường).

+ Phản xạ giác mạc (Corenareflex) ở ngựa không thay đổi.

+ Vùng dưới mắt của chó và mèo, vùng tai của thỏ và trên da của các loài vật khác, nếu châm kim sẽ không có phản ứng nữa.

Ở giai đoạn này, mê sâu, có thể nguy hiểm tính mạng. Cần nhớ: trạng thái đồng tử (co hoặc dãn) không phải là dấu hiệu đảm bảo mức độ mê sâu hay nông ở con vật; đặc biệt là khi gây mê hỗn hợp nhiều thuốc (chó: dùng thuốc giảm đau cũng gây co đồng tử). Tuy vậy cả hai trường hợp co và dãn đồng tử cần phải chú ý theo dõi.

– *Giai đoạn 4:* Giai đoạn ngạt, tử vong. (Ở người là giai đoạn ngừng hô hấp). Thật ra giai đoạn này không nên coi là một giai đoạn của gây mê. Con vật thở rất nhẹ, rất nông do cơ liên sườn bị liệt. Trung tâm hô hấp và vận mạch ở hành tuỷ bị liệt, ngừng hô hấp, rồi ngừng tim, con vật chết.

Khi ngừng thuốc mê, quá trình tỉnh lại sẽ diễn ra theo thứ tự ngược lại.

c) Các tai biến khi gây mê

Tác dụng phụ (tai biến) của các thuốc mê là tác dụng tổng hợp. Một phần do tác dụng trực tiếp; phần khác do tác dụng gián tiếp.

– Những tác dụng trực tiếp: bắt nguồn từ sự ức chế trung tâm hô hấp và trung tâm vận mạch, từ sự suy giảm dẫn truyền kích thích của cơ tim và từ trạng thái dãn hệ mạch quản.

– Những tác dụng gián tiếp là hậu quả ức chế của hoạt động hệ thần kinh trung ương:

+ Ngất do chức năng hô hấp suy giảm.

+ Những hoạt động của nhiều khí quan bị cản trở. Nồng độ ion H^+ tăng lên, độ acid tăng (acidosis). Mạch máu, đặc biệt mạch máu não dãn. Sự dẫn truyền của cơ tim giảm. Giảm Vagustonus. Hệ giao cảm bị ức chế. Tụt huyết áp, truỵ tim mạch.

Halothan gây rung tâm thất, loạn nhịp tim nhiều nhất so với các thuốc Methoxyfluran, Enfluran và Isofluran. Dinitrogen – monocid và Ete không có tác dụng này. Các thuốc mê có độc tính cao như Chloroform gây độc cho gan, cho thận.

Trong quá trình mê, do kích thích trung tâm nôn nên con vật có thể nôn, dịch dạ dày tràn sang phổi, gây ngạt, viêm phổi (rất khó điều trị). Loài nhai lại nguy cơ này rất hay gặp, nên phải dự phòng: trước khi gây mê 6 – 12 giờ, cho nhịn ăn, tiêm Atropin tiền mê (hoặc các thuốc trấn tĩnh).

Do phản xạ, khi mê, lưỡi con vật co rụt vào họng, bịt kín họng, không thở được. Ta phải cho con vật nằm nghiêng, kéo lưỡi ra và cố định lại.

d) Tai biến sau gây mê

Viêm đường hô hấp: Viêm phế quản, phế quản – phổi. Do thức ăn trào sang hoặc do thuốc mê trực tiếp kích thích gây tổn thương niêm mạc đường hô hấp.

Nên phối hợp thuốc mê với: Thuốc giảm đau, thuốc tê để giảm tác dụng phụ của thuốc mê. Cụ thể nên phối hợp với Atropin, thuốc ngủ, thuốc giảm đau.

e) Tiêu chuẩn một thuốc mê tốt

– Thuốc phải ổn định, dễ bảo quản, có phạm vi an toàn rộng.

– Không gây cháy – nổ.

– Không có mùi khó chịu, trong không khí không có các phản ứng biến đổi.

– Phương pháp sử dụng thuận tiện.

– Khởi mê nhanh, mê sâu nhanh, kết thúc mê nhanh và an toàn. Sau mê không có độc hại.

– Có tác dụng dãn cơ phù hợp để làm phẫu thuật.

f) Các thuốc gây mê bay hơi quan trọng thường dùng trong thú y

➢ **Halothan (Halothanum, Fluothan)**

– Tính chất:

Là thuốc lỏng, không màu, mùi gần như Clorofrom, không cháy. Tỷ trọng 1,86, sôi ở 50,2°C. Trong không khí không gây nổ. Ánh sáng có ảnh hưởng ít. Nếu thêm 0,01% Timol, thuốc sẽ ổn định tốt hơn.

Các kim loại (trừ crom và kền) bị thuốc làm hư hại.

Thuốc bị cao su, chất dẻo (trừ Polyethylene) làm huỷ hoại.

Tan ít trong nước, tan tốt trong Lipoid. So với Ete, Halothan hoà tan ít trong huyết tương (tỷ lệ phân chia máu/hơi là 2,3). Đặc điểm này là tốt.

– Tác dụng dược lý:

Nồng độ đạt đến mê của Halothan là 2 – 4% thể tích. Để duy trì mê, cần 0,5 – 1,2% thể tích.

Khởi mê nhanh. Trong quá trình gây mê điều chỉnh nồng độ thuốc (trong không khí buồng mê) cũng nhanh.

Kết thúc mê (tỉnh mê) nhanh, ngay cả khi cuộc gây mê kéo dài.

Các triệu chứng kích thích hầu như không có. Tác dụng giảm đau và dãn cơ đủ cho yêu cầu phẫu thuật; nhưng có yếu hơn Ete.

Halothan không làm dãn cơ trơn, không ảnh hưởng đến tiết dịch phế quản.

– Tác dụng phụ:

Tuỳ thuộc vào liều thuốc mê sử dụng, có thể ảnh hưởng ức chế hoạt động của trung tâm hô hấp, giảm huyết áp.

Gây mê sâu dẫn tới Acidosis máu.

Ở mê sâu độ 3, tuần hoàn bị ảnh hưởng. Dẫn truyền ở các cơ tim yếu (giảm nồng độ Ca^{2+}), huyết áp ngoại vi giảm. Chung cuộc huyết áp tụt thấp. Có thể dự phòng điều này bằng Atropin.

Khi độ thông khí ở phổi không tốt hoặc nếu ở giai đoạn hồi tỉnh không đảm bảo yên tĩnh cho con vật, sẽ gây rối loạn nhịp tim (nhịp đập nhanh, tâm thu ngắn).

Giảm co bóp dạ dày – ruột. Tử cung dãn ra nên sau khi đẻ, tử cung co thu hồi kém.

Không ảnh hưởng xấu đến thận, nhưng lượng nước tiểu bài tiết giảm do máu qua thận giảm, còn do tăng sản xuất hormon chống bài niệu ADH.

Ở giai đoạn hồi tỉnh, con vật có cảm giác lạnh, không yên tĩnh (nhẹ) (nguyên nhân có lẽ do nhu cầu sử dụng Oxy tăng). Tác dụng phụ này không là vấn đề quan trọng.

– Thải trừ:

80% Halothan thải trừ qua phổi ở dạng không biến đổi trong vòng 24 giờ. Sản phẩm phân giải của Halothan tồn tại trong cơ thể nhiều ngày. Nguyên nhân là do chúng "ẩn náu" trong các tổ chức mỡ, khó thải trừ.

– Phân huỷ:

Một phần rất nhỏ phân huỷ trong gan, sản phẩm sau phân huỷ không độc với gan khỏe mạnh. Trường hợp gan có bệnh, xuất hiện các gốc Clorotrifluoroetyl tự do, gây độc cho gan.

Halothan cùng với Suxamethonium gây nên sốt cao ác tính. Cụ thể là: làm tăng co cơ, thân nhiệt tăng cao nhanh chóng, hoạt động giao cảm (adrenerg) tăng cường, con vật có thể chết nhanh chóng.

Ở một số giống lợn (mới lai tạo), do đặc điểm di truyền, đã có mẫn cảm tăng lên với Halothan. Người ta sử dụng "nghiệm pháp Halothan" để phát hiện sự mẫn cảm với stress của chúng.

Do Halothan có nhiều ưu điểm nói trên nên hiện nay dùng gây mê trong thú y, ở nhiều nước rất phổ biến. Có thể sử dụng cho tất cả các loài vật nuôi.

➢ **Enfluran (Ethane)**

Là dung dịch không màu, vị ngọt, không gây cháy nổ, nhiệt độ sôi 57°C. Khá ổn định về mặt hoá học.

Các đặc tính lý – hoá và đặc điểm gây mê rất giống với Halothan.

Tỷ lệ phân bố máu/hơi, thấp hơn Halothan.

Để duy trì mê phải duy trì ở nồng độ 1,5 – 2,5% thể tích.

Cơ vân mềm, dãn tốt, nên rất thích hợp để phẫu thuật vùng bụng.

Tác dụng giảm đau duy trì lâu hơn Halothan, do đó rất có ích cho con vật sau phẫu thuật.

Khi tỉnh mê, đặc biệt ở ngựa, không ít trường hợp có trạng thái kích thích mạnh, có thể giải thích: do tác dụng giảm đau sau gây mê ở ngựa yếu và ngắn.

Enfluran ức chế trung tâm hô hấp và vận mạch mạnh hơn Halothan.

Thuốc bị phân huỷ chừng 2 – 5% nên cũng ít xuất hiện độc do Fluorid. Sau mê tác hại đến gan và thận không đáng kể.

Sử dụng gây mê cho nhiều loài vật nuôi.

➢ **Isofluran**

Các đặc điểm lý – hoá gần giống Enfluran. Độ sôi 48,5°C.

Tác dụng dược lý, tác dụng mê cũng tương tự Halothan. Nhưng có ưu điểm hơn: Tỷ lệ phân chia máu/hơi nhỏ hơn, nên khởi mê nhanh hơn, điều chỉnh mê tốt hơn. Tỉnh mê ngắn. Thể tích để duy trì mê là 1 – 2,5%.

Tác dụng với tim, hô hấp giống Halothan. Song mức độ yếu hơn Halothan; nên những biến động của tim và mạch rất ít.

Chỉ có 0,2% bị phân huỷ nên hầu như không ảnh hưởng xấu đến gan và thận. Tác dụng mềm cơ tốt hơn Halothan.

➢ **Ether Ethylic**

– Tính chất:

Là dung dịch không màu, mùi thơm đặc biệt, vị cay, dễ cháy, nhiệt độ sôi 34,5°C. Trong không khí và ánh sáng dễ chuyển thành dạng Peroxyel Ethyl ($C_2H_5 - O - O - C_2H_5$) rất độc. Do đó phải đựng trong lọ màu, nút kín.

Ether dùng gây mê phải thật tinh khiết, trung tính (hoàn toàn không có Vinylalcohol, Ete Peroxyd).

– Tác dụng dược lý:

Ether tan tốt (14%) trong nước, tỷ lệ phân chia máu/hơi là 12,1 vì thế khởi mê chậm, tỉnh mê cũng chậm. Trạng thái kích thích sau mê luôn luôn xuất hiện, tình trạng này rất nặng ở ngựa.

Thuốc kích thích niêm mạc, cộng với kích thích trung tâm nôn, nên thường dẫn đến con vật bị nôn.

Ưu điểm của Ether là không gây hại cho tuần hoàn và tim, ít ảnh hưởng đến huyết áp. Tác dụng gây "căng thẳng" với TKTƯ là do thuốc làm giải phóng Adrenalin từ vùng tuỷ thượng thận. Vì vậy, đường huyết cũng tăng lên trong quá trình gây mê bởi Ether. Các mạch quản thận co nhỏ, cơ vân và cơ trơn đều dãn. Tác dụng giảm đau mạnh. Không gây độc cho gan.

Thải trừ chủ yếu qua thận, một phần nhỏ qua gan và các cơ quan khác.

Không dùng Ether khi bị các bệnh ở đường hô hấp, gan, thận, Acidosis (toan huyết). Khi gia súc ở trạng thái sốc cũng không được dùng.

Ngày nay, do các mặt hại (kích thích, khởi mê chậm, cháy nổ,...) nên hầu như không dùng trong lâm sàng thú y nữa. Chỉ còn dùng trực tiếp cho động vật nhỏ (khi chỉ cần gây mê ngắn, khi không có máy gây mê) với trợ giúp của vải gạc, chụp mũi,...

➢ **Chloretyl (Aethylium Chloratum – DĐVN III)**

Dung dịch mùi thơm dễ chịu, vị cay. Điểm sôi 12,5°C, ít tan trong nước. Tan tốt trong Lipoid. Do bốc hơi nhanh, làm "đông lạnh", nên có tác dụng tê cục bộ.

Ứng dụng trong những phẫu thuật nhỏ. Sau khi tê, nơi vết mổ chảy máu và đau nhiều. Nếu gây tê kéo dài, đông lạnh lâu, làm tổn hại tổ chức, vết mổ khó lành.

Không dùng gây tê toàn thân. Được dùng giảm đau cục bộ, nhất thời. (*Ví dụ:* dùng cho các cầu thủ bóng đá bị chấn thương nhẹ và đau ít trên sân cỏ).

➢ **Dinitơ Oxyd (N_2O – Dinitrogenium Oxydatum)**

Thể khí, không màu, không mùi, không vị. Sôi ở –89°C. Ái lực hoá học thể khí rất ít, chỉ có tác dụng mê; không gắn với bất cứ thành phần nào trong cơ thể, vì vậy hoàn toàn không độc. Khó hoà tan trong máu. Tỷ lệ phân bố máu/hơi là 0,47, do đó khởi mê nhanh, kết thúc mê nhanh. Tác dụng giảm đau rất tốt.

Nhược điểm: phạm vi điều trị trong thú y hẹp. Không dùng một mình N_2O gây mê cho vật nuôi, phải phối hợp với các thuốc khác. Tác dụng dãn cơ kém.

Phải có thiết bị gây mê phù hợp.

Rất ít dùng trong thú y.

Các chất mê bay hơi còn có Methoxyfluran, Etylen, Cyclopropan,... Tác dụng khởi mê nhanh. Cyclopropan dễ gây nổ nên không dùng trong lâm sàng.

2.2.4.3. Thuốc mê qua đường tiêm tĩnh mạch

Các thuốc mê qua đường tĩnh mạch lý tưởng, phải tan tốt trong nước và trong Lipoid. Tác dụng mê đầy đủ, không làm đình trệ trung tâm hô hấp, vận mạch, không tương kỵ với các thuốc điều trị khác. Giai đoạn khởi mê và hồi tỉnh đều không gây kích thích. Không gây tổn hại đến các khí quan. Thuốc phải được phân huỷ nhanh, không tích lũy trong cơ thể. Có thuốc đối kháng thích hợp để khi cần thì cấp cứu.

Không có thuốc nào hội tụ đủ các tiêu chí nói trên trong thực tế.

Ngoài Ketamin ra, chúng đều ức chế hô hấp, tuần hoàn. Sự ức chế công năng hô hấp là nguy hiểm lớn nhất.

Với đại gia súc, khi gây mê kéo dài, con vật nằm lâu, tự nó cũng làm ảnh hưởng đến trao đổi không khí cần thiết cho hô hấp, cần phải chú ý.

Các tác dụng của cơ tim là tác dụng tổng hợp; khi gia súc khỏe mạnh bình thường, vấn đề này không đáng lo ngại.

Phần lớn các thuốc nhóm này có phạm vi điều trị hẹp. Do đó phải xác định chính xác khối lượng con vật để có liều lượng thích hợp. Nhược điểm lớn nhất của gây mê qua tiêm tĩnh mạch là khó điều chỉnh liều lượng thuốc và thời gian mê sâu cần thiết.

Phân huỷ thuốc ở gan. Thải trừ thuốc qua gan và qua thận (tạo chu trình gan – ruột). Vì thế khi ngộ độc, khó làm cho thuốc thải trừ nhanh.

Ưu điểm lớn nhất của gây mê qua đường tĩnh mạch là có thể thực hiện ở bất cứ đâu, không cần bệnh viện, không cần thiết bị phức tạp.

a) Các Barbiturat

Như phần thuốc ngủ đã đề cập đến; các Babiturat loại ngắn hoặc cực ngắn dùng để gây mê.

Thuốc làm dãn cơ tốt; nhưng con vật vẫn có thể có những phản xạ vận động. Thuốc làm giảm hô hấp, tuần hoàn. Hoạt động cơ tim giảm. Nếu tiêm iv nhanh, liệt hô hấp xuất hiện trước khi ngừng tim (dùng giết con vật bằng cách làm ngừng thở nhân tạo, trong mổ khám).

Tác dụng mê ngắn không phải do thuốc phân huỷ nhanh, thải trừ nhanh mà là do khả năng hoà tan trong Lipoid rất mạnh, thuốc "ẩn nấp" vào cơ, vào mỡ và gắn kết ở đó lâu. Thuốc tích lũy. Do đó cần tiêm nhắc lại để kéo dài mê.

Nói chung các Barbiturat đều có giai đoạn kích thích.

Các enzim cảm ứng ở gan tăng phân huỷ Barbiturate. Tác dụng này sẽ được tăng hơn trên những con vật đã dùng Cloramphenicol.

➢ **Pentobarbital (Nembutal)**

– Tính chất:

Dạng bột tinh thể màu trắng, không mùi, vị đắng.

Muối Natri của thuốc tan tốt trong nước, dung dịch kiềm mạnh (pH 7,8 – 8,0). Không ổn định lâu khi đã pha. Không sử dụng phối hợp với các thuốc có tính acid.

– Tác dụng dược lý và ứng dụng:

Hấp thu tốt qua đường tiêu hoá, sau 15 – 45 phút có tác dụng.

Đường tiêm: chỉ được tiêm tĩnh mạch (nếu tiêm ra ngoài sẽ gây hoại tử tổ chức). Sau 1 – 2 phút có tác dụng.

Ở ngựa và bò, do thuốc bị phân huỷ nhanh nên thời gian gây mê ngắn hơn chó và mèo. Thời gian bán huỷ ở dê: 0,9; chó: 8; người: 15 – 50 giờ.

Nếu chỉ dùng riêng Phenobarbital, ở giai đoạn khởi mê và kết thúc mê đều có kích thích. Tỉnh mê chậm. Thông thường phải phối hợp với các thuốc khác.

Một cách phối hợp tốt, được gọi là "tam hợp", gồm có: 6,5g Pentobarbital – Natri; 15g $MgSO_4$; 30g Chloralhydat.

Hoà tan trong 1000ml nước. Từ dung dịch này, lấy 800ml tiêm chậm vào tĩnh mạch. Thời gian mê 30 phút.

Thuốc này còn được sử dụng để an thần, trấn tĩnh khi ngộ độc Strychnin, Cafein (nếu hoạt động hô hấp vẫn còn). Liều lượng tuỳ thuộc vào từng cá thể để quyết định.

Còn dùng Pentobarbital để làm chết động vật (cái chết không đau đớn).

Không dùng cho gia súc chửa (làm ngạt thai).

Mèo cái mẫn cảm hơn mèo đực.

– Liều lượng:

Chó: 35mg/kg thể trọng, iv.

Mèo: 25mg/kg thể trọng, iv.

Thỏ: 45mg/kg thể trọng, iv.

Để trấn tĩnh, ngủ, dùng: 10mg/kg thể trọng trở lên, po hoặc iv.

Giết chết không đau đớn: 200mg/kg thể trọng, iv hoặc tiêm vào cơ tim (khi cần, dùng nồng độ cao 200mg/ml dung dịch).

➢ **Thiopental (Intraval)**

– Tính chất:

Thuốc bột màu vàng, hơi đắng. Trong lọ kín hoặc trong Ampul thuỷ tinh, bột thuốc khá ổn định. Sau khi pha, ở nhiệt độ phòng giữ được 1 – 2 ngày, ở 5°C được 5 – 7 ngày.

– Tác dụng:

Thuốc kích thích tổ chức nên dùng dung dịch 2,5 – 5%, iv.

Ở lợn có thể tiêm xoang phúc mạc để gây mê.

Tác dụng ngắn. Dùng riêng một mình (không phối hợp), thuốc gây kích thích (excitacio) mạnh ở chó, ngựa. Sẽ rất tốt khi dùng phối hợp với thuốc trấn tĩnh loại dẫn xuất Phenothiazin, liều lượng thuốc sẽ được giảm bớt.

Ở một số loài chó nhập nội (loài agar) tác dụng mê kéo dài hơn.

– Liều lượng:

Ngựa, bò, cừu, dê: 10mg/kg thể trọng, iv.

Bê: 15mg/kg thể trọng, iv.

Chó, mèo: 25 – 30mg/kg thể trọng, iv.

➢ **Thiamylal, Venobarbital, Methohexital, Hexobarital**

Cũng là những thuốc mê, tác dụng tương tự và cách dùng như Thiopental, Pentobarbital.

Các dẫn xuất Imidazol: Thuốc có tác dụng mê ngắn, chỉ số điều trị rộng. Phân huỷ nhanh. Không tích lũy.

➢ **Metomidat (Hypnodil)**

– Ứng dụng:

Sử dụng cho nhiều loài vật nuôi. Nếu sử dụng riêng lẻ, tác dụng giảm đau kém, kích thích mạnh. Ức chế ít trung tâm hô hấp và tuần hoàn, chỉ số điều trị cao.

Trên lợn, phối hợp với Azaperon, tác dụng mê tốt nhất.

Phân huỷ nhanh, không tích lũy. Do đó có thể tiêm nhắc lại, bổ sung để duy trì mê.

– Tác dụng phụ:

Trên ngựa, gây run cơ; thậm chí co giật cơ. Phối hợp với thuốc trấn tĩnh sẽ vẫn có dấu hiệu kích thích khi tỉnh mê.

Trên lợn, cơ run, hôn mê.

pH của thuốc rất acid (pH = 2,4) nên chỉ tiêm tĩnh mạch. Thuốc trào ra ngoài tĩnh mạch, gây hoại tử. Dung dịch đã pha, bảo quản ở ngăn đá lạnh, có thể giữ được 1 – 2 tháng.

– Liều lượng:

Chó: 10 – 15mg/kg thể trọng, iv.

Mèo: 20 – 25mg/kg thể trọng, iv.

Ngựa: 3 – 5mg/kg thể trọng, iv.

Lợn: Tuân thủ theo hướng dẫn sau:

– Lợn dưới 50 kg: Azaperon 2mg/kg thể trọng, im;
Metomidat 10mg/kg thể trọng, ip (phúc mạc).

– Lợn trên 50 kg: Azaperon 2mg/kg thể trọng, im;
Metomidat 4mg/kg thể trọng, iv.

– Lợn chửa, mổ đẻ: Azaperon 1mg/kg thể trọng, im;
Metomidat 2,5mg/kg thể trọng, ip.

➢ **Etomidat (amidate)**

Ít dùng trong thú y. Chó mê khá nhanh, tác dụng mất đau kém, nên phối hợp với Fentanil. Ít gây co cơ, thực tế cơ run, thở yếu. Tiêm ngoài tĩnh mạch gây viêm tĩnh mạch nhồi máu (Thrombophlebitis).

b) Các dẫn xuất khác

➢ **Chloralhydrat (Chloralhydratum)**

– Tính chất:

Là dẫn xuất Aldehyd được sản xuất bằng cách Chlor hoá cồn Etylic. Mùi hắc, tinh thể màu trắng, tan tốt trong nước. Dung dịch đã pha chóng phân huỷ bởi nhiệt. Pha xong phải dùng ngay.

– Tác dụng dược lý:

Tuỳ theo liều sử dụng, có thể an thần, ngủ hoặc mê. Không phải là thuốc chỉ tác dụng chọn lọc lên TKTW. Tác dụng mê chậm; bởi vì không phải Chloralhydrat

mà là sản phẩm phân giải của nó – Trichloretanol – ức chế thần kinh (prodrug). Tác dụng ngủ chắc chắn; nhưng giảm đau thì yếu.

Nhược điểm: phải tiêm một khối lượng lớn thuốc.

Tác dụng mạnh với trung tâm hô hấp, vận mạch. Cá biệt có thể chết do hình thành Fibrin ở tâm thất.

Đa số trường hợp, sau dùng thuốc, có thoái hoá mỡ ở gan.

Khi tỉnh mê con vật bị kích thích.

Thải trừ theo nước tiểu qua thận, sau khi Trichloretanol đã liên hợp với acid Glucuronic.

– *Ứng dụng:*

Trước hết dùng cho ngựa, không dùng đơn độc mà phải phối hợp với $MgSO_4$, Pentobarbital nhằm giảm bớt tác dụng phụ.

Bò dễ chướng hơi, loài ăn thịt ngủ quá sâu, nên nhiều tác giả chủ trương không dùng cho các loài này vì dễ tai biến.

– *Liều lượng:*

Ngựa: 100 – 150mg/kg thể trọng, dung dịch 10% thêm dung dịch Citrate Natri 1%, iv.

➢ **Magnesium Sulfat (Magnesium Sulfuricum – DĐVN III)**

Dùng $MgSO_4$ ngoài đường tiêu hoá, tuỳ theo liều lượng, có thể có tác dụng an thần trấn tĩnh, ngủ, dãn cơ, giảm đau hoặc mê.

Khi tăng cao liều lượng $MgSO_4$, sự mẫn cảm của tế bào thần kinh với các kích thích sẽ giảm. Tác dụng này thể hiện như nhau trên các Nơron hệ TKTƯ, trên các bản tận cùng thần kinh vận động và trên các Receptor nhận cảm đau. Điều cần nhớ là: không phải hàm lượng tuyệt đối của ion Mg^{2+} mà là tỷ lệ giữa các ion Ca^{2+} và ion Mg^{+2} ảnh hưởng quyết định đến tính mẫn cảm kích thích của hệ thần kinh.

Khi tăng nồng độ Mg^{2+}, sự giải phóng Ach bị ức chế trên các bản tận cùng thần kinh vận động. Nghĩa là: $MgSO_4$ có tác dụng ức chế kiểu Curare.

Trong lâm sàng thú y, sử dụng $MgSO_4$ để điều trị co giật do Strychnin, độc tố uốn ván. Tác dụng giải trừ co thắt diễn ra ở tuỷ sống.

Do phạm vi tác dụng hẹp, không dùng riêng lẻ $MgSO_4$ làm thuốc mê. Nên phối hợp với Barbiturat và Chloralhydrat, tác dụng gây mê đảm bảo, chi phí gây mê lại giảm.

– *Ứng dụng:*

Giải trừ co giật dùng 50 – 150mg/kg thể trọng trong dung dịch 20%, tiêm Sc. Có thể dùng nhiều lần trong ngày.

Để làm con vật chết không đau đớn, dùng 1000mg/kg thể trọng trong dung dịch 20%.

➢ **Propofol (Rapinovet)**

Thuốc dạng dầu, không tan trong nước. Tính hoà tan trong Lipoid tương tự như Thiopental. Tác dụng nhanh.

So sánh với Thiopental có ưu điểm hơn: không kích thích tổ chức, phân giải nhanh, không tích lũy, mê tốt. Tiền mê và kết thúc mê không có kích thích. Tỉnh mê nhanh. Không có tác dụng thứ phát.

Tác dụng phụ ở chó: thở nhanh, đôi khi có nôn. Khi có bệnh gan và thận, suy tim cần phải thận trọng sử dụng.

Liều lượng: Chó: 6,5mg/kg thể trọng, iv
Mèo: 8mg/kg thể trọng, iv.

c) Các thuốc mê khác (Dissociat anesteticum)

Các thuốc này, thể hiện trạng thái thay đổi hoạt động trên hệ TKTƯ ở cả hai mặt: Tác dụng kích thích và tác dụng ức chế đều có ý nghĩa. Sự khác nhau cơ bản giữa các thuốc nhóm này và thuốc mê đã đề cập ở trên là: Các tác dụng kích thích của nhóm này không chỉ thể hiện ở liều nhỏ mà cả khi sử dụng ở liều cao. Thuốc làm ngừng hoạt động của hệ thống đường truyền dẫn giữa đồi thị (Thalamus) và vỏ não. Và, vì vậy nó có tác dụng giảm đau mạnh.

Liều cao, thuốc ức chế vỏ não và tạo nên giấc ngủ. Đồng thời lại kích thích hệ Viền (Limbicus). Liều điều trị không ảnh hưởng đến hoạt động trung tâm hô hấp và trung tâm vận mạch.

Liều cao hơn, gây tăng huyết áp (ít), tăng nhịp tim, tăng cường dòng tuần hoàn máu não, tăng áp lực dịch não tuỷ, tăng tiêu thụ Oxy ở các tế bào thần kinh não.

Thuốc nhóm này có: Ketamin, Tiletamin, Phencyclidin. Nhưng chỉ dùng Ketamin trong thú y.

➢ **Ketamin (Calypsovet)**

– Đặc tính:

Đây là dẫn xuất của Phencyclidin. Bột màu trắng, mùi đặc trưng, tan tốt trong nước.

Thuốc tiêm Ketamin có thể phối trộn chung trong cùng một bơm tiêm với Xylazin và Diazepam.

– Tác dụng dược lý:

Ketamin có tác dụng loại trừ tri giác bằng cách làm gián đoạn con đường truyền vào trung tâm của não, làm mất đau, mất co giật cơ (trạng thái Cataleꝑsia). Ở liều điều trị không cản trở hô hấp.

Rất nhiều phản xạ vẫn còn (phản xạ họng, phản xạ giác mạc) nên không thể sử dụng các tín hiệu này để đánh giá độ mê sâu hay nông.

Trong giai đoạn hồi tỉnh, trên mọi loài vật nuôi, nhất là ngựa có rối loạn tâm thần. Nguyên nhân một phần là không co dãn cơ trong quá trình phẫu thuật, mặt khác do dùng thuốc phối hợp (Diazepam chủ vận Receptor α_2).

Tiêm bắp, hấp thụ tốt, trong vòng 10 phút đã đạt nồng độ tối đa trong máu. Thuốc gắn 40 – 50% với Protein huyết tương (ngựa, chó, mèo).

Thải trừ qua nước tiểu (một phần không thay đổi, một phần là sản phẩm bị Metyl hoá và Dihydroxyl hoá ở gan).

$t_{1/2}$ (bán thải) ngắn, chừng 1 giờ (ở người từ 2 – 3 giờ).

Khi bị ngộ độc không có thuốc đối kháng đặc hiệu.

Phản ứng phụ có hại hay gặp ở ngựa, la, chó. Khi chỉ sử dụng đơn lẻ Ketamin. Không dùng cho gia súc chửa giai đoạn cuối.

Ứng dụng gây mê.

– Cách dùng và liều lượng:

Mèo: 10mg/kg thể trọng, im, iv.

Ngựa: Detomydin 20mg/kg thể trọng, iv. Sau 5 phút dùng:
Ketamin 2,2mg/kg thể trọng, iv.
Hoặc: Xylazin 1,1mg/kg thể trọng, iv. 2 – 5 phút sau dùng:
Ketamin 2,2mg/kg thể trọng, iv.

Bò, cừu, dê:	Xylazin 0,2mg/kg thể trọng, iv. 10 – 15 phút sau dùng Ketamin 10mg/kg thể trọng, im.
Chó:	Dưới 25kg: Xylazin 2mg/kg thể trọng, iv. 10 phút sau dùng Ketamin 10mg/kg thể trọng, im. Trên 25kg: Xylazin 1,3mg/kg thể trọng, iv. 10 phút sau dùng Ketamin 10mg/kg thể trọng, im.
Mèo:	10 – 30mg/kg thể trọng im, iv hoặc Xylazin 5mg/kg thể trọng, iv. Ketamin 22mg/kg thể trọng, im.
Thỏ:	50mg/kg thể trọng, im hoặc phối trộn với Diazepam 1 – 1,5mg/kg thể trọng, im; Ketamin 10mg/kg thể trọng, im.

2.2.5. Thuốc tê cục bộ (Anaesthetica Localia)

Thuốc tê tạo nên trạng thái tê, mất đau tại vùng cho thuốc, không làm mất tri giác.

Do tác dụng tê tại chỗ tốt, sử dụng đơn giản và ít tai biến hơn thuốc mê; nên được sử dụng rộng rãi trong Thú y.

Trong sinh học, quá trình tê cục bộ có thể do những tác dụng vật lý khác nhau (như làm lạnh, làm đóng băng, cột chặt đầu, chi, đuôi,...). Các phương pháp này đã làm rối loạn trao đổi chất, gây thiếu Oxy cục bộ, từ đó sự dẫn truyền kích thích ngừng lại, tê.

Một số chất như Ammoniac, Veratrin, Capsaicin,... cũng có tác dụng tê cục bộ. Mới đầu làm đau tăng lên, sau đó mẫn cảm thần kinh bị cản trở, tạo nên trạng thái tê (Anaesthetica Dolorosa).

Các chất gây tê cục bộ ở chương này là những chất khi sử dụng không gây tổn hại cho cơ thể, nhưng ngăn cản được sự dẫn truyền thần kinh và là ngăn cản có hồi phục.

Thuốc làm mất sự dẫn truyền kích thích trong các sợi thần kinh (gây tê dây thần kinh) hoặc ngay trong các tổ chức tạo nên kích thích (gây tê thấm).

Thực chất là làm mất cảm giác cục bộ ở ngoại vi. Ở nồng độ thích hợp, thuốc làm mất đi cảm giác đau mà không gây những tác dụng khác; vì thuốc tê tác dụng chọn lọc vào tổ chức thần kinh.

Các thuốc tê cục bộ luôn chứa một cực ưa mỡ (Lipofil Aromas) và một cực ưa nước (Hydrofil Amin). Hai cực này được nối với nhau bởi một chuỗi trung gian. Cực ưa nước được gắn vào tổ chức dây thần kinh bởi các nối Este hoặc nối Amid. Vì thế, người ta phân biệt các thuốc tê cục bộ thành 2 loại: loại Este và loại Amid.

Giữa các thuốc tê loại Este, có Procain. Các phân tử Procain khi được gắn thêm một halogen (*ví dụ:* Clorprocain) sẽ làm tăng tác dụng tê, nhưng thời gian tê ngắn hơn; khi gắn thêm Nitơ vào gốc Alkyl (Tetracain) làm tăng cả tác dụng tê, cả thời gian tê; nhưng độc tính cũng tăng.

Trong lâm sàng, ngoài Cocain ra, thường dùng các thuốc tê loại Este. Thuốc tê loại Amid như Bupivacain tác dụng tê mạnh hơn, kéo dài hơn loại Este; nhưng độc tính cao hơn. Đó là do các thuốc này phân huỷ chậm hơn, lại tan tốt hơn trong Lipoid.

Các thuốc tê tan tốt trong Lipoid (Tetracain, Bupivacain) khi dùng gây tê bề mặt sẽ thấm tốt hơn vào niêm mạc còn nguyên vẹn (không bị tổn thương) và tích lũy ở đó tốt hơn, so với các chất ít tan trong Lipoid (Procain, Lidocain, Merivacain).

2.2.5.1. Cơ chế tác dụng tê cục bộ

Tách, bộc lộ dây thần kinh ra ngoài, dùng dòng điện kích thích với các thế hiệu kích thích khác nhau, rồi tuần tự cho thuốc tê với liều lượng tăng dần. Nhận thấy: thế hiệu kích thích đã tăng dần lên. Chứng tỏ xung động thần kinh được truyền dẫn đã giảm dần. Cuối cùng các kích thích với thế hiệu cao cũng không làm thể hiện ra sự dẫn truyền kích thích của dây thần kinh nữa. Dây thần kinh đã bị tê.

Nhưng tác dụng này không làm thay đổi "nhịp yên tĩnh" của dây thần kinh, không làm thay đổi sự cân bằng K^+ và Na^+ ở màng.

Điều này được giải thích như sau: các thuốc tê cục bộ đã ức chế sự mở kênh Natri. Ngày nay đã chứng minh và khẳng định: các Receptor của thuốc tê cục bộ nằm ngay mặt trong các kênh Natri. Khi thuốc tê liên kết với Receptor của nó, sẽ đóng cửa kênh lại. Bên cạnh đó, các phân tử liên kết với ion Ca^{2+} ở dây thần kinh cũng thay đổi. Bằng chứng là tác dụng thuốc tê đã giảm đi cùng với sự tăng nồng độ Canxi liên kết trong nội bào.

Một số loại cơ chế khác:

Các thuốc tê cục bộ hoà tan tốt trong Lipoid. Chúng sẽ được tích lũy trong vùng Lipoid của màng. Sự tích lũy này đã làm hẹp lại kênh Natri, làm cho Natri vận chuyển qua màng bị ngừng trệ. Đây là cơ chế tác dụng của các thuốc như Norcain khi nó không liên kết (gắn) với Receptor ở trong kênh Natri.

Các chất tê cục bộ là những chất kiềm yếu, ở dạng tự do $pK_a = 8 - 9$. Trong điều trị ta lại dùng các dạng muối (như Chlohydrat) dễ tan trong nước. Các phân tử thuốc tê dạng muối, trong dung dịch nước, ở trạng thái nghiêng phải (tức là dạng ion hoá nhiều) sẽ không qua được màng.

Tại nơi tiêm, pH của dịch tổ chức trung tính, lại nhờ hệ thống đệm của mô, sẽ chuyển thành dạng tự do, qua được màng, vào được axon tế bào thần kinh.

Tại các ổ viêm, dịch tổ chức ở đây ngả sang acid, pH khoảng 6. Phần lớn các thuốc tê là ở kiềm tự do, khi đến đây gặp môi trường acid, nó ion hoá nhiều, không qua màng. Do đó thực tế, không có tác dụng gây tê ở những ổ viêm.

Sự hình thành dạng kiềm hoà tan trong Lipoid của thuốc tê là cần thiết để thuốc tê khuếch tán qua màng, nhưng thuốc tê lại chỉ gắn kết với các Receptor ở dạng Cation.

Ái lực của Receptor ở trên màng sẽ rất yếu khi màng ở trạng thái tĩnh (yên lặng). Khi có kích thích, cửa "m" trong kênh Natri sẽ mở, ái lực của Receptor đột ngột tăng cao, các phân tử thuốc tê sẽ từ màng và vùng ngoại tế bào cùng gắn vào Receptor.

Khi kênh Natri không hoạt động, đó là lúc cửa "h" bị đóng lại, ái lực của Receptor không thay đổi, thuốc tê chỉ "tiếp cận" Receptor mà không gắn kết được với Receptor. Nghĩa là sự nối kết với Receptor phụ thuộc vào sự hoạt động của kênh ion. Từ đó có thể khẳng định: tác dụng thuốc tê phụ thuộc vào thế năng của màng. Ở một nồng độ nhất định, thuốc tê tác dụng đến axon thần kinh có thế năng cao, sẽ mạnh hơn sợi thần kinh ở trạng thái nghỉ (trạng thái tĩnh).

2.2.5.2. Tác dụng tê của các thuốc tê cục bộ

Thuốc tê cục bộ đều có thể ức chế các sợi thần kinh cảm giác, sợi vận động và các hạch thần kinh. Nhưng mức độ tê ở các sợi đó khác nhau.

Về mặt giải phẫu, các sợi cảm giác đau lớn hơn và nó cũng mẫn cảm hơn với thuốc tê. Đó là do thế năng kích thích lớn hơn. Thuốc tê làm ngừng cảm giác đau phụ thuộc vào nồng độ thuốc và thời gian cho thuốc. Trình tự mất cảm giác như sau: đầu tiên mất cảm giác lạnh, sau đó mất cảm giác nóng, cảm giác sờ nắn, áp lực và cuối cùng là liệt các sợi thần kinh vận động.

Thuốc tê cục bộ không chỉ tác dụng trên các sợi thần kinh mà còn ức chế các dòng Natri trên các tổ chức mẫn cảm khác.

Trên tim, sau khi thuốc thấm được vào vòng tuần hoàn sẽ có tác dụng trực tiếp lên tim: làm giảm mẫn cảm kích thích của cơ tim, giảm dẫn truyền kích thích, giảm hoạt động mạch máu nuôi tim.

Trừ Cocain ra, các thuốc khác đều làm dãn động mạch.

Một số thuốc tê tổng hợp như Lidocain, ở nồng độ không ảnh hưởng đến sự dẫn truyền kích thích trong các tổ chức khác, nhưng lại thể hiện tác dụng chống rung tim.

Với TKTƯ, gây run rẩy, co giật, do thuốc đã loại bỏ tác dụng ức chế trong hệ thần kinh. Nếu cho liều cao, mới đầu là trạng thái kích thích, tiếp theo là giảm kích thích, có trường hợp bị liệt hô hấp nhẹ. Người ta cũng nhận thấy thuốc tê cục bộ ức chế nhẹ dẫn truyền dây thần kinh – cơ. Đó là do sự tương đồng về cấu trúc với Ach.

2.2.5.3. Dược động học các thuốc tê cục bộ

Thuốc được hấp thu từ chỗ tiêm vào máu, làm giảm nồng độ ở đó và sẽ hết tê dần dần.

Thuốc sẽ gây độc tim và thần kinh, khi tốc độ hấp thụ nhanh vượt quá giới hạn sinh học. Tốc độ này phụ thuộc vào đặc điểm của thuốc và lưu lượng tuần hoàn ở vị trí tiêm. Nơi có mạch máu dày đặc sẽ hấp thụ nhanh. Làm co mạch, hấp thụ chậm, kéo dài tác dụng của thuốc. Adrenalin hoặc NA được dùng phối hợp với thuốc tê để làm chậm hấp thụ, kéo dài tác dụng tê, do làm co mạch tại chỗ tiêm. Nồng độ Adrenalin thích hợp là 1 : 50.000 – 1 : 500000. Độ pha loãng phụ thuộc vào vị trí tiêm và phương pháp tiêm. Không dùng thêm Adrenalin khi gây tê ở vùng động mạch chi. Phải chú ý đến tác dụng phụ Catecholamin như tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, loạn nhịp; nhất là đối với động vật đang có rối loạn tuần hoàn.

Thuốc phân huỷ ở gan, tốc độ phân huỷ tuỳ theo từng loại thuốc. Các thuốc loại nối Este phân huỷ nhanh hơn loại nối Amid.

2.2.5.4. Các dạng gây tê cục bộ

– Gây tê bề mặt: mắt, niêm mạc. Thuốc không thấm qua da còn nguyên vẹn; nên không dùng gây tê bề mặt da.

– Gây tê thấm.

– Gây tê dẫn truyền.

– Phong bế.

– Gây tê tĩnh mạch: gây tê chi, với 0,5% Lidocain chỉ dùng ở tiểu gia súc.

– Gây tê động mạch.

– Gây tê ngoài và trong màng cứng tuỷ sống.

Thời gian tê xuất hiện nhanh hay chậm, thời gian tê kéo dài hay ngắn phụ vào: loại thuốc, nồng độ thuốc, kỹ thuật gây tê, độ to nhỏ của dây thần kinh.

Chú ý: Cho thêm Adrenalin để kéo dài thời gian tê; nhưng không dùng trong gây tê tĩnh mạch, động mạch, tuỷ sống, phong bế hạch thần kinh.

2.2.5.5. Tiêu chuẩn thuốc tê tốt

Tan trong nước, chịu nhiệt khi hấp khử trùng, không kích thích tổ chức, không tác dụng phụ, đủ tê để làm phẫu thuật.

Hiện nay không có thuốc nào đủ tiêu chuẩn đó.

2.2.5.6. Các thuốc tê thường dùng trong thú y

a) Các thuốc tê loại nối Este (–COO–)

➢ **Cocain (Cocainum Chloratum – DĐVN III)**

Là Alcaloid của lá cây *Erythroxylon coca*. Ở dạng tinh thể, ít tan trong nước. Trong lâm sàng, dùng muối Chlorhydrat Cocain, tan tốt trong nước. Dung dịch dễ phân huỷ, không chịu được nhiệt nên không hấp khử trùng.

Dùng gây tê bề mặt, tuy nhiên do có nhiều tác dụng phụ, nên chỉ ứng dụng khi không có thuốc khác để thay thế.

Dung dịch 1 – 5% dùng gây tê niêm mạc (bề mặt) thời gian tê 2 – 3 phút. Khi niêm mạc tê, do kích thích giao cảm ở cục bộ, làm niêm mạc khô, thiếu máu, co, giảm phân tiết.

Khi gây tê niêm mạc dạ dày, làm giảm thèm ăn, giảm nôn.

Từ niêm mạc, thuốc cũng được hấp thụ tốt. Do đó với liều gây tê cục bộ cũng đủ thể hiện tác dụng chung toàn thân.

Nhỏ mắt dung dịch 5% làm tê mắt, dãn đồng tử, ức chế phản xạ mi mắt, làm co mạch máu con ngươi. Do tác dụng độc hại với giác mạc nên không dùng trong nhãn khoa nữa.

Cocain có tác dụng với hệ TKTW giống như Amphetamin nhưng yếu hơn. Có tác dụng kích thích giao cảm gián tiếp do ức chế thu hồi NA ở ngọn giao cảm. Mới đầu làm tăng hoạt động vỏ não, giảm cảm giác mệt mỏi, hưng thần, gây tăng mẫn cảm phản xạ não – tuỷ, làm con vật không yên tĩnh.

Liều cao, trên mọi loài vật nuôi, gây co giật, cuối cùng gây liệt hô hấp.

Do tác dụng lên hệ TKTW, do độc tính của Cocain nên không dùng trong gây tê dây thần kinh và gây tê thấm.

Là thuốc gây nghiện ở người. Giải trừ các ức chế, tăng tri giác nhưng không gây các triệu chứng về thể lực. Không tích lũy.

➢ **Novocain (Procainum Chloratum – DĐVN III)**

– Tính chất:

Muối Chlohydrat tan tốt trong nước, dung dịch ổn định khi hấp khử trùng.

– Dược động học:

Novocain rất ít thấm qua màng nên không dùng làm thuốc gây tê bề mặt. So với Cocain có nhiều ưu điểm: chỉ ở liều độc, liều rất cao mới có ảnh hưởng tới hệ TKTƯ. Không kích thích hệ giao cảm, không gây co mạch, thậm chí còn làm dãn mạch do phong toả hạch. Enzim Pseudocholinesterase phân huỷ nhanh Novocain, nên thuốc ít độc hại. Tác dụng tê xuất hiện chậm hơn (sau 5 – 10 phút) và thời gian duy trì ngắn hơn Cocain. Nếu phối hợp với thuốc co mạch sẽ kéo dài tác dụng tê. Không gây kích thích tổ chức trong gan, Novocain bị phân huỷ, cho ra PABA và Dietylaminoetanol. Dietylaminoetanol tiếp tục phân huỷ và cùng với PABA được thải trừ qua nước tiểu. Trong nước tiểu, PABA cản trở tác dụng của Sulfamid.

Liều cao giảm co cơ tim.

Dẫn xuất Procainamid được dùng để điều trị loạn nhịp tim. Ngựa và đặc biệt lợn con mẫn cảm với Novocain hơn so với các loại vật nuôi khác và người. Nhiều trường hợp gây dị ứng.

Trước đây thường khuyến cáo dùng Novocain trong một số trường hợp bệnh lý như: điều trị dị ứng thể da ở chó, giải trừ co thắt ruột ở ngựa bằng phương truyền tĩnh mạch Novocain. Hiện nay không còn là chỉ định điều trị nữa.

– Ứng dụng:

Phong bế: dung dịch 0,25 – 0,5%.

Gây tê thấm: dung dịch 0,25 – 1,0%.

Gây tê dẫn truyền và gây tê cột sống: 1 – 5%.

Liều 1 lần, với bò không quá 250mg; chó không quá 50mg.

Theo Phạm Khắc Hiếu (1964) cách xác định liều gây tê cột sống với trâu, bò Việt Nam như sau: đo khoảng cách từ mỏm ngoài xương cánh chậu đến u ngồi. Độ dài này bao nhiêu centimet (cm) thì lấy ngần ấy mililít (ml) Novocain 3% để tiêm. *Ví dụ:* độ dài là 20cm, ta lấy 20ml để tiêm vào vùng khum – hông.

➢ **Norcain (Benzocainum)**

Là hợp chất tinh thể màu trắng, không tan trong nước, tan tốt trong Lipoid, cồn, Ete. Muối Chlohydrat kích thích tổ chức rất mạnh vì thế chỉ dùng gây tê bề mặt. Sử dụng dạng bột hoặc dạng thuốc mỡ (Pommad) 5 – 10% để điều trị các vết thương, các ổ loét, làm giảm mẫn cảm niêm mạc dạ dày, chống nôn cho chó với liều 12 – 25mg/kg thể trọng.

➢ **Chlorprocain (Nescain)**

So với Novocain tác dụng tê mạnh hơn, nhưng bị phân huỷ nhanh hơn, nên ít độc hơn. Tác dụng tê cục bộ ngắn.

Dùng dung dịch 1 – 3% để gây tê thấm và gây tê dẫn truyền.

➢ **Tetracain (Tetracainum Chloratum – DĐVN III)**

Danh pháp: *Para – Butilaminobenzolyl – Dimetylamino – Etanol.*

Dùng dạng muối Chlohydrat trong lâm sàng vì nó tan tốt trong nước. Dung dịch khá ổn định, có thể hấp khử trùng. So với Novocain tác dụng tê mạnh gấp 10 lần; nhưng cũng độc hơn. Tan tốt trong Lipoid nên dùng gây tê bề mặt rất tốt.

Dung dịch 1% dùng gây tê trong nhãn khoa thú y, 2% gây tê niêm mạc.

Tích lũy nhanh vào mô não. Khi cần cũng dùng gây tê thấm (0,05 – 0,25%). Luôn luôn phối hợp với Andrenalin.

Tác dụng tê xuất hiện chậm hơn Novocain nhưng kéo dài hơn.

b) Các thuốc tê loại nối Amid (–NH–CO–)

➢ **Lidocain (Lidocainum, Lidocainium Chloratum)**

– Danh pháp và đặc tính: Dietylamino – 2,6 – Dimetyl – Acetanilid.

Muối Chlorhydrat tan tốt trong nước, chịu nhiệt tốt, ổn định khi khử trùng.

– Dược lực và dược động học:

Độc tính tương tự như Novocain, nhưng tác dụng tê gấp 2 lần, khuếch tán tốt qua màng nên được dùng cả gây tê bề mặt.

Tác dụng tê xuất hiện nhanh, kéo dài (gấp 2 lần Novocain) vì bị chuyển hoá chậm. Không làm dãn mạch; nhưng vẫn nên phối hợp với Adenalin để kéo dài hơn tác dụng tê (có thể kéo dài tê đến 90 phút).

Trên tim có tác dụng chống loạn nhịp.

Không kích thích tổ chức nhưng có thể bị dị ứng thuốc.

Cho uống hấp thu 80% ở đường tiêu hoá. Phân bố tương đối đều trong các tổ chức. Enzim Pseudocholinesterase không phân huỷ Lidocain. Trong gan, bị Dietyl hoá và liên hợp với Sulfat. Thải trừ cùng nước tiểu một phần không biến đổi, một phần ở dạng liên hợp.

– *Ứng dụng:*

Gây tê bề mặt: dùng dạng Pommad 5%.

Gây tê thấm: dung dịch 0,5 – 1%.

Gây tê dẫn truyền: dung dịch: 1 – 3%.

Gây tê mặt ngoài màng cứng: 1%.

Gây tê phong bế: dung dịch 0,5%.

➢ **Mepivacain (Carbocain)**

Tác dụng 2 lần mạnh hơn nhưng độc ít hơn Novocain.

Tác dụng tê chậm hơn nhưng kéo dài hơn Lidocain.

Ứng dụng gây tê dẫn truyền, cột sống, gây tê tĩnh mạch hoặc động mạch: dung dịch 2%.

Dùng cho ngựa: gây tê cột sống (ngoài màng cứng) 80 – 200mg; gây tê dây thần kinh 40 – 200mg. Gây tê động mạch: 100mg.

➢ **Bupivacain (Marcain)**

Độc tính như Tetracain nhưng tác dụng tê mạnh và kéo dài hơn rất nhiều.

Ứng dụng tê cột sống, tê dẫn truyền, dung dịch 0,25 – 0,75%. Do độc với cơ tim nên phải ứng dụng thận trọng (không tiêm tĩnh mạch).

➢ **Prilocain (Citanest)**

Tê xuất hiện chậm và kéo dài hơn Lidocain, trong gan phân huỷ thành O – Toluidin, có tác dụng gây Methaemoglobin. Chưa dùng nhiều ở thú y.

➢ **Ethyl clorid (Kélen)**

Công thức: C_2H_5Cl.

Dung dịch không màu, sôi ở 12°C.

Thuốc bốc hơi ở nhiệt độ thấp nên khi phun xịt vào tổ chức (da) thuốc sẽ bốc hơi rất nhanh, làm hạ thấp nhiệt độ tại đó (lạnh). Vì vậy tác dụng gây tê rất nhanh. Tuy nhiên tác dụng tê rất ngắn.

Ứng dụng khi chích ápxe, mụn nhọt, khi chấn thương.

Thuốc được đựng trong bình áp lực có van đóng chặt. Khi dùng ấn van, thuốc được phun mạnh vào nơi cần gây tê.

Chương 3
THUỐC TÁC DỤNG LÊN HỆ TUẦN HOÀN

Hệ tuần hoàn có nhiều vai trò quan trọng trong việc đảm bảo duy trì cuộc sống. Một vai trò đặc biệt quan trọng của hệ tuần hoàn là vận chuyển các chất dinh dưỡng và Oxy, vận chuyển thuốc,... đi đến các cơ quan và đưa các sản phẩm cặn bã sau chuyển hoá ở đó đến các nơi đào thải.

Sự hoạt động nhịp nhàng giữa tim và mạch máu, hiệu suất hoạt động tối ưu; thành phần và số lượng máu đầy đủ, cân đối,... là các yếu tố quyết định chất lượng làm việc của hệ tuần hoàn.

Khi các yếu tố này bị rối loạn, không bình thường, ta phải sử dụng các giải pháp sinh lý và (hoặc) dược lý để điều chỉnh. Các thuốc chính (giải pháp dược lý) tác động lên hệ tuần hoàn, gồm:

– Thuốc điều trị suy tim: là những thuốc tác dụng lên cơ tim (Cardiotonicum) có:

+ Các Glucozid cường tim.

+ Các Methylxanthin.

+ Thuốc dãn mạch tim.

– Thuốc chống loạn nhịp tim (Antiarrhytmia).

– Thuốc chống thiếu máu.

– Dịch truyền bổ sung huyết tương.

– Thuốc chống đông máu.

– Thuốc chống xuất huyết (cầm máu).

Trong thực tế sản xuất, trình độ và điều kiện chuyên môn Thú y ở nước ta hiện nay chỉ mới tập trung nhiều vào thuốc chống thiếu máu, dịch truyền bổ sung cho máu,... Vì vậy, với các nhóm thuốc khác, trong sách này, chỉ giới thiệu ngắn gọn một số thuốc chính.

1. THUỐC ĐIỀU TRỊ SUY TIM

Ta thường gọi là thuốc trợ tim. Là những thuốc có tác dụng làm tăng trương lực co bóp của cơ tim. Trong nhóm này có: các Glycosid trợ tim và các thuốc trợ tim không phải Glycosid.

1.1. Các Glycosid trợ tim

Là các Glycosid chiết xuất từ một số loài thực vật. Quan trọng là các chất:

– Các Glycosid – Digitalis: từ lá của các cây Dương địa hoàng *Digitalis purpurea, Digitalis lanata,* thuộc họ Scrophulariacea.

– Strophantin từ hạt của các cây Sừng trâu *Strophantus kombe, Strophantus gratus, Str.hispidus* và từ rễ cây *Apocynum cannabicum.*

– Scillaren từ cây Hành biển *Bulbus scillea.* Không sử dụng trong thú y.

– Neriolin từ lá cây Trúc đào (*Nerium oleander*), Thevetin từ hạt cây Thông thiên và một số chất khác, cây khác, tuy cũng có các Glycosid trợ tim nhưng chỉ

mới dừng ở nghiên cứu lý thuyết, chưa sử dụng trong lâm sàng. Chúng có vai trò như những cây có độc, cần đề phòng ngộ độc cho vật nuôi.

1.1.1. Cơ chế tác dụng

Trên tim: làm tâm thu mạnh lên, thời gian tâm thu ngắn lại, tâm trương dài ra, nhịp tim chậm lại. Do đó tim có thời gian nghỉ lâu hơn, máu từ tâm nhĩ xuống tâm thất nhiều hơn (tức là làm cung lượng tim tăng mà nhu cầu Oxy của chính cơ tim giảm).

Cơ chế: Các Glycosid trợ tim ức chế ATP – ase màng. Có nhiều ATP – ase màng khác nhau: Loại Na^+ – K^+ – ATP – ase, cung cấp năng lượng cho sự duy trì cơ chế bơm tích cực, tạo nên sự cân bằng nồng độ giữa ion Na^+ và K^+ ở 2 bên màng (bình thường).

Với liều điều trị, Glycosid trợ tim ức chế Na^+ – K^+ – ATP – ase làm cho nồng độ Na^+ ở ngoài màng tế bào tăng lên mà nồng độ K^+ lại giảm (do 3 Na^+ được bơm ra mà chỉ có 2 K^+ được bơm vào).

Do nồng độ Na^+ ở ngoài màng tăng lên đã khiến cho sự trao đổi chuyển nhập giữa Na^+ – Ca^{2+} cũng thay đổi. Dòng Ca^{2+} sẽ chảy vào trong tế bào, nồng độ ion Canxi tự do bào tương tăng lên, gây tăng lực co bóp của tim. Vì ion Ca^{2+} đã hoạt hoá Myosin – ATP – ase để cung cấp năng lượng cho các sợi Actin trượt trên các sợi Myosin của cơ, làm cơ co.

Mặt khác, người ta cũng nhận thấy, bên cạnh tác dụng ức chế Na^+ – K^+ – ATP – ase, các Glycosid trợ tim cũng lại làm tăng hoạt động của Ca^{2+} – ATP – ase ở màng. Enzim này hoạt động như những chiếc bơm Canxi, nhiệm vụ của nó làm cho các ion Ca^{2+} từ sợi Myosin quay trở lại hệ lưới bào tương cơ (Sarcoplasmatical Reticulum), từ đó làm cho sợi Myosin đang ở dạng co, trở lại trạng thái dãn.

Kết quả cuối cùng là các Glycosid trợ tim làm cho tim co, dãn nhịp nhàng, không bị rối loạn.

Các ATP – ase màng có ở nhiều loại tổ chức khí quan khác nhau. Nhưng tính nhạy cảm của chúng với Glycosid trợ tim lại khác nhau. Trên tim (nhất là tim người) tính nhạy cảm cao hơn các khí quan khác. Vì thế thuốc đã tác dụng ưu tiên lên tim.

ATP – ase bị ức chế, đã làm giảm nồng độ K^+ ở ngoài tế bào. Nếu dùng liều cao hoặc dùng thuốc kéo dài, tình trạng mất cân bằng hiệu thế màng (do nồng độ K^+ thấp ở ngoài màng) lại sẽ dẫn đến loạn nhịp tim. Gia súc (và người) bị ngộ độc thuốc là do hậu quả của sự ức chế quá mức bơm Natri, Kali.

1.1.2. Các thuốc thường dùng

➢ **Digitoxyn (Digitoxynum, Cardiotoxyn)**

Ứng dụng điều trị suy tim mãn tính, loạn nhịp.

Tác dụng phụ: có thể nôn, tim đập nhanh.

Liều lượng:

Chó: Liều khởi trị: 0,03 – 0,04mg/kg thể trọng, po, ngày 2 lần. Sau đó, liều duy trì: 0,01mg/kg thể trọng, po, ngày 2 lần (hoặc 0,04 – 0,1mg/kg thể trọng chia 3 lần uống trong ngày).

Ngựa: 0,03 – 0,06mg/kg thể trọng, po. Sau liều khởi trị dùng 0,01mg/kg thể trọng, po, ngày 1 lần.

Mèo: Do mẫn cảm đặc biệt, không dùng Digitoxyn cho mèo.

➢ **Acetyldigitoxyn**

Dùng tương tự như Digitoxyn. Thuốc ít tích lũy hơn Digitoxyn.

➢ **Digoxyn (Digoxynum)**

Chỉ định tương tự như Digitoxyn.

Liều lượng:

Ngựa: 40 – 70μg/kg thể trọng. Sau liều khởi trị, dùng 15 – 30μg/kg thể trọng, tiêm bắp, ngày 1 lần.

Chó: Khởi trị: 10 – 20μg/kg thể trọng, ngày 2 lần, sau 1 – 2 ngày, liều duy trì 5 – 10μg/kg thể trọng, po.

Mèo: 5 – 10μg/kg thể trọng, ngày 1 lần hoặc cách ngày dùng 1 lần, po.

➢ **K – Strophantin**

Điều trị suy tim cấp. Chỉ tiêm tĩnh mạch. Nếu đã dùng Digitalis, không được dùng K – Strophantin tiếp theo ngay sau đó.

Liều lượng: 10μg/kg thể trọng, iv, chung cho các loài (tiêm bắp không có tác dụng, uống bị phân huỷ).

Ngoài K – Strophantin chiết xuất từ cây *Strophantus kombe*, còn có G – Strophantin (còn gọi là Uabain) chiết từ *Strophantus gratus*.

➢ **Thevetin**

Là hoạt chất lấy từ quả cây thông thiên (*Thevetia nerifolia* Juss). Dung dịch 1 phần nghìn. Mỗi lần uống 2 – 3 giọt/kg thể trọng, hoặc 10 – 12μg/kg thể trọng, po.

➢ **Neriolin (Oleandrin)**

Chiết từ lá cây trúc đào (*Nerium oleander* L.).

0,1mg = 4 đơn vị ếch.

Liều trung bình 3μg/kg thể trọng, po.

Có dạng thuốc viên 0,1mg/viên hoặc dạng dung dịch 0,02% (dùng trong y tế).

1.2. Thuốc trợ tim không phải Glycosid

1.2.1. Thuốc làm tăng AMP vòng (AMPv)

Các thuốc cường β – Adrenergic (kích thích Adenylcyclase) như Isoprenalin, Dobutamin,...

Các thuốc ức chế Phosphodiesterase là enzim giáng hoá AMPv như dẫn xuất Biperidin, dẫn xuất Imidazolon,...

Cả 2 loại thuốc này đều có tác dụng làm tăng co bóp của tim. Có tác dụng tốt trong điều trị sốc. Nhưng không cải thiện được tình trạng suy tim như các Digitalis.

Các Xanthin cũng có tác dụng làm tăng AMPv do ức chế Phosphodiesterase. Giữa Cafein, Theophyllin và Theobromin (trong lá chè xanh) thì Theophyllin có tác dụng điều trị suy tim tốt hơn cả. Nó còn có tác dụng dãn phế quản, dãn mạch, tăng lợi tiểu. Thời gian tác dụng ngắn, không có hiệu quả cao ở suy tim nặng.

1.2.2. Các thuốc khác

➢ **Camphora (Long não)**

Chiết xuất từ tinh dầu gỗ cây long não (*Cinnamomum camphora*). Đã tổng hợp dạng Racemic. Long não có tác dụng dãn mạch và giảm đau trên da. Kích

thích vỏ não và hành não đặc biệt trên trung tâm hô hấp và vận mạch (Tác dụng càng rõ khi các trung tâm này đã bị ức chế).

Có tác dụng làm tim đập nhanh, đều. Làm nhịp thở sâu và đều. Thuốc gây tiết mồ hôi, hạ nhiệt (với các loài có tuyến mồ hôi).

Trước đây, dùng dạng long não dầu. Nay dùng loại long não nước (Natri Camphosulfonat).

– *Chỉ định:* Truỵ tim mạch.
Nhiễm khuẩn, nhiễm độc, cần trợ tim.

Liều lượng: Dạng dung dịch long não nước 10%. Tiêm dưới da.
Tiểu gia súc: 5 – 6ml/con.
Đại gia súc: 10 – 15ml/con.

➢ **Spactein**

Là Alcaloid chiết từ cây kim tước (*Spartium junceum* L). Thường dùng loại Sulfat Spartein có tác dụng làm tim đập mạnh, đều và nhịp đập chậm lại.

– *Chỉ định:* Truỵ tim mạch.
Tăng co bóp tử cung, thúc đẻ.

– *Liều lượng:* 0,5 – 0,6mg/kg thể trọng. Uống hoặc tiêm dưới da.

1.3. Thuốc dãn mạch tim

Suy tim nặng, tim không đủ tải. Do động mạch nuôi tim bị trở ngại.

Các thuốc điều trị: Theophyllin, Nitroglycerin, Isosuprin.

2. THUỐC ĐIỀU TRỊ LOẠN NHỊP TIM

2.1. Khái quát chung

Tim là cơ quan có khả năng hoạt động tự động. Vị trí tạo nên các kích thích khởi động là hạch Sinus (kích thích Nomotop). Ngoài các kích thích từ hạch Sinus ra, trong hạch nhĩ – thất (AV), trong bó Hiss, trong các sợi Purkinje, thậm chí cả trong một số vị trí của cơ tâm thất cũng tạo nên các kích thích (kích thích Heterotrop); nhưng khi tim hoạt động khỏe mạnh bình thường các kích thích khởi động Nomotop ở hạch Sinus đã "lấn át" chèn nén các kích thích Heterotrop.

Các kích thích được tạo nên ở hạch Sinus, sẽ lan truyền đi khắp toàn bộ quả tim; lúc này các hạch AV, bó Hiss, sợi Purkinje không tham gia tạo nên các kích thích của tự bản thân nó. Trong tim, hệ thống tạo nên kích thích và hệ thống dẫn truyền kích thích đều được chi phối bởi các sợi giao cảm và phó giao cảm. Nhưng xung quanh các sợi cơ làm việc, chỉ thấy có các tận cùng của hệ giao cảm.

Ảnh hưởng của Vagus thể hiện trên các Receptor hệ M Cholinerg; trong mọi trường hợp luôn luôn có tác dụng kích thích. Khi bất cứ phần nào của hệ thống tạo kích thích và hệ thống dẫn truyền kích thích bị tổn thương, sự điều hoà nhịp tim cũng rối loạn. Đó là hiện tượng loạn nhịp tim (Arrhythmia).

Thuốc chống loạn nhịp tim là những thuốc có tác dụng cải thiện tốt tình trạng loạn nhịp của tim; hoặc làm giảm thiểu tác hại cho tim khi bị loạn nhịp.

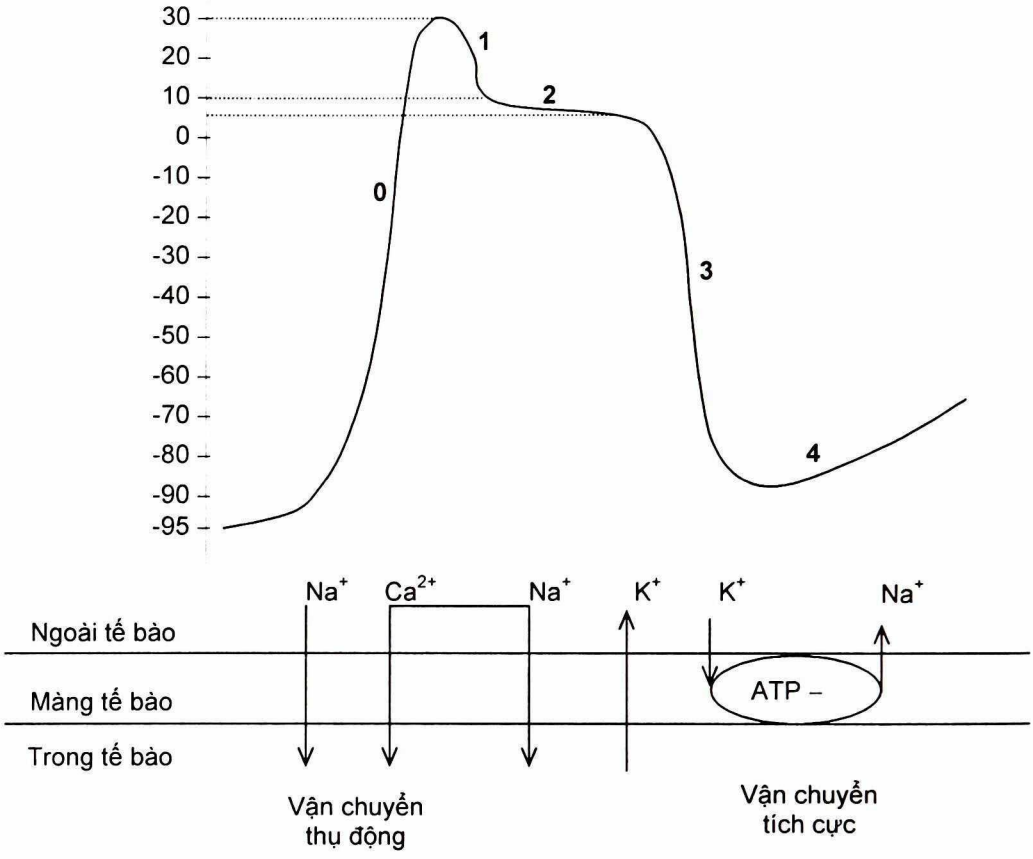
Có nhiều nguyên nhân đưa tới loạn nhịp tim; nên cũng có nhiều loại thuốc chống loạn nhịp. Tuy nhiên tất cả chúng đều có ảnh hưởng đến trạng thái điện sinh lý của tim.

Để lựa chọn tốt nhất các thuốc chống loạn nhịp, phải dựa trên cơ sở nguyên nhân của loạn nhịp. Do đó, cần phải kiểm tra EKG.

2.2. Phân loại các thuốc chống loạn nhịp tim

2.2.1. Nhắc lại cơ chế khử cực và tái lập cực ở các tế bào cơ tim

– Khi tâm trương, có sự khử cực tự phát. Sự khử cực đạt tới ngưỡng thì xung tác bắt đầu xuất hiện ở hạch Sinus và dẫn truyền đến hạch nhĩ – thất (AV, hạch Aschoff – Tawara) rồi đến bó Hiss và đến các sợi Purkinje, gây co bóp cơ tim.



Sự liên quan giữa biến đổi thế hiệu màng, các dòng ion và cơ chế tác dụng của thuốc:

Giai đoạn 0: Khử cực nhanh (tâm trương). Hiệu điện thế từ –60mV lên +30mV.

Giai đoạn 1: Tái cực nhanh. Hiệu điện thế +30mV xuống +10mV

Giai đoạn 2: Tái cực chậm. Ca^{2+} vào. Hiệu thế +10mV xuống 8mV.

Giai đoạn 3: Tái cực dần dần. K^+ ra.

Giai đoạn 4: Khử cực tâm trương chậm.

Vận chuyển tích cực Na^+ vào; K^+ ra.

Hiệu thế –95mV là hiệu thế nghỉ.

Hiệu thế –60mV là hiệu thế ngưỡng kích thích

↓ Thời đoạn các nhóm thuốc (I, II,...) có hiệu quả.

2.2.2. Phân loại thuốc chống loạn nhịp tim theo cơ chế tác dụng

Phân loại nhóm	Tác dụng	Thuốc
- Nhóm I	Ức chế kênh Natri (thuốc ổn định màng).	
+ Phân nhóm A	Ức chế trung bình pha O (pha khử cực nhanh) kéo dài tái lập cực.	Quinidin, Procainamid, Disopiramid, Prajmalin, Bisaramin
+ Phân nhóm B	Ức chế yếu pha 0. Kích thích tái lập cực.	Lidocain, Mexiletin, Tocainid, Phenytoin, Aprindin, Ethmodin
- Nhóm II	Ảnh hưởng trương lực (Tonus) giao cảm: - Chẹn Receptor β.	Propanolol, Metoprolol, Pindolol, Oxprenolol, Atenolol, Sotalol
	- Tác dụng tiền Cinap.	Bretilium
- Nhóm III	Tác dụng kéo dài sự tái lập cực	Amiodaron, Bretilium, Sotalol
- Nhóm IV	Ức chế kênh Canxi	Verapamil, Diltiazem

2.2.3. Các thuốc cụ thể

➢ **Quindin**

Là Alcaloid chiết xuất từ rễ cây ký ninh (*Cinchona succirubra*). Trong lâm sàng sử dụng dạng muối Sulfat Kinidin.

Tác dụng trực tiếp và cả gián tiếp lên hoạt động của tim. Giảm kích thích cơ tim, giảm tốc độ dẫn truyền kích thích, kéo dài thời gian nghỉ cho tim. Trước hết làm chậm sự khử cực trên các vị trí có kích thích Heterotrop, nâng cao thế hiệu tới hạn; do đó làm giảm nhịp điệu kích thích ở hạch Sinus.

Kinidin ngăn dòng Na^+ vào tế bào ở giai đoạn 0 và ngăn dòng K^+ từ tế bào ra ở giai đoạn 3 của hiệu thế hoạt động.

Thuốc có tác dụng chống loạn nhịp tâm nhĩ.

Có nhiều tác dụng phụ: chán ăn, nôn, tiêu chảy, tăng tác dụng phong toả β. Cấm dùng cho gia súc chửa.

Liều lượng:

Ngựa: 20mg/kg thể trọng. Cứ 2 giờ cho uống, po, 1 lần cho đến khi ngừng loạn nhịp (tối đa 60 g/ngày).

Chó: 5 – 15mg/kg thể trọng, po hoặc 2 – 5mg/kg thể trọng, im. Ngày 3 – 4 lần.

➢ **Procainamid**

Là dẫn xuất Amid của Procain (thuốc tê cục bộ).

Tác dụng lên tim tương tự như Kinidin. Nhưng không có tác dụng kiểu Atropin của Kinidin.

Thuốc có tác dụng chống loạn nhịp tâm thất. Không dùng khi có suy tim và suy thận độ 2.

– *Tác dụng phụ:* Rối loạn tiêu hoá, giảm bạch cầu hạt.

– *Liều lượng:* Chó: 8 – 20mg/kg thể trọng, po hoặc im. Ngày 3 lần.
1 – 5mg/kg thể trọng, iv chậm.

➢ **Lidocain (Lidocanium Chloratum)**

Là thuốc gây tê cục bộ. Thuốc có tác dụng chống loạn nhịp là do ức chế hoạt động của Na^+ và do tăng khả năng dẫn truyền K^+ trên màng tế bào.

Thuốc cũng có khả năng ức chế loạn nhịp tim kiểu "tái nhập" được hình thành trên các sợi cơ tâm thất đã bị tổn thương.

Không ảnh hưởng đến hệ tạo kích thích. Thuốc tác dụng tốt nhất dùng điều trị ngoại tâm thu ở tâm thất do nhiều nguyên nhân khác nhau.

– *Tác dụng phụ:* Các triệu chứng của hệ thần kinh như mệt mỏi. Phong toả hạch Sinus và AV.

– *Liều lượng:* Chó: 2 – 4mg/kg thể trọng, iv. Sau đó truyền 25 – 75mg/kg thể trọng trong 1 phút.

➢ **Phenytoin**

Được sử dụng để giải trừ loạn nhịp tâm thất khi bị ngộ độc (quá liều) Digitalis, giải trừ sự phong toả dẫn truyền ở AV.

Thuốc thể hiện tác dụng do làm tăng thế hiệu màng đã bị trở ngại.

Phải tiêm chậm tĩnh mạch.

Không dùng khi suy tim nặng.

Liều lượng: Chó: 20mg/kg thể trọng, po hoặc 5 – 10mg/kg thể trọng, iv chậm.

➢ **Nhóm thuốc chẹn β (nhóm II)**

Có thuốc Propanolol là thuốc dùng nhiều nhất.

Trong thú y để chống loạn nhịp, ức chế các β – Adrenoreceptor của hạch Sinus. Ở liều cao có tác dụng như Quinidin. Thuốc rất có giá trị khi sự mẫn cảm của tim đã tăng lên bởi các Catecolamin.

Các phong toả β – Receptor chọn lọc, là rất có lợi vì nó không làm co phế quản.

Propanolol và phần lớn các thuốc ức chế β, tương tự như Quinidin, làm yếu co bóp của tim.

Chỉ định: loạn nhịp do cường giao cảm, huyết áp thấp, co thắt phế quản, dãn mạch ngoại biên, suy tim, đường huyết thấp.

Không được phối hợp với Verapamil vì nó làm thiểu năng tim và loạn nhịp tim; cũng không phối hợp với Quinidin và Phenitoin vì nó cùng làm yếu co bóp tim.

Liều lượng:

Chó: 0,1mg/kg thể trọng. ngày 3 lần, po. Khi cần nâng liều lên 1mg/kg thể trọng, trong 3 – 5 ngày liền.

Mèo: 2,5mg/kg thể trọng, ngày 3 lần, po. Liên tiếp 3 – 5 ngày, sau đó nâng lên 10mg/kg thể trọng.

➢ **Nhóm III – Tác dụng kéo dài tái lập cực**

Có thuốc Amiodarol.

➢ **Nhóm IV – Phong toả (ức chế) kênh Canxi**

Tác dụng ức chế dẫn truyền ở AV, giảm sự tạo kích thích ở hạch Sinus.

Có thuốc Verpamil.

Liều lượng: Chó: 1 – 5mg/kg thể trọng, ngày 3 lần, po. Có thể 0,05 – 0,15mg/kg thể trọng, iv.

3. THUỐC CHỐNG THIẾU MÁU

Thiếu máu là dạng bệnh lý hay gặp ở gia súc, gia cầm, nhất là con non. Thiếu máu là số lượng máu, số lượng hồng cầu, huyết sắc tố hoặc cả ba, thấp hơn so với mức sinh lý bình thường.

3.1. Nguyên nhân

– Thiếu máu cấp tính: là do mất máu sau phẫu thuật, chấn thương.

– Thiếu máu bẩm sinh: Lợn con mới sinh ra đã không có một lượng sắt cần thiết dự trữ. Sữa mẹ lại nghèo sắt; chỉ đảm bảo được 14 – 15% nhu cầu hằng ngày. Do đó thiếu máu ở lợn con là điều không tránh khỏi.

– Thiếu máu mãn tính do:

+ Các bệnh ký sinh trùng; nhất là ký sinh trùng đường máu.

+ Ngộ độc thức ăn (độc tố nấm mốc, độc tố thực vật,...).

+ Thiếu hụt các thành phần quan trọng để tạo máu do chế độ dinh dưỡng kém (như thiếu sắt, Cu, Co; thiếu các acid Amin như Lysine, Histidin; thiếu các Vitamin B_6, B_{12}, B_9, B_2), do giảm hấp thu, do tăng sử dụng hoặc tăng thải trừ.

+ Tuỷ xương hoạt động kém hoặc không hoạt động do các bệnh khác nhau.

3.2. Nguyên tắc điều trị thiếu máu

– Loại bỏ các nguyên nhân gây thiếu máu.

– Bổ sung đầy đủ và cân đối các yếu tố cần thiết cho quá trình tạo máu, thông qua chế độ dinh dưỡng tốt, chăm sóc tốt.

– Dùng thuốc hợp lý. Trong lâm sàng thường dựa vào số lượng huyết sắc tố, số lượng hồng cầu để tiến hành dùng thuốc. Cụ thể:

+ Khi thiếu máu nhược sắc: Dùng sắt.

+ Khi thiếu máu đẳng sắt (ưu trương): Truyền máu, cải thiện dinh dưỡng toàn diện.

+ Khi thiếu máu do hồng cầu to: Các Vitamin B_{12}, B_9,...

3.3. Các thuốc thường dùng

3.3.1. Sắt

a) Vai trò và nhu cầu sắt đối với cơ thể

Sắt có vai trò lớn trong tạo huyết sắc tố (Haemoglobin) để vận chuyển Oxy và CO_2 giữa phổi và các khí quan. Ở Hemoglobin, sắt chiếm > 10% tổng lượng sắt trong cơ thể.

Sắt còn tham gia đóng vai trò quan trọng về cấu trúc và chức năng của Myoglobin, chiếm 10% lượng sắt của cơ thể. Myoglobin là một sắc tố hô hấp của cơ, có nhiệm vụ dự trữ Oxy cho cơ.

Sắt tham gia cấu trúc hoặc kích hoạt nhiều enzim quan trọng thuộc nhóm Metalloporphyrin; Metalloflavin, Metalloprotein và một số enzim khác.

Nhu cầu sắt hằng ngày ở mỗi loài vật nuôi là khác nhau, mỗi giai đoạn phát triển sinh lý và sinh sản cũng rất khác nhau (tham khảo thêm ở các tài liệu về dinh dưỡng động vật). *Ví dụ:* ở lợn: Khối lượng từ 3 – 5kg cần 100mg sắt/ngày; từ 5 – 10kg cần 100mg sắt/ngày; từ 20 – 50kg cần 80mg sắt/ngày; từ 50 – 80kg cần 50mg sắt/ngày; từ 80 – 100kg cần 40mg sắt/ngày; nái chửa và nái nuôi cần 80mg/ngày.

b) Động học của sắt trong cơ thể

– *Ở dạ dày:* Sắt từ thức ăn, thuốc,... phải chuyển thành Fe^{2+} mới được hấp thu. Fe^{3+} sẽ kết hợp với Albumin ở niêm mạc dạ dày không những không hấp thu, lại gây kích thích tại đây. Một phần Fe^{3+} nhờ HCl dịch vị sẽ chuyển thành Fe^{2+} để được hấp thu.

– *Ở ruột:* Fe^{2+} gắn với một Protein ở tế bào niêm mạc ruột là Apoferritin tạo thành Ferritin đi vào máu.

Apoferritin là chất mang, chất vận chuyển, có nhiệm vụ vận chuyển Fe^{2+} vào máu, xong rồi quay trở lại niêm mạc ruột để vận chuyển tiếp sắt mới. Khi cơ thể thiếu sắt; Apoferritin sẽ được sản sinh nhiều để vận chuyển đầy đủ lượng sắt cần cho cơ thể. Ngược lại, khi cơ thể thừa sắt, việc sản xuất Apoferritin được tạm dừng hoặc giảm thiểu.

Một số khoáng như Cu, Co, Mn,... cũng ảnh hưởng đến hấp thu của sắt. Vitamin C, các Protein có nhóm –SH, giúp chuyển Fe^{3+} thành Fe^{2+} để dễ hấp thu.

Một số chất như các Phosphat, acid Phytic, acid Nucleic cản trở hấp thu Fe^{2+}.

– *Trong máu:* Ferritin nhả Fe, chuyển cho Transferrin (là chất vận chuyển sắt ở máu). Nhờ Transferrin, sắt được chuyển đến tuỷ xương để tạo hồng cầu, đến cơ quan dự trữ gan, lách (tuỷ xương), đến các tổ chức tạo enzim và Globin cơ.

– *Trong mô:* Sắt muốn đi được vào trong tế bào, phải nhờ Transferritin – Receptor có ở màng tế bào. Vào xong, giải phóng ra ion sắt, Transferritin – Receptor quay trở lại màng tế bào để vận chuyển tiếp sắt mới. Khi mô thiếu sắt, số lượng Transferritin – Receptor tăng lên (để vận chuyển nhiều sắt). Khi mô đủ và thừa sắt; tình hình sẽ đảo ngược lại, Transferritin – Receptor giảm thấp. Đồng thời cơ thể sẽ tăng thải trừ sắt qua phân, nước tiểu, mồ hôi,...

c) Các dạng sắt sử dụng và liều lượng

Dạng vô cơ: Sắt Sulfat, sắt Clorua, sắt Oxalat,... Trong thú y dạng sắt Oxalat có hiệu quả cao hơn các dạng muối sắt khác.

➢ **Ferrum Carbonicum Saccharatum** (đường Saccarose có tác dụng hạn chế Fe^{3+})

Đại gia súc: 2,0 – 5,0g; tiểu gia súc có sừng, lợn: 0,5 – 1g, chó: 0,05 – 0,2g; mèo: 0,02 – 0,2g/con, po.

➢ **Ferri Sulfat ($FeSO_4.7H_2O$)**

Lợn con thiếu máu cho uống dung dịch 0,25% cùng với đồng Sulfat 0,1%.

Liều lượng: Trâu, bò: 0,02 – 0,03g/kg thể trọng, po; ngựa: 0,01g/kg thể trọng, po; dê, cừu: 0,015 – 0,02g/kg thể trọng, po; lợn: 0,015g/kg thể trọng, po.

➢ **Ferri Oxalat**

Cho uống hấp thu tốt.

Liều lượng: Trâu, bò: 2 – 5g; lợn chửa kỳ cuối: 0,4 – 0,7g; lợn con: 0,4 – 0,8g/con, po.

➢ **Ferrum Ascorbinicum**

Lợn con 0,002 – 0,01g/kg thể trọng, po.

Dạng sắt hữu cơ: Có ưu điểm dễ sử dụng, tác dụng kéo dài. Tác dụng phụ: nơi tiêm bị đau, đôi khi có nôn.

➢ **Ferri Dextran**

Có thể tiêm bắp hoặc uống. Thường dùng tiêm bắp (thuận tiên hơn cho uống). Thải trừ chậm (có khi kéo dài 1 tháng).

Chế phẩm Dextran – Fe, do Việt Nam sản xuất có chứa 100 – 110mg/ml dung dịch, chế phẩm nhập khẩu có hàm lượng sắt đạt 140 – 150mg/ml.

Cách dùng:

Cho bê, nghé trong tuần đầu sau đẻ, tiêm bắp 2 – 3ml.

Cho lợn con sau đẻ 1 – 2 ngày, tiêm bắp mỗi con 1ml. Ngày tuổi thứ 14 – 15 tiêm mũi thứ hai cũng với liều lượng trên (1ml). Như vậy tránh được giai đoạn suy sụp thiếu máu ở 3 tuần tuổi của lợn. Đây là quy trình bắt buộc trong chăn nuôi lợn.

3.3.2. Các Vitamin B_6, B_{12}, B_9, B_2,... Các khoáng: đồng, coban, mangan,...

Là những chất có vai trò quan trọng (bên cạnh sắt) để chống thiếu máu (xem phần Các chất khoáng và Vitamin).

4. DỊCH TRUYỀN

➢ **Dextran**

Là sản phẩm của vi khuẩn *Leuconostoc mesenteroides.*

Trong điều trị, pha trong dung dịch 6% hoặc 10% (với dung dịch Glucose 5% hoặc với các chất điện giải).

Dùng 4 – 40ml/kg thể trọng, iv (tuỳ thuộc vào mức độ dịch thể bị mất). Truyền với tốc độ 10 – 25ml/phút.

Tác dụng duy trì trong 10 – 24 giờ. Dextran phân huỷ thành Glucose và một phần được thải trừ qua thận.

Rất ít khi gây dị ứng, hay truỵ tim mạch, xuất huyết,...

➢ **Các dung dịch bổ sung năng lượng và điện giải**

Trong lâm sàng, rất hay gặp gia súc bị tiêu chảy nặng, nôn nhiều; dẫn đến mất nước và chất điện giải. Phải bổ sung nước, chất dinh dưỡng và điện giải cho chúng. Cũng do mất nước và điện giải nên rất dễ bị toan huyết hoặc kiềm huyết. Cần phải sử dụng các dịch truyền thích hợp để chống lại.

Dưới đây là bảng tổng hợp thành phần các dung dịch điện giải thường dùng trong thú y:

Trong 1000ml	$CaCl_2$ (g)	NaCl (g)	KCl (g)	$NaHCO_3$ (g)	Glucose (g)	DD Na – Lactat 20%	Maeq/lít
Dung dịch Glucose sinh lý 5,5%	–	–	–	–	55	–	280 – 310 miliaequivalan/lít
Dung dịch đường – Kali	–	–	3,8	–	37,5	–	
Dung dịch đường Salina	0,25	4,3	0,15	–	27,5	–	
Dung dịch Natribicarbonat 1,3%	–	–	–	13	–	–	
Dung dịch sinh lý mặn NaCl 0,9%	–	9	–	–	–	–	
Dung dịch Natrilactat 1,72%	–	–	–	–	–	86,0	
Dung dịch Darrow	–	–	3,8	–	–	56,0	
Dung dịch Lactat – Ringer	0,5	6,0	0,3	–	–	24,0	
Dung dịch Ringer	0,5	8,6	0,3	–	–	–	

Tuỳ theo yêu cầu cụ thể trong lâm sàng, ta lựa chọn các dung dịch trên để sử dụng. Liều lượng thường dùng:

Trâu, bò, ngựa: 2 – 5 lít.

Ngựa con, bê, nghé: 0,5 – 1 lít.

Lợn: 0,2 – 0,5 lít.

Lợn con, chó, mèo: 0,1 – 0,2 lít.

Tiêm tĩnh mạch. Tốc độ truyền 10 – 25ml/phút.

Có thể sử dụng cho uống hoặc tiêm xoang phúc mạc.

5. THUỐC CHỐNG ĐÔNG MÁU

Khi bị chứng tiêu tiểu cầu (Trombosis) hoặc khi cần kiểm tra máu trong phòng thí nghiệm, ta cần dùng các thuốc chống đông.

Natrium Fluoratum, Trinatrium Citricum có tác dụng loại bỏ tác dụng của Canxi nên có tác dụng chống đông.

Natrium Citrate cũng được dùng invivo để ức chế đông máu (khi gây mê bằng Chloralhydart, ta cho thêm Na – Citrat).

Ứng dụng Trinatrium Citricum để phòng Trombosis (tiêm).

➢ **Heparin (Heparinum Natricum)**

Được sản xuất ra từ tổ chức phổi và gan.

Phân tử lượng 6.000 – 20.000. 1mg bột tan trong nước chứa 100UI. 1mg Heparin ức chế đông máu cho 20ml máu. Các tế bào béo sản xuất ra Heparin, nó gắn với Histamin và tích lũy trong tế bào. Khi được giải phóng, nó gắn với Prothrombin làm mất tác dụng của Trombokinase.

Tiêm tĩnh mạch, có tác dụng rất nhanh. Dùng để dự phòng đông máu, ngăn cản nguy hiểm do Trombosis.

Đôi khi dùng để điều trị Trombosis ở các tĩnh mạch sâu, điều trị nhồi máu phổi. Không tiêm bắp.

Liều điều trị ảnh hưởng ít đến thời gian chảy máu. Liều cao gây xuất huyết. Rất ít khi xảy ra dị ứng.

Liều lượng: 1mg/kg thể trọng, iv. Khi cần, ngày tiêm nhiều lần.

Tác dụng chỉ kéo dài 1 – 2 giờ vì Trombokinase làm mất tác dụng.

➢ **Dẫn xuất Cumarin**

Có các thuốc: Dicoumarol, Acenocoumarol, Warfarin, Phenprocoumon.

Do công thức cấu tạo giống với Vitamin K nên nó là chất đối kháng với Vitamin K. Vitamin này tham gia tạo nên các yếu tố đông máu ở gan.

Tác dụng xảy ra chậm. Nồng độ Prothrombin trong máu, sau điều trị 1 – 2 ngày mới giảm. Tác dụng chống đông kéo dài 3 – 5 ngày. Thuốc gắn mạnh với Protein huyết tương.

Liều lượng Warfarin ở ngựa 18 – 20μg/kg thể trọng, po.

6. THUỐC CẦM MÁU

Dùng cầm máu sau phẫu thuật. Có hai nhóm: cầm máu cục bộ và cầm máu tác dụng toàn thân.

– Cầm máu cục bộ:

+ Làm co mạch, có các thuốc cường giao cảm, nhất là Adrenalin. Dùng dạng xịt hoặc dạng hơi nén.

+ Còn có các thuốc: Nitrat bạc, Chloride kẽm, Trombin, các dược liệu cầm máu có tính chất vật lý như lông cây cu li, bông,...

– Cầm máu có tác dụng toàn thân: Vitamin K, Vitamin C, các hợp chất Canxi,...

(Xem phần Vitamin và phần Khoáng chất ở chương 11, trang 288)

Chương 4
THUỐC ẢNH HƯỞNG ĐẾN HOẠT ĐỘNG CỦA HỆ TIÊU HOÁ

Đường tiêu hoá của vật nuôi có nhiều đặc thù, tuỳ theo loài vật. Có loài dạ dày đơn, có loài dạ dày kép, các loài gia cầm có: diều, dạ dày tuyến, dạ dày cơ,...

– Tuy vậy chúng đều có chức năng chung là:

+ Tiêu hoá thức ăn thông qua các cơ chế lý học, hoá học, sinh học.

+ Hấp thu các chất dinh dưỡng, các thuốc,...

+ Loại thải các sản phẩm thừa của hoạt động tiêu hoá và các chất khác (*ví dụ:* thuốc).

+ Gan, mật còn có vai trò chuyển hoá các chất độc hại, các chất lạ (trong đó có thuốc) thành các chất không hoặc ít độc hại hơn để đào thải.

– Có nhiều yếu tố chi phối, điều khiển hoạt động của bộ máy tiêu hoá. Trước hết là các yếu tố thần kinh, thể dịch. Tiếp đó là hoạt động của hệ tuần hoàn cũng góp phần chi phối quan trọng.

Sự điều khiển, chi phối này có thể làm tăng cường hoạt động cơ năng của đường tiêu hoá (tăng nhu động và phản nhu động, tăng phân tiết các tuyến, tăng hoạt động cơ trơn).

Sự điều khiển, làm thay đổi, còn có thể bằng thuốc.

Khi hoạt động của hệ tiêu hoá bị rối loạn, có thể do các nguyên nhân tự thân (cơ quan bộ máy tiêu hoá) có thể do các nguyên nhân bên ngoài, từ các cơ quan khác đưa tới. Dấu hiệu lâm sàng của sự rối loạn này là: chán ăn, nôn, tiêu chảy, táo bón, đau bụng,...

Rất nhiều trường hợp rối loạn do nguyên nhân thức ăn, thời tiết, sự chăm sóc,... không hợp lý, do các mầm bệnh (vi trùng, ký sinh trùng). Để khắc phục các rối loạn nói trên, nhiều khi chỉ cần điều chỉnh lại việc nuôi dưỡng (thức ăn, chăm sóc, quản lý,...) là đủ. Trường hợp bệnh lý nặng, phải dùng thuốc. Phân chia thuốc thú y tác dụng lên hệ tiêu hoá thành các nhóm sau:

+ Thuốc kích thích tính thèm ăn, ngon miệng.

+ Thuốc tác dụng lên thực quản.

+ Thuốc ảnh hưởng đến hoạt động của dạ dày (đơn và kép).

+ Thuốc tẩy.

+ Thuốc cầm tiêu chảy.

+ Các enzim tiêu hoá, các thực phẩm chức năng cho vật nuôi.

+ Các thuốc ảnh hưởng đến hoạt động của gan – mật.

1. THUỐC KÍCH THÍCH TÍNH THÈM ĂN, NGON MIỆNG

– Các bệnh khác nhau đều có thể làm con vật chán ăn (Anorexia) nhưng cũng có thể do hậu quả của thức ăn không hợp lý.

Chán ăn, vừa là nguyên nhân, vừa là hậu quả của chứng thiếu HCl, thiếu Pepsin của dạ dày (pha 1 tiêu hoá). Sự giải phóng Gastrin cũng thay đổi theo và làm cho tiêu hoá pha 2 của dạ dày bị ảnh hưởng.

Để cải thiện tình trạng này (chán ăn) ta phải:

+ Làm tăng tiết nước bọt (Sialogoga).

+ Dùng các thuốc kích thích dạ dày tiêu hoá (Stomachica).

– Các chất đắng đơn thuần và cây gia vị có tác dụng này.

➢ **Các chất đắng đơn thuần (Amara)** (còn gọi là thuốc bổ đắng)

Thông qua cơ chế phản xạ làm tăng tiết nước bọt, tiết dịch dạ dày. Có thể cho uống trực tiếp (dung dịch, bột, viên) vào dạ dày. Thường dùng dạng nước sắc hoặc thuốc rượu của: vỏ quýt (trần bì), mã tiền, lá khổ sâm, bồ công anh, hà thủ ô, rễ long đởm thảo, ô đầu, phụ tử, xương bồ,... (xem thêm ở sách Dược liệu thú y).

Nên dùng rượu mã tiền (10%) cho chó, mèo, mỗi ngày 10 – 20 giọt.

Các thuốc tẩy dạng muối Sulfat ($MgSO_4$, Na_2SO_4) với liều 1/4 – 1/5 liều nhuận tràng cũng có tác dụng này.

➢ **Các cây gia vị (Aromatica)**

Có tác dụng gián tiếp gây tính ngon miệng. Thuốc kích thích niêm mạc ruột, gây sung huyết nhẹ, làm tăng tiết dịch tiêu hoá, kích thích nhu động ruột. Các thức ăn khó tiêu được tiêu hoá tốt hơn, tăng thải trừ các hơi (khí) đường tiêu hoá (Carminatic).

Cây gia vị có giá trị cho vật nuôi là: Quế, ớt, hồi, sa nhân, thảo quả,... Dùng dạng bột, nước sắc, trộn với thức ăn cho vật nuôi hoặc dùng dạng rượu thuốc (Tinctura aromatica).

Mỗi lần dùng cho chó, mèo 10 – 30 giọt.

Để kích thích niêm mạc, gây sung huyết nhẹ đường tiêu hoá, làm tăng tính thèm ăn, còn dùng các nước có cồn loãng, acid Carbonic loãng.

Một số thuốc nhóm Benzodiazepine (Diazepam, Oxazepam,...) và Barbituarat có tác dụng lên nhân điều hoà tính thèm ăn ở Hpothalamus, làm tăng tính thèm ăn, tăng hiệu suất sử dụng thức ăn.

Ở những con vật chán ăn (Anorexia), liều thấp thuốc an thần cũng ảnh hưởng tốt đến tính thèm ăn. Cyproheptadinium Chloratum (nước đường Peritol, viên) đã được dùng nhiều để có tác dụng này.

Các Vitamin, đặc biệt là các Vitamin nhóm B và các Steroid, tuy không tác dụng trực tiếp lên hệ tiêu hoá; nhưng có tác dụng cải thiện chung trạng thái sức khỏe con vật, nên cải thiện tình trạng ăn uống của con vật theo hướng tốt, có lợi.

Các thuốc chủ vận Adrenergic như Amphetamin, Chlorphentermin, Phenmetrazin và Phenfluramin có tác dụng gây chán ăn, giảm béo (do cản trở trao đổi Hydratcacbon) – thuốc chống tăng cân.

Nhưng, ở những con chó và các con vật khác đã mắc chứng béo phì, ta không dùng các thuốc trên để giảm béo vì các tác dụng phụ của chúng.

2. THUỐC TÁC DỤNG LÊN THỰC QUẢN

Thực quản bị co thắt hay gặp ở gia súc, nhất là ngựa, bò,... Dùng thuốc giải trừ co thắt là việc cần thiết.

Cấu tạo thực quản vừa là cơ vân, vừa có cơ trơn. Tỷ lệ hai loại cơ này khác nhau tuỳ thuộc vào loài gia súc. Do đó khi dùng thuốc cũng phải chú ý đến điều này.

Ở ngựa và chó, thường dùng loại thuốc giải trừ co thắt cơ trơn như Papaverin, Drotaverin.

Ở bò lại dùng các dẫn xuất Phenothiazin như Acepromazin hoặc Proquamezin là thuốc đặc hiệu giải trừ co thắt cơ vân; nhưng cũng có thể dùng Methyldiazat có tác dụng không đặc hiệu với cơ trơn. Liều lượng cho bò 25 – 50mg/kg thể trọng, po; bê, cừu, lợn 12,5mg/kg thể trọng, po.

Ở chó hay bị trào ngược thực quản (Oesophagealis Reflux) do tác dụng kích thích của dịch dạ dày và do chất chứa của dạ dày trào lên. Dùng Metoclopramidium để điều trị. Cũng dùng thêm các loại thuốc kháng acid dạ dày (Antacid).

3. CÁC THUỐC ẢNH HƯỞNG ĐẾN HOẠT ĐỘNG CỦA DẠ DÀY

3.1. Bổ sung, kích thích sản xuất HCl dạ dày

Các thuốc sau đây có tác dụng kích thích sản xuất HCl:

➢ **Cafein**

Nhiều vùng ở nước ta sản xuất chè, cà phê. Hàng năm phải đốn bỏ lá chè (lá bánh tẻ và lá già); nhiều hạt cà phê không đủ tiêu chuẩn xuất khẩu hay tiêu dùng nội địa, có thể tận thu để sử dụng cho vật nuôi, nhằm kích thích dạ dày sản xuất HCl. *Ví dụ:* Cho uống nước chè đặc, liều lượng rất linh hoạt, tuỳ theo quyết định của các thầy thuốc thú y.

➢ **Rượu** (nồng độ loãng 5 – 6%)

Có thể dùng bỗng rượu, bỗng bia cho gia súc ăn. Việc làm này khá phổ biến ở nông thôn nước ta.

➢ **Histamin**

Có tác dụng kích thích mạnh dạ dày tiết HCl, nhưng không có giá trị thực tế trong thú y.

➢ **Bổ sung HCl 10% (Acidum Chloratum Dilutum 10%)**

Cho uống, với lợn: 2 – 4g; chó, mèo: 0,2 – 0,5g. Mọi trường hợp phải pha loãng với nước sạch 20 – 30 lần rồi mới cho uống.

Betainum Chloratum trong nước sẽ phân giải thành Betamin và HCl. 1g Betainum Chloratum tương đương với 40 giọt HCl 10%.

Chế phẩm Betacid còn chứa thêm Pepsin.

3.2. Thuốc chống thừa acid dạ dày

Ở chó thường xảy ra tình trạng thừa acid dạ dày và gây loét dạ dày. Phải dùng các thuốc trung hoà acid (Antacid) và (hoặc) thuốc ức chế phân tiết HCl. Đó là các thuốc kiềm yếu. Có thể có tác dụng tại chỗ và cũng có thể có tác dụng toàn thân.

➢ **Natrium – Bicarbonat (Natrium Hydrogencarbonicum)**

Tan trong 12 phần nước. Tác dụng sau vài phút. Tác dụng với HCl cho ra khí CO_2 (nồng độ thấp sẽ có lợi, giải trừ co thắt cơ hạ vị, giúp dạ dày đẩy thức ăn xuống ruột; liều cao có thể gây ảnh hưởng mao mạch dạ dày).

Liều lượng: Ngựa: 25 – 50g; bò, trâu: 20 – 80g; chó, mèo: 0,2 – 1,0g.

Khi ngộ độc HCl, khi máu bị Acidosis, bên cạnh việc uống, có thể tiêm tĩnh mạch dung dịch 5%. Có thể dùng liều cao để kiềm hoá nước tiểu trên loài ăn thịt.

Khi cho uống lâu dài, nồng độ loãng 1 – 5% có thể gây tổn thương niêm mạc (viêm) do đặc điểm dung giải niêm mạc. Với loại Antacid tác dụng cục bộ tại dạ dày, ta có: Hydroxyd Mg; Hydroxyd Kali, Hydroxyd nhôm; các muối Bismut. Các thuốc này gắn với HCl; nhưng tác dụng chậm, kéo dài hơn $NaHCO_3$.

Trong ruột, chúng bị ion hoá, các Cation tạo thành các muối khó tan, khó hấp thu.

➢ **Magiesium Oxyd (Magiesium Oxydatum)**

Không tan trong nước nhưng gặp nước sẽ trương nở, tạo thành Mg – Hydroxyd. Tác dụng trung hoà acid nhanh. Tác dụng với acid Carbonic, sinh CO_2, chướng hơi nhẹ. Là thuốc đối kháng có giá trị khi ngộ độc acid mạnh.

Liều lượng: Đại gia súc: 10 – 25g, po.
Cừu, lợn: 2 – 5g, po.
Chó, mèo: 0,2 – 1,0g, po.

➢ **Aluminium – Hydroxyd (Aluminium Hydroxydatium)**

Trong dạ dày, thuốc tác dụng với HCl tạo thành Aluminium Clorid, gắn kết với niêm mạc dạ dày. Xuống ruột $AlCl_3$ chuyển thành Aluminiumphosphate không tan. Nếu dùng lâu dài, sẽ bị độc bởi Phosphate: chán ăn, cơ yếu, dạ dày suy giảm làm việc.

Thường phối hợp với Magiesiumhydroxyd.

➢ **Cimetidin, Ranitidin**

Là những thuốc đối kháng với Receptor – H_2, giảm phân tiết dịch vị, giảm HCl, trị viêm loét dạ dày.

Dùng với chó: Cimetidin 5 – 10mg/kg thể trọng, po. Ngày 2 – 4 lần.
Ranitidin 2mg/kg thể trọng, po. Ngày 2 lần.

3.3. Thuốc ảnh hưởng đến nhu động dạ dày (và dạ cỏ)

Các chất kích thích Receptor M có tác dụng tăng cường nhu động và phân tiết của dạ dày như Neostigmin, Physostigmin.

Nhưng trong thú y ở Việt Nam thường không sử dụng.

3.4. Các thuốc ứng dụng điều trị chướng hơi dạ cỏ

Để điều trị chướng hơi dạ cỏ, ta phải tác dụng điều trị từ hai phía:

– Tiêu diệt hoặc làm giảm thiểu các vi sinh vật sinh hơi trong dạ cỏ.

– Hạn chế sự tạo thành hơi và loại thải hơi có sẵn trong dạ cỏ.

Để tác động lên vi sinh vật, ta có thể sử dụng các thuốc kháng khuẩn phổ rộng. Một trong các dược liệu dễ kiếm, rẻ tiền và tác dụng mạnh là tỏi. Trong tỏi có kháng sinh thực vật Allixin tác dụng rất tốt với cả vi khuẩn Gram (+) và vi khuẩn Gram (–). Tỏi còn là một gia vị kích thích tiêu hoá.

Có thể dùng nước tỏi hoặc rượu tỏi cho uống trực tiếp:

– Đại gia súc: 20 – 30g/con. Ngày 2 lần.

– Tiểu gia súc: 5 – 10g/con. Ngày 2 lần.

Để hạn chế hình thành hơi, dùng dầu ăn (dầu lạc, vừng, đỗ tương, ô liu, dừa,...):

– Cho đại gia súc (trâu, bò): 0,25 – 0,5 lít, po.

– Cho tiểu gia súc (dê, cừu): 50ml, po.

Hoặc dùng dầu Paraffin (Paraffinum liquidum), cồn Ethylic 70%: liều lượng 200 – 300ml.

Các thuốc mới như Dimethicon (dẫn xuất Polymetyl Silicon), Poloxalen (Polyoxyetylen – Polyoxypropulen Polyme). Liều lượng tuỳ theo sự hướng dẫn của các hãng sản xuất.

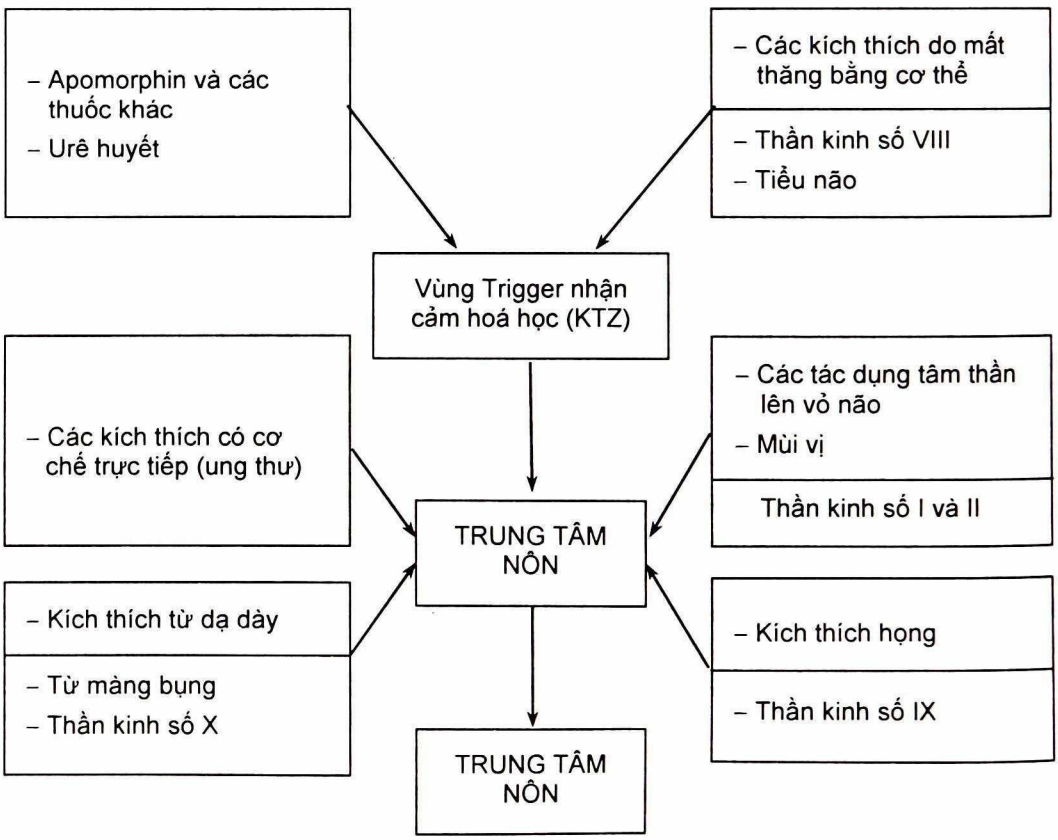
3.5. Thuốc gây nôn (Emetica)

Nôn là một hiện tượng có nhiều nguyên nhân; nhằm loại bỏ các chất chứa trong dạ dày (có độc tố chẳng hạn) ra ngoài. Do cấu tạo giải phẫu khác nhau, nên ngựa, các loài nhai lại, gặm nhấm không nôn. Nếu cố tình gây nôn, chất chứa dạ dày sẽ trào sang đường hô hấp gây viêm phổi cấp. Do đó không gây nôn với các loài vật này.

Trung tâm nôn nằm.trong hành tuỷ. Tại đây có nhiều Receptor M và Histamin – Receptor.

Trong não thất IV. Có một bộ phận gọi là Kenosensitiv Trigger Zona (KTZ) có liên hệ rất nhiều với tuần hoàn máu (hàng rào máu – não ở não thất IV dễ dàng cho máu đi qua). Ở đây có những tế bào, chứa rất nhiều Dopaminreceptor rất mẫn cảm với các hoá chất, rất dễ bị kích thích và gây nôn.

SƠ ĐỒ VỀ CƠ CHẾ NÔN



Có rất nhiều cơ chế gây nôn:

– Các kích thích lên dây thần kinh I, II, VIII, IX và X (như kích thích mùi vị, các kích thích dạ dày, ruột, phúc mạc, màng tim, sự thăng bằng của cơ thể,...) đều dẫn đến nôn.

– Các kích thích, một mặt tác dụng lên vùng KTZ, một mặt khác cũng tác động lên trung tâm nôn ở hành tuỷ (tác động lên cả hai).

Nhiều bệnh, nhiều tác dụng phụ của thuốc, nhiều chất độc,... đều thông qua cơ chế này mà gây nôn cho con vật.

Các thuốc gây nôn là những chất làm con vật nôn tác động đến cơ thể thông qua 2 con đường: tác động lên trung tâm và tác động lên ngoại vi (phản xạ).

a) Các thuốc nôn trung tâm

➢ **Apomorphin (Apomorphinium Chloratum)**

Là dẫn xuất bán tổng hợp của Morphin. Tan tốt trong nước. Dung dịch có tính acid. Nhiệt độ, ánh sáng, kiềm đều phân huỷ thuốc (cả bột và dung dịch).

Thuốc là chủ vận của Dopamin – Receptor. Đầu tiên kích thích mạnh KTZ và trung tâm nôn. Thời gian nôn sau khi dùng thuốc 1 – 2 phút. Kéo dài nôn 5 – 10 phút. Gây nôn cho chó rất tốt, dùng tiêm dưới da, có thể tiêm tĩnh mạch. Không tiêm bắp vì kích thích đau. Cũng có thể cho uống.

Ở mèo phải dùng liều cao hơn liều cho chó; như vậy có thể độc cho mèo. Không có tác dụng gây nôn với lợn.

Liều lượng: Chó: 0,04mg/kg thể trọng, iv; 0,06 – 0,08mg/kg, Sc.

➢ **Xylazin**

Có tác dụng phụ gây nôn nhiều ở chó và mèo nên ứng dụng tác dụng này gây nôn cho chó và mèo.

Liều lượng: Chó, mèo: 1 – 3mg/kg thể trọng, im hoặc Sc.

b) Các thuốc gây nôn ngoại biên

Bất cứ chất nào có tác dụng kích thích niêm mạc dạ dày, đều có thể gây nôn như $CuSO_4$ 1%, $ZnSO_4$ 1%. Hiện nay không sử dụng.

3.6. Thuốc chống nôn

3.6.1. Khái niệm

Khi con vật bị nôn nhiều sẽ dẫn đến những rối loạn có thể gây nguy hiểm cho con vật. *Ví dụ* như mất nước, mất chất điện giải. Do đó phải tìm cách chống nôn, sử dụng thuốc chống nôn.

– Có thuốc có tác dụng cục bộ ở dạ dày như Na_2CO_3, $NaHCO_3$, một số thuốc tê cục bộ như Benzocain, Amethocain.

– Có thuốc tác dụng lên trung tâm. Các thuốc loại này gọi là thuốc chống nôn.

3.6.2. Cơ chế tác dụng của thuốc chống nôn

Cơ chế tác dụng có liên quan với các Receptor của các chất hoá học trung gian thần kinh ở trung tâm nôn.

3.6.3. Phân loại

Dựa vào cơ chế chia ra các nhóm:

– Các thuốc ức chế phó giao cảm (Anticholinerg): Atropin, Scopolamin. Tác dụng chống nôn yếu. Lại có nhiều tác dụng phụ như làm khô mồm, nhịp tim nhanh. Do đó chỉ còn dùng chống nôn cho người đi du lịch, say tàu xe.

– Các thuốc đối kháng Histamin (Antihistamin): Diphenhydramin và Dimenhydrinat, muối của 8 – Clortheophyllin, Chlorcyclizin. Là các chất đối kháng của Receptor H_1 và đối kháng với hệ phó giao cảm (Anticholinerg). Dùng, có tác dụng đặc biệt tốt với say tàu xe ở người.

– Các thuốc an thần: Promethazin, Thiethylperazin, Trifluorperazin,... Ngoài tác dụng trấn tĩnh, an thần, thuốc còn là đối kháng của Dopamine (Dopaminantagonist). Giữa các thuốc nhóm này, Trifluorperazin là thuốc tác dụng chống nôn trung tâm tốt nhất.

Liều lượng: Chó: 0,03mg/kg thể trọng, po. Ngày 2 lần.

– Các thuốc đối kháng Dopamine (Dopaminantagonist): Metoclopramid, Domperidon.

3.6.4. Một số thuốc cụ thể

➢ **Metoclopramid**

Thuốc tác dụng đối kháng với Dopamin.

Tác dụng lên trung tâm, cả ngoại vi. Đồng thời cùng tác dụng lên trung tâm nôn và KTZ. Vì thế nó loại bỏ cả nôn do Apomorphin, cả nôn do $CuSO_4$ ở chó, có tác dụng chống nôn gấp 35 lần Clorpromazin.

Thuốc tham gia làm tăng tác dụng của Ach ở đường tiêu hoá, tăng phân tiết ở dạ dày do nhiều cơ chế khác nhau.

Tăng giải phóng Prolactin.

– *Ứng dụng:* Chống nôn cho chó và mèo, điều trị chứng "trào ngược thực quản" ở chó.

– *Liều lượng:* Chó, mèo: 0,5 – 1mg/kg thể trọng, po hoặc Sc. Ngày 3 lần.

➢ **Domperidon (Motilium)**

Là thuốc có tác dụng đối kháng với Dopamin. Tác dụng ở ngoại biên tốt hơn trung tâm vì thuốc khó qua hàng rào máu – não hơn Metoclopramid.

Chỉ định: Chống nôn; chống trào thực quản, mất trương lực dạ dày – ruột non.

4. THUỐC TẨY – NHUẬN TRÀNG (Laxativa, Purgativa)

Khi chất chứa trong ruột không được vận chuyển bình thường và không thải ra ngoài được do bị rắn lại, táo bón; ta cần phải cho thuốc, làm phân nhuyễn hoặc lỏng ra để tẩy trừ ra ngoài.

Khi bị nhiễm độc đường tiêu hoá, cần phải tẩy chất độc cho thoát ra ngoài. Lúc này, phối hợp với các giải pháp trị liệu khác, ta cũng cần cho thuốc tẩy.

Nguyên nhân gây táo bón:

– Do nhu động bình thường của ruột bị suy giảm.

– Do chế độ ăn uống không hợp lý. *Ví dụ:* nhiều thức ăn tinh mà không có xơ để tăng lượng chất chứa (phân), một yếu tố kích thích nhu động ruột.

– Do rối loạn hoạt động điều hoà của hệ thần kinh, trước hết là thần kinh phó giao cảm.

– Do sốt cao, mất nước cũng có thể làm táo bón.

– Do hậu quả của việc dùng thuốc (*ví dụ:* uống nhiều và kéo dài các chế phẩm sắt, các dược liệu có nhiều Tanin,...) hậu quả của chất độc.

Khái niệm về thuốc tẩy – nhuận tràng:

Là những thuốc có tác dụng làm cho dễ thải phân và thải phân nhanh.

Muốn vậy, phải dùng các chất làm tăng lượng chất chứa (phân) hoặc tăng kích thích ruột.

Cơ chế tác dụng của thuốc tẩy – nhuận tràng:

– Làm nhão, mềm phân.

– Kích thích trực tiếp lên thành ruột.

– Kích thích phó giao cảm.

Phân loại:

Dựa vào mức độ táo bón nặng hay nhẹ để chia thành các mức xử lý:

– Nhuận tràng (hay tẩy nhẹ – Laxativ).

– Tẩy (Purgativ).

– Tẩy mạnh (Drasticus).

+ Các thuốc nhuận tràng chỉ làm mềm hoặc nhuyễn phân (đã táo bón) để dễ thải trừ.

+ Các thuốc tẩy có tác dụng làm tăng hoạt động của ruột (nhu động và phân tiết) do đó phân được đào thải nhanh hơn.

+ Các thuốc tẩy mạnh có tác dụng làm phân hoá lỏng, nhiều nước, gây tiêu chảy.

Trong thực tế, ba dạng trên không chỉ hoàn toàn phụ thuộc vào loại thuốc gì mà còn phụ thuộc vào liều lượng sử dụng. Loại thuốc tẩy trung bình nếu dùng liều lượng ít, chỉ nhuận tràng; liều cao sẽ tẩy. Một số loại nhuận tràng (tẩy nhẹ) dùng liều cao cũng tẩy được ở mức trung bình.

Chú ý:

+ Đặc điểm của nhiều loại thuốc tẩy là: có những cá thể mẫn cảm với thuốc sẽ bị tiêu chảy nặng, kéo dài; đặc biệt ở ngựa. Khi này lại trở thành khó chữa. Do tiêu chảy kéo dài, mất nước, điện giải, có thể dẫn đến tử vong.

+ Với trâu, bò chỉ dùng thuốc tẩy khi cần tẩy trừ nhanh các chất độc trong đường tiêu hoá (nhiễm chất độc ngoại lai hay do thức ăn thối rữa khi bội thực nặng).

4.1. Thuốc làm mềm phân (Emollientia)

Là những thuốc nhuận tràng, có tác dụng giảm sức căng bề mặt. Do tác dụng làm giảm sức căng bề mặt nên làm cho dịch lỏng thẩm lậu vào phân dễ dàng, làm mềm phân đã dị táo (rắn).

➢ **Dầu Paraffin (Paraffinium liquidum)**

Có tác dụng nhuận tràng (Laxativ), làm tăng khối lượng (ít) phân, làm mềm, nhuyễn phân. Tác dụng chậm. 1 – 3 ngày mới có tác dụng. Không tác dụng lên thành ruột, giúp thải phân mà không làm mất nước của cơ thể.

Tuy là chất trung tính nhưng vẫn gây một số hệ quả xấu; đặc biệt khi dùng thuốc kéo dài. Đó là:

– Làm cho niêm mạc ruột không tiếp nhận các kích thích cần thiết cho nhu động bình thường của ruột.

– Làm giảm hấp thu các chất dinh dưỡng, nhất là các Vitamin và Caroten hoà tan trong chất béo.

– Gây nên dạng Paraffin có thể hấp thu (tuy rằng ít).

Liều lượng: Ngựa, trâu, bò: 500 – 1000g, po.
Bê, nghé, ngựa con: 50 – 200g, po.
Mèo: 2 – 10g, po.
Chó: 5 – 30g, po.

4.2. Thuốc làm tăng khối lượng chất chứa trong ruột

Đặc điểm chung là làm tăng lượng chất chứa, làm tăng lượng nước trong ruột.

Các thuốc dạng Colloid như thạch rau câu biển, thạch lá găng, các chất bán tổng hợp Metylcellulose, Carboxy – Metylcellulose – Natrium.

Khi uống các thuốc này sẽ hút nước trương nở to, tăng khối lượng chất chứa trong ruột, làm mềm phân, làm tăng nhu động ruột do kích thích thành ruột.

Tác dụng trong 2 – 3 ngày. Phải cho con vật uống nhiều nước. Không độc hại, nhưng không dùng khi ruột bị co thắt, hẹp lòng ruột.

Liều lượng: Thạch cho chó tối đa 10g.
Metylcellulose: chó, mèo 0,5 – 5g,

Các thuốc tẩy muối: Thuốc không hấp thu (dạng ion hoặc phân tử). Làm thay đổi áp lực thẩm thấu nên giữ nước và hút nước vào lòng ống tiêu hoá.

➢ **Magiesium Sulfat, Natrium Sulfat**

Là các thuốc tác dụng ưu tiên lên ruột non. Dung dịch 3 – 5% sẽ di chuyển suốt dọc ống tiêu hoá, đến trực tràng. Có tác dụng giữ nước, làm tăng lượng chất chứa, tăng nhu động ruột.

Các muối Magiesium làm tăng phân tiết Colesistokinin do đó làm tăng nhu động và phân tiết ở ruột.

Dung dịch ưu trương sẽ hút nước từ cơ thể vào ruột cũng sẽ gây tẩy, nhưng tác dụng chậm. Do đó phải cho uống nhiều nước khi uống $MgSO_4$.

Tác dụng tẩy còn phụ thuộc vào loại vật nuôi.

Ở động vật dạ dày đơn từ 3 – 12 giờ; loài nhai lại phải 16 – 24 giờ mới có tác dụng tẩy.

$MgSO_4$ có vị chát nên con vật khó tiếp nhận. Ta phải cho uống khi đang khát hoặc dùng ống thông dạ dày.

Na_2SO_4 ít chát hơn, dung dịch pha xong hơi lạnh, con vật ít "từ chối" hơn. Với lợn nên pha loãng để cho uống.

$MgSO_4$ và Na_2SO_4 loãng còn có tác dụng kích thích "ngon miệng" tăng thải mật.

$MgSO_4$ là chất đối kháng dùng để giải độc chì và Barium.

Liều lượng: Ngựa: 100 – 500g; trâu, bò: 250 – 1000g.
Cừu, lợn: 15 – 50g; chó: 5 – 25g.
Mèo: 2 – 5g.

Với mọi loại gia súc đều nên pha thành dung dịch 5%, po.

4.3. Thuốc tẩy kích thích thành ruột

- Làm tăng nhu động ruột, đồng thời làm tăng lượng nước trong ống ruột.

Có các chất: dầu thầu dầu, dầu ba đậu, các chất tổng hợp như Phenolftalein, các dẫn xuất Atraquinol, các nhựa cây (nhựa khoai lang).

Dầu thầu dầu ít sử dụng ở Việt Nam, dầu ba đậu chỉ dùng trong đông y nhưng do độc tính cao nên cũng ít dùng, chỉ dùng khô dầu ba đậu sao vàng (ba đậu sương).

➢ **Phenolftalein (Phenolphthaleinum)**

Tác dụng chủ yếu lên ruột già (kích thích niêm mạc ruột già) cũng có tác dụng lên ruột non. Tác dụng tẩy nhanh, từ 4 – 6 giờ. Do có chu trình ruột – gan nên tác dụng kéo dài vài ngày.

Không dùng cho mọi loài vật. Thường chỉ dùng cho các loài ăn thịt.

Liều lượng: Lợn: 1 – 2g, po.
Chó: 3 – 20mg, po.
Mèo: 1 – 5mg, po.

➢ **Các Anthraquinon**

Lô hội, đại hoàng là những dược liệu có nhiều Anthraquinon. Có thể chiết và cô đặc thành cao để sử dụng. Thuốc tác dụng chủ yếu lên ruột già.

Dùng điều trị táo bón nói chung và với ngựa dùng điều trị tắc ruột (tắc ruột già).

Nếu sử dụng lâu dài, gây thoái hoá lớp cơ ruột.

Liều lượng: Cao lô hội cho ngựa lớn 20 – 30g, po; cho ngựa con 10 – 15g, po.

Các dược liệu khác như chỉ xác, hạt muồng, đại hoàng, mật động vật,... (xem sách Dược liệu thú y).

5. THUỐC CẦM TIÊU CHẢY (Antidiarrhoica)

5.1. Hội chứng tiêu chảy

Hội chứng tiêu chảy rất phổ biến, rất hay gặp ở vật nuôi, nhất là gia súc non (ở Việt Nam cũng như trên thế giới).

Nguyên nhân tiêu chảy thường là nguyên nhân tổng hợp và phức tạp: nhiễm khuẩn, chất độc, ký sinh trùng, chế độ nuôi dưỡng, chăm sóc không hợp lý,...

Việc điều trị tiêu chảy cũng gặp nhiều khó khăn, hiệu quả kém. Trên quan điểm bệnh lý học, có thể chia tiêu chảy làm 2 nhóm (mặc dù không phải mọi trường hợp đều phân biệt được):

– Tiêu chảy loạn tiết (*ví dụ:* do nội độc tố Enterotoxyn của *E.coli*).

– Tiêu chảy loạn hấp thu.

Đặc điểm của tiêu chảy loạn tiết là: về hình thái học, ruột non cơ bản không có thay đổi, nhưng hoạt động của các tế bào thành ruột bị rối loạn; sự hấp thu các chất điện giải và nước giảm, nhưng phân tiết lại tăng; đặc điểm tiêu chảy loạn hấp thu (*ví dụ:* do *Coronavirus, Rotavirus, Cryptosporidium, S.hyodysenteria*) làm cấu tạo lớp niêm mạc ruột bị tổn thương.

Cả hai dạng tiêu chảy nói trên đều có biểu hiện rất bản chất là *mất nước* và *điện giải.*

Hậu quả với gia súc non là mất nước, toan huyết (Acidosis) và dẫn đến máu tuần hoàn bị "cô đặc" và tử vong.

– Điều trị, trước hết phải bổ sung điện giải và nước. Các chất điện giải được bổ sung cùng với Glucose, Glycerin, Niacin,... sẽ tốt hơn. Có thể po, nhiều khi cũng tốt như tiêm truyền tĩnh mạch, iv, hoặc phúc mạc (ip).

– Trong lâm sàng thú y, không thể không dùng các thuốc kháng sinh.

– Phải tiến hành hấp phụ các độc tố (Endogen và Exogen) trong đường tiêu hoá bằng các chất hấp phụ như than hoạt tính, cao lanh,...

– Phải dùng các thuốc bảo vệ niêm mạc ruột: Khi bị tiêu chảy dạng loạn hấp thu, phải dùng thuốc có tác dụng săn se như acid Tanic (Tannin), muối Bismuth. Hoặc thuốc "bọc che" niêm mạc như Pectin (có trong cùi quả bưởi), chất nhày (có trong lá xuân hoa,...).

Chú ý: Những tiến bộ mới nhất trong điều trị tiêu chảy do các độc tố của *E.coli* (Enterotoxyn), là các chế phẩm có tác dụng ức chế loạn tiết, gồm các thành phần: Chlorpromazin, Chlonidin, chất chủ vận α_2), acid Acetylsalicilic, Indometacin, acid Nicotinic.

Theo chỉ định, các thuốc ức chế vận động của ruột (Motilitus) như Atropin, Loperamid, Diphenoxylat, cũng được dùng điều trị tiêu chảy mãn tính, không đặc hiệu.

5.2. Các chất hấp phụ

➢ **Than hoạt tính (Carbo Activatus)**

Được chế tạo từ máu và xương động vật. Hiện nay ở nhiều nước và Việt Nam chế tạo từ sơ dừa. Sau khi đốt cháy thành than, nghiền nhỏ, ta được một loại bột siêu mịn, màu đen, không mùi, không vị.

Than hoạt hấp phụ tất cả các chất độc mang điện tích (+) và (–). Với độc tố (Enterotoxyn) của *E.coli*, cũng có tác dụng hấp phụ ở mức độ vừa phải.

Liều lượng: Trâu, bò, ngựa: 100 – 300g.
Dê, cừu, lợn: 20 – 50g.
Chó, mèo: 1 – 3g.

➢ **Cao lanh (Đất sét trắng – Bolus alba)**

Thành phần chính trong cao lanh là Aluminium Polysilicat. Chỉ hấp phụ các chất mang điện tích (+). Không hấp phụ Enterotoxyn của *E.coli* nên tác dụng không rõ ràng.

Là chất hấp phụ dùng khi tiêu chảy do các chất độc kim loại và các Alcaloid.

Liều lượng: Trâu, bò, ngựa: 50 – 200g.
Bê, nghé, dê, cừu, ngựa con, lợn: 15 – 50g.
Chó: 5 – 10g.
Mèo: 1 – 3g.

➢ **Muối (Bismuthum Subnitricum, Bismuthum Subsalicilicum)**

Thuốc gắn vào và bảo vệ lớp niêm mạc ruột bị tổn thương, ức chế sự hấp thu các chất có tính kích thích, làm giảm sung huyết.

Gắn với các Enterotoxyn của *E.coli*. Acid Salicylic được giải phóng làm giảm viêm và ức chế loạn tiết. Dùng cho cả hai loại: tiêu chảy loạn tiết và tiêu chảy loạn hấp thu.

Thường dùng phối hợp với một số loại thuốc khác.

Liều lượng: Trâu, bò, ngựa: 10 – 20g.
Bê, nghé, ngựa con: 2 – 4g.
Chó: 0,3 – 2g.
Mèo: 0,1 – 0,2g.

➢ **Acid Tanic (Acidum Tacium)**

– Nguồn gốc:

Rất nhiều loại dược liệu và cây cỏ Việt Nam chứa nhiều Tanin như búp ổi, sim, chuối xanh, hồng xiêm xanh, vỏ quả lựu. Nhiều nhất trong ngũ bội tử. Sú, vẹt là loại cây mọc hoang hoặc được trồng ở ven biển để bảo vệ đê vùng biển; đồng thời cũng là nguồn dược liệu sản xuất Tanin công nghiệp.

– Tính chất:

Tan tốt trong nước, cồn.

Khi thuỷ phân cho ra 2 phần: đường Glucose và Di – hoặc Tri – Galloil – Galloic acid. Thành phần thứ hai mới có tác dụng săn, se.

– Ứng dụng:

Ở đoạn đầu của ruột non, quá trình thuỷ phân trên không xảy ra, nên ta phải dùng chế phẩm mà từ đó, acid Tanic được giải phóng từ từ. Đó là Tanatalbumin.

– Liều lượng: Tanatalbumin cho đại gia súc: 10 – 25g; bê, nghé: 1 – 5g; chó, mèo: 0,05 – 0,3g.

Dược liệu búp ổi, búp sim cho đại gia súc: 300 – 500g; lợn, chó: 10 – 20g; mèo: 2 – 5g.

Sắc lấy nước cho uống. Không được sắc trong nồi gang, sắt vì tạo Tanat sắt; chỉ sắc trong nồi đất hoặc nhôm, inox.

5.3. Các thuốc giảm nhu động ruột

Gồm có các thuốc:

➢ **Các Opioid**

Dùng nhựa thuốc phiện hoặc vỏ quả thuốc phiện. Phạm Khắc Hiếu và Bùi Thị Tho (1984 – 1985) (Đại học Nông nghiệp I) đã xác định vỏ quả thuốc phiện (Anh túc xác), liều 1 – 2g tác dụng điều trị tiêu chảy rất tốt ở lợn.

➢ **Diphenolxylat**

Là dẫn xuất của Phenylpiperidin.

Làm giảm nhu động ruột non và ruột già, giảm phân tiết của các tuyến. Làm tăng co thắt (đóng) các cơ của van hạ vị, van hồi manh tràng. Ức chế đáp ứng kích thích thải phân.

Do kích thích thần kinh trung ương nên không dùng cho chó, mèo.

Thường phối hợp với Atropin.

Liều lượng: Chó: 0,06mg/kg thể trọng, po. Ngày 1 lần.

➢ **Loperamid**

Tác dụng tương tự Diphenoxylat. Nhưng kéo dài hơn, an toàn hơn.

Liều lượng (thuốc phối hợp): Chó: 0,1mg/kg thể trọng, po. Ngày 1 lần.

➢ **Altropin, Propanthelin**

Ức chế phó giao cảm, giảm nhu động (xem ở phần Thuốc tác dụng hệ thần kinh thực vật).

6. CÁC MEN TIÊU HOÁ

➢ **Pepsin (Pepsinum)**

Là bột màu trắng, tinh chế từ lớp niêm mạc dạ dày động vật. Tan chừng 1% trong nước.

Mặc dù bản thân HCl có trong chế phẩm đủ kích thích sản xuất Pepsin, nhưng vẫn thường bổ sung thêm.

Liều lượng: Tiểu gia súc: 0,1 – 0,4g.

➢ **Pancreatin (Pancreatinum)**

Là bột vô định hình, sản xuất từ dịch cồn chiết tuyến tuỵ của lợn, bò, có chứa Proteinase, Lipase, Amylase.

Chế phẩm bị HCl và Pepsin ở dạ dày làm mất hoạt tính nên phải sản xuất ở dạng viên nang.

Thường phải chế thêm các enzim phân huỷ Cellulose, các acid mật. Hiệu quả sử dụng nhanh hết nên không dùng cho chó.

Liều lượng: Tuỳ theo yêu cầu cần thiết; các thầy thuốc tự xác định trong đơn theo ý kiến của mình.

7. THUỐC TÁC DỤNG ĐẾN HOẠT ĐỘNG CỦA GAN VÀ MẬT

7.1. Thuốc tác dụng đến gan

Gan có nhều chức năng quan trọng. Đó là trung tâm trao đổi các chất trung gian, trao đổi Protein, Lipid, Carbonhydrat, nơi phân huỷ nhiều chất nội sinh, sản xuất các yếu tố đông máu, kho dự trữ các Vitamin và chất dinh dưỡng, chuyển hoá thuốc. Gan sản xuất mật, yếu tố không thể thiếu được trong tiêu hoá Lipid.

Có nhiều chất ảnh hưởng xấu đến gan như thuốc, các chất độc (kim loại, thực vật, nấm,...). Do tác dụng nhiều mặt, gan có thể biến đổi, thoái hoá. Ký sinh trùng (sán lá gan, tiên mao trùng,...) trực tiếp làm tổn thương gan, dẫn đến rối loạn công năng của gan.

Để điều trị các bệnh về gan, trước hết phải tìm hiểu, xác định các yếu tố nguyên nhân, các yếu tố khuynh hướng (dẫn đến tổn thất gì, bệnh lý gì,...) để lựa chọn thuốc đúng đắn và hợp lý. Bên cạnh đó phải sử dụng các thuốc nhằm bảo vệ gan. Bao gồm các chất cung cấp năng lượng, trực tiếp hoặc gián tiếp tác động lên hoạt động sinh lý của gan như Glucose, Fructose, Propylenglycol, Natrium – Propyonat,...

– Các chất thúc đẩy tăng chuyển hoá mỡ (Lipotrop) như Cholin Clorid, Methionin, Lexitin,...

– Các acid Amin giúp cho sự tổng hợp Protein như Lysine, Cystein, Valin,...

– Các Vitamin như B_{12}, B_9, Vitamin E, K.

– Các hormon như Glucocorticoid, Insulin,...

– Các khoáng đa lượng và vi lượng.

Các chất nói trên đều đã được viết ở các chương khác trong tài liệu này.

Ở đây, giới thiệu một số thuốc, liên quan đến chứng xê tôn huyết và đến các bệnh chuyển hoá mỡ.

Sử dụng các thuốc bảo vệ gan có thể bằng đường uống, po, hoặc đường tiêm; nhưng với loài nhai lại chỉ sử dụng theo đường tiêm, không thông qua dạ cỏ.

➢ **Glucose (Glucosum, Dextrose)**

Là thuốc bột dạng vô định hình. Tan tốt trong nước theo tỷ lệ 1 : 1. Dung dịch trung tính. Trong đường tiêu hoá, Glucose hấp thu nhanh, đồng thời còn giúp hấp thu Na^+ và nước. Khi thiếu Glucose sẽ làm cho tế bào gan giảm khả năng giải độc, giảm sức đề kháng; kéo theo là bệnh về rối loạn chuyển hoá mỡ, là chứng xê tôn huyết.

Glucose có hiệu quả tốt trong điều trị các bệnh về gan. Mặt khác, Glucose được dùng bổ sung nguồn năng lượng một cách nhanh chóng nhất khi có thoái hoá tim; cơ vân và khi bị đường huyết thấp (Hypoglycaemia).

Nếu dùng liều cao, tiêm tĩnh mạch sẽ gây tăng đường huyết (Hyperglycaemia), tiểu đường.

Vì thế, khi điều trị, nên pha loãng Glucose trong dung dịch 10 – 20% rồi tiêm tĩnh mạch nhiều lần hoặc truyền nhỏ giọt chậm.

Dùng liều rất cao, sẽ thúc đẩy tạo thành Lactose, loại trừ trạng thái xê tôn huyết ở bò sữa.

Khi dùng nồng độ cao 20 – 40% sẽ rút nước từ các tổ chức ra; do đó có tác dụng phòng ngừa và điều trị phù não, phù phổi.

Ở tiểu gia súc, nồng độ này sẽ gây tác dụng lợi tiểu mạnh (đa niệu); nên có tác dụng loại thải nước cho cơ thể (khi bị phù).

Liều lượng: Trâu, bò: 200 – 300g, dung dịch 10 – 20% , iv.
Ngựa: 300 – 500g; dung dịch: 20%, iv; 500 – 1000g, po.
Cừu, dê: 50 – 100g; dung dịch 10 – 20%, iv.
Lợn con: 2 – 4g, 5 – 6%, ip hoặc po.
Mèo: 2 – 10g, iv chậm hoặc po.

➢ **Fructose (Fructosum, Levulose)**

Về năng lượng cho tế bào tương đương như Glucose. Hiệu quả không phụ thuộc vào Insulin. Liều cao cũng không gây đái tháo đường. Chỉ định và liều lượng tương tự như Glucose. Dùng ở nồng độ 5 hoặc 10% truyền tĩnh mạch.

Cũng dùng Saccarose và Lactose để cung cấp năng lượng cho con vật nhưng chỉ được cho uống.

➢ **Propylenglycol**

Dạng dung dịch, mùi và vị khó chịu.

Là tiền chất (precuzur) của Glucose, trong gan, tự nó sẽ tạo thành Glucose. Đồng thời nó là chất có tác dụng đối kháng với các thể Ceton; vì trong gan, thuốc hình thành acid Oxaloacetic. Acid này gắn với Acetyl – CoA tham gia vào chu trình Krebs, phân huỷ chất béo với cường độ mạnh, phân huỷ các chất nền tạo thành các thể xê tôn.

Quá trình chuyển hoá cần phải có thời gian; vì thế, khi điều trị bệnh lý cấp ở gan, sau khi tiêm tĩnh mạch Glucose, ta mới dùng Propylenglycol cho uống.

Dùng liều cao, thuốc gây mất thăng bằng trong sự phối hợp hoạt động của cơ thể và làm con vật mê.

Liều lượng: Bò sữa: 200 – 400ml/con, po. Ngày 2 lần, dùng liên tục 4 ngày.
Dê, cừu: 100ml/con, po. Dùng 4 ngày.

➢ **Natrium Propyonat**

Dạng tinh thể. Các đặc tính dược lý, ứng dụng, tương tự như Propylenglycol.

Liều lượng: Bò sữa: 100 – 200g/con, po. Ngày 2 lần, dùng liên tục trong 4 ngày.
Dê, cừu: 20 – 40g/con, po. Ngày 2 lần, dùng liên tục 3 – 4 ngày.

➢ **Cholin Chlorid (Cholinium Chloratum)**

Có tác dụng thúc đẩy chuyển hoá mỡ vì nó giúp phân huỷ các Triglycerid ở gan, kích thích tổng hợp Lecitin (có chứa Cholin) và các Phospho Lipid khác. Bảo vệ gan.

Giúp kiến tạo và ổn định màng.

Ở bò đang tiết sữa mắc chứng gan nhiễm mỡ, bên cạnh việc trị liệu bằng Glucose, bổ sung năng lượng; dùng Cholin Chlorid là rất cần thiết.

Những tài liệu mới cho thấy: Chỉ khuyến cáo sử dụng khi mỡ máu tăng (Lipidosis) do thiếu Cholin.

Liều lượng: Bò sữa: 10g pha dung dịch 10%, Sc, ngày 2 lần.

➢ **Methionin**

Có tác dụng bảo vệ gan giống như Cholin. Trước hết dùng để phòng và trị khi gan bị thoái hoá mỡ do các chất gây độc cho gan, như Paracetamol, CCl_4, Cloroform, các hợp chất Arsenic,...

Việc ứng dụng điều trị các dạng bệnh khác của gan đang còn nhiều tranh luận. Chỉ có chỉ định khi cung cấp Protein không đầy đủ, thiếu Methionin.

Khi dùng quá thừa, do các chất chuyển hoá Methionin, làm nặng thêm triệu chứng bệnh ở não.

Liều lượng: Ngựa: 10 – 20g/con, po.
Chó: 25mg/kg thể trọng, po.
Mèo: 100 – 400mg/con, po.

7.2. Các thuốc ảnh hưởng đến sản xuất mật và bài tiết mật (Cholagoga)

Các thuốc kích thích gan sản xuất ra mật gọi là Cholereticum, các thuốc kích thích túi mật thải trừ mật là Cholekineticum.

7.2.1. Tác dụng kích thích sản xuất mật

Tốt nhất là các acid mật.

Acid Cholic và Desoxycholic chỉ cho qua đường uống. Nếu tiêm tĩnh mạch sẽ gây độc, làm tụt huyết áp, loạn nhịp tim, dung huyết. Chế phẩm có chứa Mentol, vừa kích thích sản xuất acid Cholic, vừa tăng thải trừ mật, vừa có tác dụng sát khuẩn nhẹ.

Acid Dehydrocholic bán tổng hợp, ít độc, có tác dụng tiết độc mạnh hơn acid Cholic. Khi làm tăng lượng mật và lượng nước; thì chính nó lại làm ảnh hưởng đáng kể đến hàm lượng acid mật trong đó.

Trong thú y, thường sử dụng các dẫn xuất của Oxobutiric để kích thích tiết mật.

Nhiều dược liệu Việt Nam có tác dụng lợi mật. Tốt nhất là nghệ (*Curcumalonga* – L). Trong nghệ có hoạt chất là Paratolylmethylcarbinol. Dùng bột nghệ cho chó uống với liều 0,3 – 0,5g, 2 – 3 lần/ngày.

Còn có Actiso (*Cynara Scolymus* L), nhân trần, bồ bồ,...

7.2.2. Các thuốc làm tăng bài tiết mật

Các thuốc này có tác dụng co thắt túi mật và đồng thời làm co dãn cơ Oddi. Phản xạ xuất phát từ tá tràng hoặc qua con đường hormon làm co bóp túi mật.

Có các loại: dầu, Pepton, Cholecistokinin, các dược liệu có tinh dầu.

Thuốc Cholagol là một chế phẩm có nhiều thành phần, được khuyến cáo dùng làm tan sỏi mật – sỏi Cholesterin.

Dùng cho chó, làm thuốc thông mật trong các bệnh: ứ mật Cholestasis, viêm túi mật (Cholecystitis), sỏi mật (Cholelithiasis). Hằng ngày trước bữa ăn cho uống 1 – 2 giọt.

Chương 5
THUỐC TÁC DỤNG LÊN HỆ HÔ HẤP

Trong lâm sàng thú y, thuốc tác dụng lên hệ hô hấp bao gồm các loại sau:

– Thuốc làm thay đổi dịch tiết phế quản (thuốc long đờm).

– Giảm ho.

– Dãn phế quản.

– Giảm viêm.

– Kích thích hoặc ức chế trung tâm hô hấp, xoang cảnh.

Các rối loạn hô hấp ở vật nuôi, phần lớn là có viêm phổi và (hoặc) viêm ống thở. Các hoá chất, tác nhân dị ứng, virus, vi khuẩn, vi nấm, ký sinh trùng,... trực tiếp gây viêm. Với nguyên nhân là các mầm bệnh, phải dùng các thuốc hoá học trị liệu (đã trình bày ở chương thuốc chống mầm bệnh).

Tại chương này chỉ giới thiệu các thuốc chữa triệu chứng thể hiện ở đường hô hấp, nhất là các triệu chứng ở thể mãn tính hoặc ở dạng dị ứng.

Khi bắt đầu viêm đường hô hấp, số lượng dịch tiết tăng lên, phủ trên niêm mạc. Sau đó khô dần, đặc lại, kích thích niêm mạc, gây ho, đau, rát. Lúc này phải cho thuốc long đờm, giải ho. Trường hợp viêm mãn tính, bên cạnh thuốc ho long đờm, ta phải cho thuốc chống viêm (hoặc Steroid hoặc phi Steroid, Anti Histamin) thuốc làm dãn phế quản (để con vật dễ thở; vì khi viêm, phế quản dày lên, lòng phế quản hẹp lại). Thậm chí phải tính đến cả các yếu tố khác làm suy giảm nhịp hô hấp để tác động.

Tần số hô hấp, độ thở nông hay sâu (biên độ thở) do trung tâm hô hấp ở hành tuỷ điều khiển. Cơ chế phản xạ gây ho từ những tác nhân bên ngoài cũng có vai trò quan trọng trong quá trình bệnh lý ở cơ quan hô hấp.

Khi sốt hoặc khi tăng nồng độ CO_2 trong không khí, có tác dụng kích thích trung tâm hô hấp.

Các thuốc tê, thuốc ngủ, Morphin và các dẫn xuất Morphin có tác dụng ức chế.

Nhiều thuốc dùng quá liều gây ngạt hô hấp. Gia súc sơ sinh nhiều khi cũng bị ngạt, ngừng thở (Apnoae).

Do đó ta phải sử dụng các thuốc kích thích trung tâm hô hấp, kích thích phản xạ hô hấp.

1. THUỐC LÀM THAY ĐỔI DỊCH TIẾT CỦA PHẾ QUẢN (Secretolytica, Myolytica, Expectorantia)

Dịch phế quản được bài tiết thường xuyên để bảo vệ niêm mạc phế quản, có 3 loại dịch:

– Dịch sánh, nhớt, nhờn là do có nhiều Mucoprotein và Mucopolysacharid; do các tế bào dài sản xuất.

– Dịch lỏng do các tuyến tiết ở niêm mạc phế quản sản xuất.

– Dịch rất lỏng, gọi là dịch thấm từ thành phế quản thẩm lậu ra.

Thần kinh phó giao cảm điều tiết quá trình tiết dịch sánh và lỏng ở đây. Các thuốc cường phó giao cảm làm tăng tiết.

Số lượng dịch rất lỏng thẩm xuất từ thành phế quản, là dịch tự nhiên, có tác dụng làm tươi nhuận ống hô hấp. Nó được sinh ra, bốc hơi, được các nhung mao chuyển lên phía trên (họng) và tống ra khỏi ống hô hấp. Một phần được tái hấp thu ở tại nơi nó được sinh ra. Số lượng bình thường, tuỳ loài gia súc, tuỳ thời tiết khí hậu (nóng, lạnh, khô, ẩm) có thể từ 1 – 10ml/kg/24 giờ. Ở gia cầm thì ít hơn nhiều. Mùa hanh khô lượng dịch tiết ra ít, lại mau bốc hơi nên dễ bị ho.

1.1. Thuốc làm giảm tiết

Có các thuốc huỷ giao cảm, thuốc kháng Histamin (Antagonist của Receptor H_1).

Các thuốc này chỉ dùng khi tiền mê, chống dịch phân tiết nhiều (và chống chất chứa đường tiêu hoá tràn sang đường hô hấp do nôn).

1.2. Thuốc long đờm

Thông qua cơ chế làm lỏng dịch tiết để dễ tống ra ngoài và cơ chế làm tiêu chất nhày.

– Làm lỏng dịch tiết, có 2 cách:

+ Cho thuốc kích thích phó giao cảm làm tăng tiết dịch. Các thuốc này dễ gây các tác dụng phụ. Ít sử dụng.

+ Cho thuốc kích thích trực tiếp các tế bào tiết ở khí quản, phế quản.

Thường dùng các tinh dầu, Terpin, Eucalyptol,... các tinh dầu này còn có tác dụng sát khuẩn đường hô hấp.

– Làm tiêu chất nhày: Thuốc làm lỏng các dịch tiết do cắt đứt các cầu nối Disulfid –S – S – của các sợi Mucopolysaccarid, các cục đờm rã ra, có thể dễ dàng được đẩy lên phía trên và tống ra ngoài đường hô hấp.

1.3. Các thuốc

➢ **Bromhezzin**

Không độc. Không xác định được LD_{50}. Thuốc vừa có tác dụng kích thích trực tiếp lên các tuyến tiết; vừa có tác dụng làm dung giải các Mucopolysaccharid dạng acid, giảm sự bám dính của chúng, do đó long đờm. Làm tăng hoạt động của các nhung mao. Có tác dụng giảm ho yếu. Người ta cũng cho rằng thuốc giúp kháng thể và thuốc kháng sinh đi qua niêm mạc, vào dịch phế quản, vào phổi tốt hơn.

Cho uống, thuốc hấp thụ tốt, nhưng một phần đáng kể theo vòng tuần hoàn, đến gan và bị phân huỷ ngay từ chặng đầu.

– Ứng dụng:

Điều trị viêm phế quản mãn tính, viêm phế quản phổi, ho lâu ngày. Với ngựa, điều trị bệnh phổi suy giảm cơ năng thể mãn tính.

Thường phối hợp với thuốc kháng sinh trong nhiều dạng bào chế: viên, bột, thuốc tiêm, xông hơi, xịt mũi,...

– Liều lượng:

Trâu, bò, ngựa: 0,1 – 0,25mg/kg thể trọng, po hoặc im.

Lợn: 0,3 – 1,5mg/kg thể trọng, im hoặc po.

Chó: 1 – 2mg/kg thể trọng, po, ngày 2 lần.

Mèo: 1mg/kg thể trọng, po. Điều trị liên tục 5 – 7 ngày.

➢ **Tinh dầu thực vật**

Ở Việt Nam, có rất nhiều loài hoa, lá, thân, vỏ, rễ cây có tinh dầu. Phổ biến nhất là lá và hoa như bạch đàn, hương nhu, bạc hà, tràm, kinh giới,... Trong tinh dầu có nhiều thành phần như các Terpen, Terpenalkohol, các Aldehyd, các xê tôn,...

Tác dụng tại chỗ: liều thấp gây kích thích nhẹ, liều cao gây viêm. Các tinh dầu có nhiều Phenolol có tác dụng sát khuẩn, có tác dụng gây co thắt. Vài thứ tinh dầu còn gây sung huyết vùng bụng, có thể gây viêm nặng ống tiêu hoá.

Cho thuốc bên trong (uống) sẽ thải trừ qua thận, một phần còn lại qua đường hô hấp.

Tinh dầu thực vật kích thích phân tiết niêm mạc đường hô hấp, làm tăng vận động nhung mao niêm mạc, chống co thắt phế quản mãn tính. Khi xông hơi, hơi nước sôi kéo theo tinh dầu vào đường thở, giúp con vật dễ thở hơn, (nhưng cũng có thể có nguy hiểm!).

Có thể hãm như hãm nước chè, dùng cho con vật uống để điều trị.

➢ **Ammonium clorid (Ammonium Chloratum)**

Cơ chế tác dụng đang còn những điều tranh luận.

Người ta cho rằng: thuốc kích thích niêm mạc dạ dày, thông qua cơ chế phản xạ trên thần kinh Vagus, làm tăng tiết dịch ở đường hô hấp, tăng vận động của nhung mao và làm giảm ho nhẹ.

Trong gan, phân huỷ thành Carbamid và HCl, làm giảm dự trữ kiềm, gây toan huyết, toan nước tiểu (con đường để điều trị kiềm huyết, nước tiểu kiềm).

Dùng cho uống, dạng bột hoặc dạng dung dịch 10 – 20mg/kg thể trọng. Với chó và mèo sẽ bị nôn nên ít dùng. Khi thật cần thiết, phải pha thuốc thật loãng rồi hãy cho uống.

Ngoài các thuốc trên, còn một số thuốc khác như Acetylsystein, các Iodin, Gaiacon, các dược liệu chứa Saponin,... cũng được dùng.

Ở Việt Nam, một số cây, cỏ có chứa Saponin.

➢ **Saponin**

Có nhiều trong quả bồ kết, quả bồ hòn, quả găng, quả trầu,...

Trong đông dược, các vị thuốc có nhiều Saponin là viễn chí, cát cánh, cam thảo,... thường được dùng trong các bài thuốc chữa ho. Quả bồ kết là một dược liệu được nhân dân các địa phương nước ta dùng chống ngạt mũi, khó thở, gây hắt hơi, thông khí đạo.

Cây bồ kết có tên khoa học là: *Gleditschia Australis – Hemsl.*

Trong quả bồ kết Việt Nam, có 10% Saponin, ngoài ra còn có 8 chất nhóm Flavonoid và 7 hợp chất Triterpen.

– Những nghiên cứu dược lý (Đại học Dược khoa Hà Nội) cho thấy:

+ Có tác dụng chống virus, trùng roi âm đạo và một số vi khuẩn.

+ Trừ đờm.

+ Giảm đau.

– Những nghiên cứu lâm sàng, theo y học cổ truyền, quả bồ kết có tác dụng thông khiếu, tiêu đờm, sát trùng, làm hắt hơi. Hạt bồ kết có tác dụng thông đại tiện, bí kết, chữa mụn nhọt. Gai bồ kết tiêu ung độc, làm xuống sữa.

Theo nghiên cứu hiện đại, bồ kết thông trung tiện, chữa tắc ruột, chữa bí đại tiện.

– Thử nghiệm trong thú y: các bệnh đường hô hấp thuộc nội khoa hay truyền nhiễm (suyễn lợn, CRD ở gia cầm, cúm gia cầm,...) đều có suy giảm hô hấp, dịch mũi đặc và nhiều con vật khó thở,...

Dùng bồ kết xông khói, trợ giúp hô hấp cho con vật rất tốt. Bộ môn Dược lý Thú y – Đại học Nông nghiệp I, Hà Nội đã khuyến cáo tại nhiều cơ sở chăn nuôi lợn, gà áp dụng có hiệu quả, hỗ trợ tốt cho điều trị viêm và trị căn nguyên bệnh.

2. THUỐC CHỮA HO (Antitussiva)

Ho là phản xạ tự vệ quan trọng đối với cơ quan hô hấp. Nó thể hiện sự kích thích tại các điểm tận cùng cảm giác ở niêm mạc đường hô hấp. Khi ho nhiều, ảnh hưởng xấu đến nhiều bộ phận khí quan của cơ thể. Do đó phải dùng các thuốc để chữa ho. Đó là những thuốc làm giảm các phản xạ ho, ức chế các trung khu ho. Tạo không khí ấm, dùng chè ngọt có mật ong,... sẽ giảm được các kích thích niêm mạc hô hấp.

Trong thú y chỉ dùng các thuốc ức chế trung tâm ho như: Codein, Narcotin (các Alcaloid thuốc phiện). Thuốc tổng hợp có tác dụng chữa ho nhưng không gây an thần, không gây ngủ, đó là Dihydrocodein và Dihydrocodeinon.

➢ **Codein (Codeinum Chloratum – DĐVN III)**

Là Alcaloid của thuốc phiện – Metylmorphin – dùng để giảm ho. Trong cơ thể, có 5 – 20% biến đổi (Metyl hoá) thành Morphin.

Hấp thụ tốt ở ruột. Phân huỷ chậm hơn Morphin.

Không dùng khi viêm phế quản, viêm phế quản phổi và các trường hợp bệnh có nhiều dịch phân tiết ở đường hô hấp.

Không dùng cho mèo.

Liều lượng: Chó 1 – 2mg/kg thể trọng, po. Ngày 2 lần. Thường phối hợp với Acetylsalicilat, Efedrin.

3. THUỐC DÃN PHẾ QUẢN

3.1. Đặc điểm chung

Trong quá trình viêm, một số chất hoá học trung gian đã làm co thắt phế quản như Histamin, Bradykinin, SRS (Slow Reacting Substance). Dịch phân tiết nhiều làm hẹp lòng phế quản, gây trở ngại cho không khí ra, vào phổi.

Các thuốc dãn phế quản được sử dụng điều trị ở các loài vật nuôi, khi chúng bị các bệnh viêm phế quản, viêm phế quản phổi,...

Các dẫn xuất Xanthin có tác dụng dãn khí quản (Theophyllin, Diprophyllin, Etamphyllin).

Do ức chế Phosphodiesterase là enzim giáng hoá AMPv nên đã làm tăng AMPv. Tác dụng tương tự như cường Adrenergic.

Các thuốc Clenbuterol, Terbutalin, Salbutarol,... kích thích chọn lọc Receptor β_2 của khí quản (cường giao cảm) nên làm tăng AMPv; kết quả làm dãn cơ trơn phế quản; ức chế tổng hợp và giải phóng các chất trung gian hoá học làm co phế quản.

Atropin ức chế phó giao cảm và giải trừ co thắt cơ trơn của phế quản.

3.2. Các thuốc

➢ **Theophylin (Theophyllinum – DĐVN III)**

– *Tính chất:* Bột trắng, khó tan trong nước. Muối Etylendiamin của Theophyllin là Aminophyllin lại tan tốt trong nước, sử dụng làm thuốc tiêm.

– *Cơ chế tác dụng:* Làm tăng nồng độ AMPv do ức chế Phosphodiesterase; ức chế giải phóng Histamin và SRS – A; giúp cho phế quản dãn.

– *Động học:* Uống hấp thu tốt. Phân bố tốt trong nội tế bào. Vào nhau thai. Có trong sữa tới 70% nồng độ trong máu. Thể tích phân bố ở chó 0,8l/kg; ngựa 1,02l/kg. $t_{1/2}$ từ 6 – 17giờ (tuỳ loài vật nuôi).

Kích thích hệ TKTƯ, cải thiện hô hấp, cải thiện tuần hoàn, có tác dụng lợi tiểu (kém Cafein).

Không dùng cho gia súc chửa.

– *Liều lượng:* 10mg/kg thể trọng, po, im hoặc iv chậm.

➢ **Clenbuterol**

Chất chủ vận Receptor β_2. Tác dụng lâu.

Dùng điều trị tốt nhất cho co thắt phế quản do dị ứng, bệnh phổi mãn tính.

– *Tác dụng phụ:* Dãn mạch, tim đập nhanh, vã mồ hôi, run cơ, ức chế co thắt tử cung.

Không phối hợp sử dụng với Corticosteroid.

– *Liều lượng:* 0,8µg/kg thể trọng, iv chậm. Ngày 2 lần.

Trừ bò ra, có thể cho uống.

4. THUỐC CHỐNG VIÊM

Trong các bệnh có nguồn gốc dị ứng ở đường hô hấp, thuỷ thũng phổi; ta dùng các kháng Histamin, các Corticosteroid (có thể xem thêm ở phần Thuốc chống viêm).

5. THUỐC DÙNG HỒI SỨC HÔ HẤP

Có các thuốc: Cafein, Theophyllin, Long não, Cardiazon, Nikethamid, Bemegrid (đã giới thiệu ở các phần khác).

➢ **Cropropamid và Crotethamid**

Hai thuốc này thường dùng phối hợp với lượng như nhau để có chế phẩm Prethcamid.

Sử dụng chủ yếu để hồi phục hô hấp cho gia súc sơ sinh bị ngạt thở, ngừng hô hấp.

Tác dụng tương tự như Niketamid (dung dịch 25%). Hấp thụ tốt ở niêm mạc mũi, niêm mạc miệng. Khi cần, sau 30 giây cho thuốc nhắc lại.

Liều lượng: Ngựa sơ sinh, bê, nghé: 5ml. Nhỏ mũi, miệng.
Lợn, chó, mèo sơ sinh: vài giọt. Nhỏ mũi, miệng.

Chương 6
THUỐC TÁC DỤNG LÊN HỆ THỐNG TIẾT NIỆU

1. KHÁI QUÁT CHUNG

Nhiệm vụ của thận không chỉ thải trừ nước tiểu mà còn tham gia đảm bảo sự cân bằng nội môi cho cơ thể.

Hệ thống (Renin – Angiotensin – Aldosterol) viết tắt là RAA có vai trò quan trọng trong sự điều hoà hoạt động tiết niệu.

Khi gia súc tiểu tiện, lượng nước tiểu < 4ml/kg thể trọng/ngày là mắc chứng thiểu niệu; nếu > 50ml/kg thể trọng/ngày là chứng đa niệu.

Thực chất mục tiêu dùng thuốc ở đây là điều chỉnh việc thải trừ nước và chất điện giải.

2. ĐIỂM LẠI QUÁ TRÌNH VẬN CHUYỂN NƯỚC, MỘT SỐ CHẤT KHI QUA THẬN

2.1. Vận chuyển nước

Ở ống lượn gần, nước được tái hấp thu thụ động theo các chất điện giải. Nước tiểu ở đây đẳng trương.

– Ở quai Hanle, phần nhánh đi xuống, nước được tái hấp thu, đơn thuần, không kèm theo chất điện giải. Nước tiểu ở đây có tính ưu trương tăng dần.

– Ở nhánh lên của quai Hanle, nước không thấm qua nhưng Na^+ lại được tái hấp thu nên nước tiểu dần dần trở nên nhược trương.

– Trong ống góp, dưới tác dụng của ADH (hormon chống bài niệu do thuỳ sau tuyến yên tiết ra) nước được tái hấp thu mạnh theo phương thức thụ động không kèm theo chất điện giải, nước tiểu trở nên ưu trương. Khi ADH suy giảm hoặc không có, nước sẽ không tái hấp thụ ở ống góp, làm cho nước tiểu vẫn ở trạng thái nhược trương, như ở ống lượn xa.

Nhìn chung, cả chặng đường qua tiểu cầu thận: trên 99% nước lọc từ bọc Bawman sẽ được tái hấp thụ ở các phần tiếp sau nó.

Muốn nước tiểu thải trừ nhanh và nhiều (lợi tiểu), cách quan trọng nhất là ức chế tái hấp thụ chứ không phải làm tăng sức lọc của thận.

2.2. Vận chuyển Na^+

Ở ống lượn gần, cùng với các chất khác như đường, acid Amin, các Anion, Bicarbonat, Na^+ sẽ được tái hấp thụ lên tới 70 – 80%.

Carbonic Anhydrase điều khiển quá trình tái hấp thụ này.

– Ở quai Hanle, đoạn nhánh đi lên, Natri tiếp tục được tái hấp thụ ở dạng NaCl theo phương thức thụ động.

– Ở ống lượn xa, Na^+ tái hấp thu phụ thuộc vào sự bài xuất của K^+ và H^+. Tại đây ta cần chú ý:

+ Aldosterol điều khiển trao đổi Na^+ và K^+ theo nguyên tắc tăng tái hấp thụ Na^+ và tăng thải trừ K^+.

+ Sự trao đổi giữa Na^+ và H^+ phụ thuộc vào độ acid và kiềm ở đây.

Khi nhiễm acid, có sự tăng thải trừ H^+ nên làm tăng tái hấp thụ Na^+, cứ 1 ion H^+ thải vào ống thận thì 1 ion Na^+ được tái hấp thu.

Khi nhiễm kiềm, hiện tượng trên đảo ngược lại.

Tổng quát chung cả quá trình thải trừ nước tiểu: Na^+ được tái hấp thu 98 – 99% tuỳ loài vật.

2.3. Vận chuyển K^+

K^+ đi qua bọc Bawman lại được tái hấp thụ hoàn toàn ở ngay ống lượn gần.

Nếu trong nước tiểu thải ra ngoài có K^+, thì đó là do nó được bài xuất ở ống lượn xa dưới sự điều tiết của Aldosteron: thải K^+; tái hấp thu Na^+.

Đồng thời cũng chịu sự ảnh hưởng của trạng thái thăng bằng toan – kiềm. H^+ và K^+ là hai ion tranh chấp nhau trong thải trừ ở ống lượn xa.

Trong nước tiểu nhiễm acid, khi tăng thải trừ H^+ để trao đổi với tái hấp thụ Na^+, sẽ giảm bài xuất K^+.

Trong nước tiểu nhiễm kiềm, ngược lại, ion H^+ do Carbonic Anhydrase (CA) tạo ra (1 phần lớn ở ống lượn xa) sẽ acid hoá nước tiểu ở đây.

2.4. Vận chuyển Bicarbonat

Ở ống lượn gần, đại bộ phận (85%) $NaHCO_3$ được tái hấp thu do điều tiết của Carbonic anhydrase (CA). Phần còn lại được tái hấp thụ ở ống lượn xa và ống góp. Với loài ăn thịt, có nước tiểu acid, $NaHCO_3$ hấp thu hoàn toàn không chứa Bicarbonat.

Với loài ăn cỏ thì ngược lại, trong nước tiểu có nhiều Carbonat.

3. CÁC THUỐC ĐƯỢC SỬ DỤNG ĐỂ ĐIỀU HOÀ HỆ TIẾT NIỆU

Bao gồm:

– Thuốc lợi tiểu.

– Thuốc chống bài niệu.

– Thuốc ảnh hưởng đến hoạt động của bàng quang.

– Thuốc điều chỉnh độ toan – kiềm của nước tiểu.

– Thuốc sát khuẩn đường tiết niệu.

3.1. Thuốc lợi tiểu

Là những thuốc làm tăng số lượng và góp phần làm thay đổi chất lượng nước tiểu được thải ra ngoài.

Các thuốc lợi tiểu, tuỳ từng chất, có vị trí tác dụng khác nhau trên các phần khác nhau của hệ thống tiết niệu.

Chia ra hai nhóm:

– Thuốc có tác dụng lợi tiểu gián tiếp, đó là:

+ Thuốc lợi tiểu do hoạt động của hệ tuần hoàn, mà trước hết là hoạt động của tim được tăng cường, làm lượng máu qua thận tăng lên (*Ví dụ:* các Glycosid cường tim).

+ Thuốc lợi tiểu do tác dụng thẩm thấu (*Ví dụ:* Mannit).

– Thuốc có tác dụng lợi tiểu trực tiếp: Nhóm thuốc này được dùng nhiều nhất trong lâm sàng.

Mục đích dùng thuốc lợi tiểu là: làm tăng thải trừ nước và ion Na^+ ở dịch ngoại bào, để chữa phù thũng (phù cơ, phù tim, phù phổi,...), cổ chướng, tích nước xoang ngực,..., để loại thải nhanh các chất độc trong cơ thể, để giảm thiểu khả năng hình thành sỏi trong đường tiết niệu, để thải trừ nhanh các sản phẩm phân giải của thuốc,...

(Ở người, lợi tiểu làm tăng thải Na^+, còn có ý nghĩa quan trọng trong dự phòng và điều trị huyết áp cao,...).

Làm lợi tiểu vừa có tác dụng chữa bệnh, vừa có tác động hỗ trợ điều trị cho các thuốc khác (Các thuốc trị nguyên nhân bệnh).

3.1.1. Cơ chế tác dụng của thuốc lợi tiểu

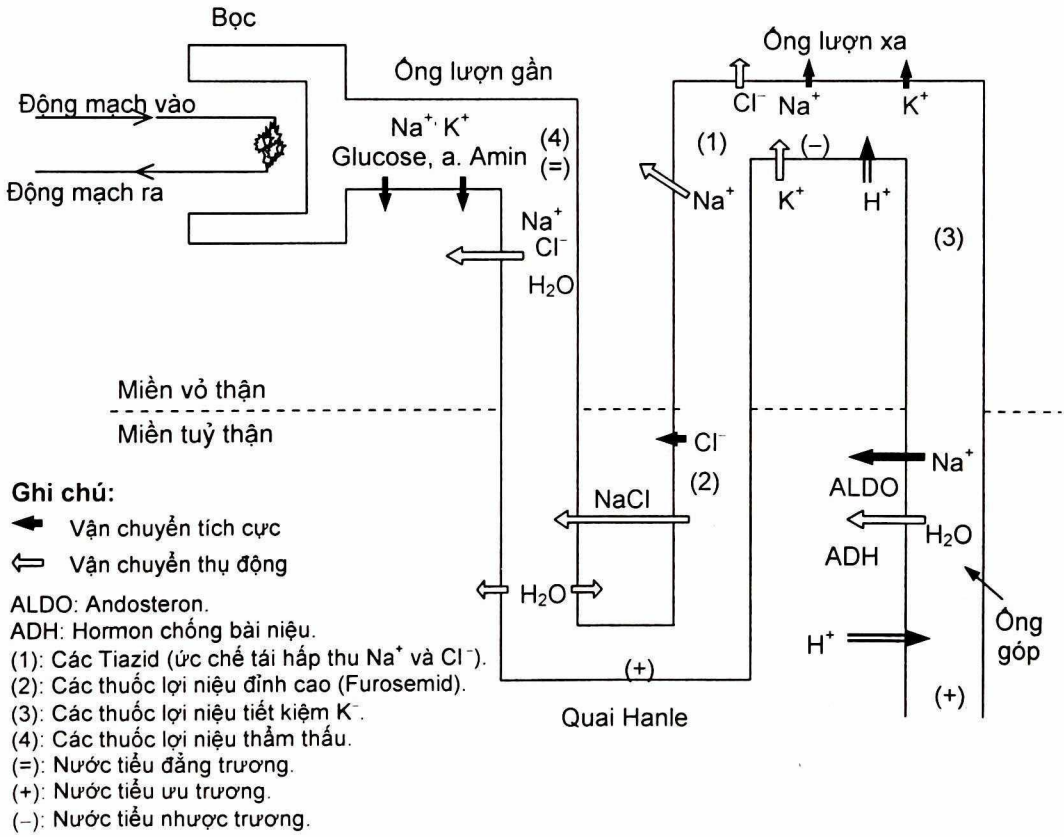
Về mặt lý thuyết, có nhiều cơ chế tác dụng của thuốc lợi tiểu:

– Làm tăng quá trình siêu lọc ở tiểu cầu thận: Các Glycosid cường tim, các Xanthin.

– Trên biểu bì ống thận, sự chuyển vận của các ion Na^+ và Cl^- không thay đổi; nhưng ion K^+ và H^+ thì có. Điều này có vai trò trong tác dụng phụ của một số thuốc lợi tiểu (*Ví dụ:* khi thiếu Kali). Trong thực tế, các thuốc có cơ chế này không có ý nghĩa quan trọng.

– Làm ức chế tái hấp thụ nước và các chất điện giải trên các vị trí khác nhau của ống thận.

Nhiều thuốc lợi tiểu đang dùng có cơ chế này.

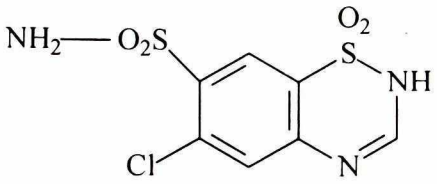


Hình 6.1. Sơ đồ chuyển vận của các chất điện giải, nước và vị trí tác dụng của các thuốc lợi niệu trên cầu thận

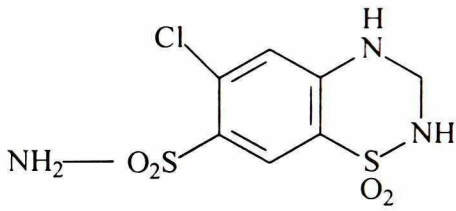
3.1.2. Các thuốc

a) Thuốc lợi tiểu nhóm Thiazid (Benzothiadiazin)

Trong phân tử có hai nhóm Sulfonamid ($-SO_2NH_2$): một ở trong dị vòng và một ở ngoài dị vòng.



Chlorothiazid



Hydrochlorothiazid

Còn gọi là các Sulfamid lợi tiểu.

Hydrochlorothiazid có tác dụng mạnh gấp 10 – 20 lần Chlorothiazil và các thuốc khác cùng nhóm. Cơ chế tác dụng như nhau.

– *Cơ chế tác dụng, tác dụng dược lý:* Các Thiazid tác dụng lên phần cuối của phần của nhánh đi lên của quai Hanle và phần đầu đoạn ống lượn xa (nằm trong phần vỏ thận). Tại đây, nó ức chế tái hấp thụ Na^+ và kéo theo cả Cl^- nhưng không ảnh hưởng đến tái hấp thu Na^+ ở phần quai Hanle nằm trong tuỷ thận. Các Thiazid làm tăng thải trừ Na^+ và nước kém hơn các thuốc lợi tiểu cao từ 3 – 5%, 90% lượng Na^+ đi vào tiểu cầu thận đã được tái hấp thụ trước khi đi đến các điểm tác dụng của Thiazid (ở phần đoạn đầu của ống lượn xa). Thiazid là thuốc lợi tiểu trung bình.

Khi sử dụng Thiazid liều cao hoặc kéo dài sẽ dẫn đến hậu quả làm cơ thể thiếu hụt Kalium (do tăng thải K^+). Đây là tác dụng thứ cấp (phụ) của Thiazid, xảy ra khi ở ống lượn xa, nơi mà ở đó xảy ra sự thay thế lẫn nhau giữa Na^+ và K^+.

K^+ thải trừ tăng ở đây là do hai nguyên nhân (2 cơ chế): *Một là* do Thiazid ức chế men CA, làm giảm bài tiết ion H^+ (nên làm tăng thải K^+ do 2 ion này tranh chấp ở ống lượn xa). *Hai là* do ion Na^+ bị ức chế tái hấp thu, làm nồng độ ion Na^+ tăng cao ở ống lượn xa, gây phản ứng bù trừ bài xuất K^+ để giữ Na^+ lại.

Các Thiazid còn làm tăng thải trừ Mg^{2+}, nhưng ngược lại với các thuốc lợi tiểu khác, nó làm giảm trừ Ca^{2+} trong ống lượn xạ.

Làm giảm thải trừ acid Uric qua ống thận.

Sự cân bằng độ toan – kiềm của nước tiểu không làm ảnh hưởng đến tác dụng của các Thiazid.

– *Dược động học*: Hấp thụ tốt ở ruột và dạ dày. Trong vòng 1 – 2 giờ sẽ có tác dụng. Thải trừ thuốc, qua siêu lọc ở bọc Bawman và phân tiết ở ống thận.

– *Tác dụng phụ:* Thiazid không độc. Phạm vi điều trị rộng. Tác dụng phụ chỉ xảy ra khi dùng thuốc kéo dài.

Tác dụng rõ nhất là Kali huyết giảm (Hypokalaemia) ở những con vật đang được điều trị bằng Digitalis, (Thiazid sẽ làm tăng loạn nhịp tim). Do đó, nếu phải điều trị kéo dài Thiazid, phải bổ sung Kali cho con vật. Thiazid là tác nhân đái gây tháo đường, làm giảm dung nạp Glucose.

Không dùng thuốc khi có rối loạn của thận đi kèm với vô niệu (Anuria).

– *Ứng dụng:* Trong thú y, sử dụng Thiazid để điều trị phù thũng có nguồn gốc từ nhiều nguyên nhân khác nhau: tim, thận, phù sau phẫu thuật, tràn dịch phổi dạng cấp tính chưa nguy hiểm đến tính mạng

Cấm dùng điều trị phù chân khi gia súc có chửa.

➢ **Hypoclorothiazid (Hydrochlorothiazidum)**

Liều lượng:

Trâu, bò ngựa:	100 – 250mg/con/ngày, im hoặc iv chậm.
	Sau đó 500mg/con/ngày, po.
Lợn:	50 – 75mg/con/ngày, im.
Chó, mèo:	1 – 2mg/ngày, po hoặc 1mg/kg thể trọng, im.

➢ **Chlorothiazid và Clopamidum**

Tác dụng yếu hơn Hydrochlorothiazid 10 – 20 lần.

Ta dựa vào tỷ lệ này để điều chỉnh liều lượng khi sử dụng lâm sàng.

b) Các thuốc lợi tiểu đỉnh cao

Tác dụng lợi tiểu mạnh hơn các Thiazid, có các thuốc Furosemid, Bumetamid.

– *Cơ chế tác dụng và tác dụng dược lý của các thuốc lợi tiểu đỉnh cao*:

Thuốc tác dụng lên đoạn phình to, ở cuối nhánh lên của quai Hanle.

Do tác dụng của thuốc lợi tiểu đỉnh cao, có tới 30% Na đã siêu lọc, được thải trừ ở đây. Thuốc cũng làm tăng thải trừ Kalium (Ít hơn Thiazid). Nếu chỉ dùng một lần thuốc, sự giảm thiểu Kali không cần quan tâm. Nhưng, khi dùng thuốc kéo dài phải bổ sung Kali cho cơ thể. Thuốc còn làm tăng thải trừ Ca và Mg; nhưng cũng làm tăng acid Uric ở máu. Sự cân bằng toan – kiềm nước tiểu không ảnh hưởng đến thuốc.

– *Dược động học:* Ở loài dạ dày đơn, hấp thụ tốt khi cho uống, có tác dụng sau 30 – 60 phút; kéo dài 3 – 4 giờ.

Ở loài nhai lại, tác dụng chậm, cho uống phải sau 6 giờ mới có tác dụng và tác dụng kéo dài hơn. Nếu tiêm bắp, đặc biệt tiêm iv, tác dụng lợi tiểu xuất hiện sau vài phút và kéo dài vài giờ.

Furosemid gắn 90 – 95% với Protein huyết tương.

– *Tác dụng phụ:* Khi chỉ sử dụng 1 lần, liều lượng chính xác, sẽ không có vấn đề gì đáng quan tâm. Nếu sử dụng kéo dài sẽ gây suy giảm K^+ đáng kể, máu kiềm, Mg huyết thấp, Hypovolaemia.

Các thuốc lợi tiểu đỉnh cao làm tăng tác dụng độc với dây thần kinh VIII và thính giác của các kháng sinh Aminosid.

– *Ứng dụng:* Có tác dụng nhanh và mạnh với thuỷ thũng phổi (phù phổi) với phù tim, thận, có khi cả với phù gan.

Dùng thải trừ nhanh các chất (thuốc) độc, *ví dụ:* khi ngộ độc Barbiturat. Ứng dụng khi suy thận cấp ở pha đầu; nhưng vô niệu thì phải thận trọng.

➢ **Furosemit (Furosemidum)**

Liều lượng:

Trâu, bò ngựa:	0,5 – 1mg/kg thể trọng, im, iv, ngày 2 lần.
Ngựa:	0,5 – 1mg/kg thể trọng, im, iv, ngày 1 – 2 lần.
	2 – 5mg/kg thể trọng, po, ngày 1 – 2 lần.
Lợn:	3 – 5mg/kg thể trọng, im, iv.

Chó, mèo: 5mg/kg thể trọng, po, ngày 1 – 2 lần.
Sau đó: 1 – 2mg/kg thể trọng, po;
2,5 – 5mg/kg thể trọng, im, iv, ngày 1 – 2 lần.

c) Thuốc lợi tiểu "tiết kiệm Kalium"

Bao gồm thuốc lợi tiểu nhẹ. Tuy cơ chế tác dụng khác nhau nhưng có đặc điểm chung là không gây giảm Kali huyết, do không bài thải K^+ (nên gọi là tiết kiệm Kali).

Thuốc tác dụng lên phần cuối ống lượn xa, ức chế tái hấp thu Na^+ (tức làm tăng bài xuất) theo cơ chế trao đổi bài xuất giữa Na^+ và K^+ nên K^+ được giữ lại và giảm bài xuất.

Thuốc làm tăng thải trừ Bicarbonate giảm bài xuất H^+ do đó gây nước tiểu kiềm.

Thường dùng phối hợp với thuốc lợi niệu làm giảm K^+. *Ví dụ:* với các Thiazid để cân đối sự thải trừ của K^+ và Na^+, tránh hậu quả tăng Kali huyết.

Có các thuốc:

➢ **Spirolacton (Aldacton)**

Là thuốc đối kháng với Aldosteron. Thuốc tranh chấp với Aldosteron trên các Receptor ở ống lượn xa. Sự trao đổi giữa Na^+ và K^+ ở ống lượn xa được điều hoà bởi Aldosterol. Giờ đây Aldosterol mất vai trò đó. Kết quả làm tăng thải trừ Na^+ và nước, còn K^+ được giữ lại.

Thuốc không chỉ tác dụng lợi tiểu mà còn làm giảm nhẹ huyết áp cao. Thuốc có tác dụng chậm (sau cho thuốc 2 – 3 ngày) mặc dù hấp thụ rất nhanh. Đó là do tác dụng của Spirolacton phụ thuộc vào số lượng Aldosterol được bài tiết và bị ức chế. Mà Aldosterol cũng lại bị các enzim ức chế của chính nó ngăn cản bài tiết.

Liều lượng: Chó, mèo: 1 – 2mg/kg thể trọng, po.

➢ **Amilorid**

Liều lượng: Chó, mèo dùng 1 – 2mg/kg thể trọng, po, mỗi ngày.

➢ **Triamteren**

Liều lượng: Chó, mèo dùng 0,5 – 3mg/kg thể trọng, po, mỗi ngày.

Hai thuốc này không đối kháng với Aldosterol vì không tranh chấp với Receptor của Aldosteron. Cơ chế tác dụng là làm tăng tính thấm của ống lượn xa với Na^+, Cl^-, làm tăng thải Na^+ và Cl^-; ngược lại làm giảm bài xuất K^+ và H^+.

Riêng Amilorid còn có tác dụng cả trên ống lượn gần.

d) Thuốc lợi tiểu thẩm thấu

– *Các thuốc nhóm này có đặc điểm:*

+ Được lọc tốt qua thận.

+ Không hoặc rất ít được tái hấp thu khi qua thận.

+ Không có các Receptor tương thích.

+ Không phân giải trong cơ thể vật nuôi.

+ Phải dùng liều lượng lớn.

Manit là thuốc được dùng chủ yếu trong thú y.

– *Ứng dụng:* Dự phòng suy thận cấp gây tích nước trong cơ thể. Làm giảm phù noãn, giảm áp lực sọ não, làm giảm áp lực nhãn cầu trước và sau phẫu thuật nhãn khoa, tăng giải trừ chất độc ra khỏi cơ thể khi bị nhiễm độc.

Liều lượng: Chó: dung dịch Manit 20%, 1 – 2ml/kg thể trọng, iv.

e) Thuốc lợi tiểu nhóm Xanthin

Gồm các thuốc Cafein, Theobromin, Theophyllin.

Thuốc có tác dụng làm tăng khối lượng máu từ tim đi ra (nhất là khi tim suy), tăng khối lượng máu qua thận, làm tăng khả năng siêu lọc ở cầu thận do dãn mạch thận. Thuốc còn có tác dụng làm giảm tái hấp thu Na^+ và Cl^- ở ống thận, do đó làm tăng thải trừ những chất này.

Theophyllin có tác dụng lợi tiểu mạnh hơn cả; Cafein tác dụng yếu nhất; Theobromin có tác dụng kéo dài nhất. Tuy nhiên tác dụng lợi tiểu kém hơn các nhóm thuốc trên.

Ta phải sử dụng phối hợp với các thuốc phong toả CA để tăng hiệu quả. Có tác giả đã xác nhận, bên cạnh tác động tới hệ TKTƯ, còn có tác dụng với sự bài tiết ADH, có tác dụng giảm khả năng gắn giữ nước của Protein; nên làm tăng bài tiết nước từ các tổ chức (dịch ngoại bào).

Ứng dụng chủ yếu: để chống phù tim.

f) Một số dược liệu Việt Nam có tác dụng lợi tiểu tốt

– *Các dược liệu giàu K:* Rễ cỏ tranh, râu ngô, cải củ, Thường dùng: 100 – 200g, sắc, nồng độ 10%, cho uống trong ngày với đại gia súc. Tiểu gia súc: 1/4 – 1/5 lượng trên.

– *Các dược liệu chứa Glucosid lợi tiểu do tác dụng lên ống thận:* Bông má đề, dùng toàn cây; nhưng hạt mã đề (sa tiền tử) tác dụng tốt hơn.

– *Liều lượng:* 70 – 100g lá hoặc 10 – 20g hạt, sắc, nồng độ 10%, cho uống trong ngày (đại gia súc). Tiểu gia súc, liều bằng 1/5 liều trên.

3.2. Thuốc chống bài niệu

Nhiều thuốc có tác dụng phụ làm giảm sự hình thành nước tiểu, là do thuốc làm giảm huyết áp, co mạch máu thận, giảm hấp thụ nước, làm tăng bài tiết hormon chống bài niệu ADH,...

Các thuốc chống bài niệu là những chất trực tiếp tác động lên cầu thận làm giảm hoặc làm ngừng sản xuất nước tiểu.

Thuốc (chất) có tác dụng mạnh nhất là Vasopressin (ADH). Nó có vai trò trung tâm trong việc duy trì nước và cân bằng thẩm thấu cho cơ thể.

Bên cạnh tác dụng co thắt cơ trơn ống niệu, ADH còn làm tăng khả năng tái hấp thu nước qua màng tế bào biểu bì ống lượn xa và ống góp; nên làm bài xuất nước tiểu.

Chú ý: Các Glucocorticoid có tác dụng ức chế sự giải phóng ADH và như là một tác dụng phụ, nó gây khát nước (Polydipsia), gây đa niệu (Polyuria).

Prostaglandin E và $F_{2\alpha}$ sinh ra từ các tế bào thận làm giảm tác dụng của ADH.

Demopressin (Adiuretin) là thuốc mới, cùng với Vasopressin là những thuốc được dùng (tuy chưa phổ biến) trong thú y, để điều trị cho chó. Ngày 1 – 2 lần, liều lượng: 2 – 5μg, tiêm bắp.

3.3. Thuốc điều chỉnh độ toan – kiềm của nước tiểu

Trong những trường hợp cần thiết, phải điều chỉnh pH nước tiểu.

– Để kiềm hoá nước tiểu, dùng các muối Citrat, Acetat và Lactat của Natri hoặc Kali. Với các chế phẩm Kalium dùng lâu, gây độc hại.

Trong môi trường kiềm, tác dụng của Gentamycin, các Sulfamid sẽ tăng lên; độ hoà tan của acid Uric và Cystein tăng lên. Do đó giảm thiểu khả năng tạo sỏi đường tiết niệu bởi các chất trên.

– Để acid hoá (toan hoá) nước tiểu, dùng NH_4Cl, Natrium – Dihydro – Phosphat và Vitamin C.

Trong môi trường nước tiểu acid, tác dụng kháng khuẩn của Penicilin, các Tetracylin và Nitrofurantoin tăng lên.

Ở các loài động vật ăn thịt, nước tiểu acid, có tác dụng ngăn cản sự tạo sỏi đường tiết niệu rất hay xảy ra bởi Struvit. Nhưng lại làm tăng nguy cơ tạo sỏi từ Sulfamid.

Nước tiểu acid làm tăng nhanh thải trừ các thuốc kiềm tính hoặc trung tính.

3.4. Các thuốc sát khuẩn đường tiết niệu

Khi nhiễm khuẩn đường tiết niệu (phần lớn do các bệnh truyền nhiễm) ta phải sử dụng các thuốc kháng khuẩn, những thuốc mà khi thải trừ qua thận, nó vẫn còn ở dạng hoạt tính cao, vẫn đủ nồng độ sát khuẩn. Các Penicilin, các Cephalosporin, các Aminoglycosid, các Quinolon và các Sulfamid là những thuốc hoá học trị liệu (đã đề cập ở chương Thuốc kháng sinh) có tác dụng này.

Còn có các thuốc khác có tác dụng diệt khuẩn (Antisepticum). Các thuốc này chỉ có tác dụng ức chế hoặc tiêu diệt vi khuẩn có trong nước tiểu, trong lòng đường dẫn niệu, không có tác dụng với vi khuẩn đang "ẩn náu" trong lớp niêm mạc của đường tiết niệu.

Có các thuốc:

➢ **Metenamin (Methenaminum, Hexamin, Hexametylen – Tetramin)**

Là bột dạng tinh thể, tan tốt trong nước. Thuốc thải trừ theo nước tiểu. Trong nước tiểu acid, thuốc tự phân giải thành Formandehyd và sát khuẩn đường tiết niệu.

Điều kiện để thuốc tác dụng tốt là pH nước tiểu bằng 5,5. Do đó, ta phải acid hoá nước tiểu (nhất là với loài ăn cỏ).

– *Tác dụng phụ:* Gây kích thích cục bộ, nôn, Albumin niệu, đi đái ra máu.

– *Liều lượng:* Chó, mèo: 50mg/kg thể trọng, po.

Chú ý: Trước nay ta vẫn quen sử dụng biệt dược Urotropin. Cơ chế tác dụng, ứng dụng, chỉ là một.

Một biệt dược dược liệu của Hungari có tên là Orvosimedveszolo.

➢ **Medveszolo (Uvae Ursi Folium)**

Có chứa hoạt chất Arbutin và Metylarbutin là những Glycosid. Khi thải qua thận, nó sẽ thuỷ phân thành Hydroquinon (Metylhydroquinon) và đường. Hydroquinon có tác dụng sát khuẩn rất mạnh ở môi trường nước tiểu kiềm.

Thuốc được sử dụng cho các loài ăn cỏ.

Liều lượng: Ngựa, trâu, bò: 25 – 50g, sắc thành dung dịch 5 – 10%. Cho uống trong ngày. Cần tham khảo để tìm các dược liệu Việt Nam có thành phần hoạt chất tương tự.

3.5. Thuốc ảnh hưởng đến hoạt động của bàng quang

Hệ thần kinh thực vật điều tiết hoạt động bình thường của bàng quang.

– Để làm tăng co bóp bàng quang, ta dùng các thuốc kích thích phó giao cảm.

Thuốc được ứng dụng nhiều hơn cả là (Bethanechon Carbamilic – β – Metylcolin) vì ở bàng quang thuốc mẫn cảm nhiều hơn với Receptor – M (So với các Receptor Cholinerg khác).

– Để làm giảm co bóp của bàng quang, dùng các thuốc đối lập với phó giao cảm như Propanthelin.

Thuốc không qua được hàng rào máu – não nên không gây độc TKTƯ.

Liều lượng: Chó 0,2mg/kg thể trọng, ngày 2 – 3 lần.

Tác dụng phụ: Ngoại biên giống Atropin: tim đập nhanh, khô mồm.

Oxybutinin (Ditropan) đối kháng hệ Cholinerg, giảm co thắt cơ mạnh.

Trong thú y mới chỉ dùng cho chó 1 – 2mg/con, po. Ngày 1 – 2 lần.

Chương 7
DƯỢC LÝ HỌC VIÊM

1. MỘT SỐ KHÁI NIỆM CƠ BẢN VỀ VIÊM

Viêm là quá trình bệnh lý cơ bản của nhiều bệnh. Sự hình thành, tiến triển và kết thúc viêm diễn ra rất đa dạng trong lâm sàng. Có thể hình thành nhanh và thời gian duy trì ngắn (cấp tính) hoặc có thể kéo dài (mãn tính). Có thể lành bệnh hoàn toàn sau khi kết thúc phản ứng viêm, cũng có thể để lại những di chứng.

Phản ứng đáp lại để tự bảo vệ của cơ thể trong quá trình viêm, không phải đơn giản mà là một chuỗi các phản ứng sinh hoá phức tạp, tuỳ thuộc vào nguyên nhân gây viêm.

Có các nguyên nhân ngoại lai như: nguyên nhân cơ giới (chấn thương, mổ); nguyên nhân vật lý (chiếu xạ, nóng, lạnh); nguyên nhân hoá học (acid, kiềm, chất độc); nguyên nhân sinh học (vi khuẩn, virus, nấm,...).

Có các nguyên nhân nội sinh như: rối loạn tuần hoàn máu, sự kích hoạt (invivo) các enzim tự thân; sự tạo thành các dạng kết tủa macro và micro trong tế bào tổ chức; các phản ứng kháng nguyên, kháng thể,...

Khi đề cập đến các dấu hiệu của viêm, từ xa xưa, Cormelius Celsus, lần đầu tiên đã mô tả, ghi chép và tổng hợp trong 4 nội dung: sưng, nóng, đỏ, đau. Về sau, Galeus và sau nữa Virchow đã bổ sung thêm dấu hiệu thứ 5: rối loạn công năng.

Nhiều nhà khoa học đã xác nhận, quá trình viêm có 4 giai đoạn:

Giai đoạn 1: giai đoạn khởi đầu (còn gọi là kích thích): do các tác nhân không đặc hiệu, các chất như Histamin, Serotonin, Bradikinin, các Lipoidmediator,... được giải phóng.

Giai đoạn 2: (còn gọi là pha mạch máu) các động mạch nhỏ dãn ra, dòng máu chảy qua tăng lên, các tế bào biểu mô tĩnh mạch co lại, tuần hoàn cục bộ ứ trệ. Các dịch thể, các đại phân tử, các tế bào thoát ra từ dòng tuần hoàn, chui vào vùng kẽ tế bào tổ chức.

Giai đoạn 3: (còn gọi là pha tế bào) các chất hoạt động như Histamin, Serotonin, các Peptid hoạt động, các sản phẩm biến đổi từ acid Arachidonic, các Factor tổng hợp,... được giải phóng và các bạch cầu trung tính, các Monocyt, Lymphoid,... di chuyển đến nơi viêm. Hiện tượng di chuyển bạch cầu là đặc trưng điển hình của pha 3.

Giai đoạn 4: (pha hồi phục) tổ chức có nhiều tổn thương dần hồi phục. Quá trình viêm đi vào ổn định và hồi phục, tổ chức liên kết tăng sinh.

Dù viêm ở dạng cấp tính, á cấp tính hoặc mãn tính, pha mạch và pha tế bào luôn luôn diễn ra và thể hiện rõ ràng; chỉ khác nhau về mức độ.

Cho dù viêm cục bộ cũng đều ảnh hưởng đến toàn thân (sốt, chán ăn, nhu động dạ dày thay đổi,...).

Trong quá trình viêm xuất hiện các chất hoá học tự sản, các yếu tố có hoạt tính sinh học cao là: Histamin, Bradikinin, Serotonin, Eicozanoid, hệ thống bổ thể (Complement), Interleukin – 1; Factor kích hoạt Thrombocyt (PAF),...

➢ **Histamin**

Là một Amin, được chuyển hoá từ Histidin nhờ men Histidindecarboxylase. Nhiều mô có chứa đồng thời cả Histidin và men Histidindecarboxylase. Do đó trong cơ thể, thường xuyên Histamin được tạo thành ở ngưỡng sinh lý. Hoạt tính của men này sẽ tăng khi bị stress, nhiễm khuẩn hoặc bởi các chất trung gian như Catecholamin, Gastrin,...

Khi hoạt tính men tăng, nồng độ Histamin cũng tăng. Vượt quá ngưỡng, dẫn đến bệnh lý về Histamin. Bình thường, Histamin định vị trong các dưỡng bào, trong bạch cầu ái kiềm, trong tiểu cầu.

Ở phản ứng viêm miễn dịch hoặc không miễn dịch, Histamin đều có vai trò quan trọng làm co các tiểu tĩnh mạch và tăng tính thấm của thành mạch nói chung.

➢ **Bradikinin**

Được hình thành từ các Kininogen của huyết tương, có tác dụng làm dãn mạch, tăng tính thấm thành mạch và gây đau ở ổ viêm.

➢ **Serotonin (5 – HT)**

Là một trong những chất hoá học trung gian quan trọng của hệ TKTƯ và có vai trò rất đa dạng trong sinh bệnh học ở chứng viêm.

➢ **Các Eicozanoid**

Được sinh ra từ acid Arachidonic có nguồn gốc từ sự giải phóng các Phospholipoid trên màng tế bào.

Có nhiều chất khác nhau như các Prostaglandin, các Tromboxan, Prostacyclin và các Leucotrien.

Tác dụng của các chất này nhiều khi trái ngược nhau. Có chất gây dãn mạch, có chất làm co mạch, có chất làm tăng kết tụ tiểu cầu, có chất lại ức chế, có chất gây sốt, có chất lại không.

Theo quan điểm mới, Eicozanoid không chỉ là chất trung gian hoá học mà còn là chất điều khiển. *Ví dụ:* làm tăng tác dụng của Histamin, Bradikinin.

➢ **Hệ thống bổ thể (Complement)**

Có rất nhiều Factor bổ thể là chất tiền viêm như C_{3a}, C_{5a}, C_8, C_9. Các chất này có tác dụng rất đa dạng: tăng giải phóng các chất làm dãn mạch, tăng tính thấm thành mạch, tăng thực bào, kích thích các enzim nội bào, kích thích tiêu thụ và giải phóng Oxy,...

Ngoài ra, nó còn tham gia làm tiêu huỷ tế bào, nhận dạng kháng nguyên,..., làm hình thành các triệu chứng viêm, làm phục hồi sau viêm.

Các Glucocorticoid có tác dụng hạn chế, ngăn cản (trực tiếp và ở mức độ vừa phải) hoạt động của hệ bổ thể.

➢ **Interleukin – 1**

Là sản phẩm của dòng tế bào monocyt – macrophage, có đặc điểm: hoá hướng động, phân bào, gây sốt. Kích thích sản xuất Prostaglandin E_2 và men Collagenase của tế bào màng hoạt dịch, tế bào sụn và các nguyên bào sợi.

Cũng còn có vai trò trong viêm xương, thoái hoá xương.

➢ **Factor hoạt hoá Trombocyt**

Là các sản phẩm của đại thực bào, bạch cầu ái kiềm, bạch cầu ái toan.

Có tác dụng: gây kết tụ tiểu cầu, co thắt phế quản, dãn mạch, tăng tính thấm hệ mao mạch.

2. CÁC THUỐC KÍCH VIÊM (Phlogistica)

Dùng các thuốc kích thích viêm (gọi tắt là kích viêm) để:

– Giảm đau trong viêm cục bộ mãn tính.

– Tăng tuần hoàn máu ở nơi viêm cục bộ.

– Giúp loại trừ các tổ chức tăng sinh không mong muốn (tổ chức sừng hoá, mụn cơm,...).

– Loại trừ viêm thể dịch, mãn tính ở niêm mạc.

Căn cứ vào mức độ tác dụng, chia các thuốc kích viêm thành các nhóm:

– Làm đỏ da, sung huyết da (Rubefacientia).

– Làm dộp (phồng) da (Vesicantia).

– Làm chín áp xe, chóng hình thành mủ (Suppurantia).

– Làm tiêu tổ chức (Caustica).

Ở đây chỉ đề cập đến các thuốc làm đỏ da, sung huyết da và làm tiêu tổ chức.

2.1. Làm đỏ da

Để tạo nên đỏ da, người ta dùng các thuốc xoa, chà sát lên những vị trí nhất định trên da; từ đó tác dụng đến các phần sâu, làm giảm đau bởi quá trình viêm tại đó như đau cơ, đau gân, đau khớp,...

Cơ chế tác dụng: Làm tăng tuần hoàn máu, tăng cung cấp chất dinh dưỡng và Oxy cho vùng viêm; số lượng bạch cầu đến đó tăng lên, tăng vận chuyển các chất gây đau, các chất có hại từ ổ viêm đi để đào thải. Với các thuốc không thấm được đến ổ viêm, có cơ chế tác dụng: giải phóng Endorphin, làm giảm đau ở các tổ chức sâu.

Thuốc gây đỏ da, nhiều chất trong đó cũng có tác dụng đến các nội tạng; vì sợi thần kinh thực vật từ tuỷ sống đi ra có sự phân nhánh chung đến các nội tạng và vùng da tương ứng.

Các thuốc gây đỏ da được dùng nhiều trong điều trị viêm màng xương, sợi thần kinh, gân và khớp.

➢ **Ớt:** Từ quả ớt có thể chiết ra Capsaicin là chất dạng tinh thể. Gây sung huyết da rất mạnh, nhưng không bao giờ gây viêm cấp tính nặng ở chỗ da tiếp xúc. Thường chế dạng cồn ớt (Tintura capsici) hoặc thuốc mỡ ớt (Pommat).

➢ **Long não:** Bột kết tinh trắng hoặc phiến. Mùi thơm mạnh, đặc trưng. Khó tan trong nước. Tan tốt trong cồn Ethylic. Thuốc gây kích ứng da, "nóng da".

– *Các chế phẩm:*

+ Cồn long não 1% (Spiritus Camphoratus).

+ Cồn long não có thêm Ammonia và xà phòng Stearin, ta được chế phẩm Linimentum Saponatum Camphoratum. Thuốc ở dạng gel.

+ Cồn xoa bóp (Dược điển Việt Nam III) là chế phẩm phối hợp nhiều loại dược liệu. Trong đó: long não, mã tiền, huyết giác, ô đầu, đại hồi, địa liền, nhũ hương, đinh hương, quế, gừng.

Mỗi thứ 10g ngâm với Ethanol 90% (1000ml) trong 5 ngày.

– *Công dụng:* Tiêu viêm, thông kinh lạc.

– *Chủ trị:* Sưng, nóng, đỏ, đau do chấn thương, viêm cơ, dây chằng, khớp.

– *Liều lượng:* Tuỳ theo yêu cầu của thầy thuốc điều trị.

➢ **Tinh dầu thông (Aetheroleum Terebinthinae Rectificatum)**

Chiết từ cây thông. Mùi thơm dễ chịu. Dạng dầu thơm. Tác dụng gây đỏ da, sung huyết mạnh hơn Capsaisin của ớt. Nếu dùng đậm đặc hoặc dùng kéo dài sẽ gây phồng dộp da, phù tổ chức dưới da (nơi bôi thuốc).

Pha trong cồn hoặc trong dầu ăn trung tính, tỷ lệ 1/10 – 1/20, xoa bóp trên da hoặc dạng cao dán trên da (nhưng chú ý không để lâu, kéo dài).

2.2. Làm tiêu tổ chức

Để làm tiêu tổ chức, dùng các chất kiềm (dung giải Protein). Tác dụng tại chỗ nhưng cũng có thể thấm xuống các lớp sâu dưới da, gây tổn thương ở các lớp đó. Trong thực tế lâm sàng, rất ít khi sử dụng với mục đích này mà chủ yếu dùng khử trùng, tiêu độc.

Trong số các chất kiềm yếu chỉ dùng dung dịch Ammonia 10% ở dạng xoa bóp để làm đỏ da.

Muốn tiêu tổ chức, các thuốc phải gây hoại tử, làm đông vón Protein chứ không làm dung giải như các chất kiềm. Đó là các acid và các muối kim loại. Thực tế hiện nay, chỉ dùng các muối kim loại sau:

➢ **Bạc Nitrat (Argentum Nitricum)**

Tan tốt trong nước, dung dịch trung tính. Nồng độ 10% tạo nên các nốt "cháy" màu đen xám trên da. Tiếp đó, ánh sáng mặt trời với tác dụng khử, tạo thành các tủa bạc màu đen.

Dung dịch 5 – 10% dùng "đốt" các mụn cơm (hay gặp ở bò sữa ngoại), đánh số cho các con vật.

Dung dịch 1% dùng sát trùng, rửa niêm mạc.

➢ **Kẽm Cholorid (Zincum Chloratum)**

Tan tốt trong nước. Dung dịch có tính acid. Dung dịch 10% có tác dụng tiêu tổ chức, tạo phức, tủa với Protein. Trong dung dịch chuyển thành HCl làm tăng thêm tác dụng tiêu tổ chức.

➢ **Kẽm Sulfat (Zincum Sulfuricum)**

Tác dụng tương tự kẽm Chlorid nhưng yếu hơn.

Điều trị vết thương dùng dung dịch 2 – 5%.

3. CÁC THUỐC CHỐNG VIÊM (Antiphlogistica Antiinflammatorica)

Thuốc chống viêm có tác dụng lên một khâu nào đó của quá trình viêm hoặc làm ngừng hẳn phản ứng viêm.

Có loại có tác dụng cục bộ (gọi là thuốc chống viêm cục bộ).

Có những thuốc chống viêm phải hấp thu vào máu, đi đến các tổ chức và ức chế chọn lọc đến các quá trình cơ bản của viêm (gọi là thuốc chống viêm tác dụng toàn thân).

Thuốc loại này có các Glucocorticoid, các thuốc chống viêm phi Steroid, các thuốc kháng Histamin.

Cần nhớ rằng: trong lâm sàng, có những loại thuốc chống viêm toàn thân có thể sử dụng cho cục bộ.

Các muối Canxi cũng có tác dụng chống viêm.

3.1. Các Glucocorticoid

Do vỏ thượng thận sản xuất và giải phóng, dưới sự điều hoà của ACTH. Từ vỏ thượng thận, 2 nhóm Corticoid được sản xuất là Glucocorticoid, có tác dụng chống viêm, lại có các Minerallocorticoid có tác dụng kích viêm.

Có tới hơn 40 loại Steroid được sản xuất ở vỏ thượng thận, nhưng chỉ có 3 chất có vai trò sinh lý quan trọng là: Cortisol, Corticosteron và Aldosteron. Tỷ lệ giữa Cortisol và Corticosteron không giống nhau giữa các loài vật nuôi.

Giữa chúng có thể chuyển hoá trong quá trình sản sinh ở vỏ thượng thận. Có khi các Glucocorticoid chống viêm chiếm ưu thế; có khi ngược lại, Minerallocorticoid kích viêm chiếm ưu thế. Sự chuyển hoá này có thể do các yếu tố nội tại hoặc các tác động ngoại lai đưa tới. *Ví dụ:* dưới tác động của các tác nhân stress, các Minerallocorticoid sẽ được sản xuất nhiều hơn. Chúng ta có thể làm cho các chất kích viêm giảm hoạt tính, thậm chí ngừng hoạt động.

3.1.1. Tác dụng dược lý

Thật khó phân biệt rạch ròi giữa tác dụng sinh lý và tác dụng dược lý của các hormon vỏ thượng thận. Điều này phụ thuộc vào tổ chức khí quan và vào môi trường.

Khi thiểu năng vỏ thượng thận, dùng liều tương đối nhỏ hormon vỏ, sẽ thể hiện tác dụng sinh lý. Khi sử dụng trong điều trị với mục đích không phải nội tiết; lúc đó sẽ thể hiện tác dụng dược lý. Bao gồm: tác dụng chống viêm, tác dụng lên chuyển hoá và tác dụng ngăn cản miễn dịch.

a) Tác dụng chống viêm

Chúng ta biết: các Glucocorticoid là các thuốc chống viêm mạnh nhất hiện nay. Bản chất của tác dụng chống viêm là thuốc ức chế hoạt động của Phospholipase A2 và từ đó ức chế quá trình biến đổi (Aascad) của acid Arachidonic.

Glucocoticoid ở giai đoạn đầu làm giảm hoặc làm ngừng các dấu hiệu bệnh lý của viêm như dãn mao mạch, phù, sự di chuyển của bạch cầu Leucocyt; giai đoạn sau, làm thay đổi các quá trình tăng sinh của hệ mao mạch, tăng sinh các nguyên bào sợi, quá trình tạo Collagen. Glucocorticoid làm thay đổi số lượng và hoạt động của bạch cầu trong máu: tăng số lượng bạch cầu trung tính; giảm Lymphocyt, Monocyt, bạch cầu ái toan và ái kiềm; ức chế hình thành các Kinin, ức chế giải phóng Histamin, làm ổn định màng Lysosom. Từ các tác dụng trên, tựu chung lại, làm giảm viêm.

b) Tác dụng lên chuyển hoá

Tác dụng của các Glucocorticoid trước hết phải kể đến là tác động đến trao đổi Hydrat Carbon; nhưng lại ức chế chuyển hoá chất béo và Protein. Kích thích tân tạo Glucose; đồng thời làm giảm sử dụng Glucose ngoại biên. Mặc dù giúp tạo Glycogen trong gan nhưng cuối cùng vẫn là nâng cao đường huyết. Tăng tiêu huỷ Lipid.

Glucocorticoid làm giảm hấp thu Canxi ở ruột nhưng lại làm tăng thải trừ ở thận. Do sự tăng Parathormon trong máu nên thúc đẩy thoát Canxi từ xương ra. Nếu dùng liều cao, sẽ dẫn đến (tác dụng phụ) loãng xương. Dùng kéo dài, quá trình dị hoá sẽ trội, dẫn đến cân bằng Nitơ âm.

Tác dụng phụ còn phải kể đến Glucocorticoid làm tăng thải trừ Kali và gây nên ứ đọng Natri.

c) Tác dụng ngăn cản miễn dịch (suy giảm miễn dịch)

Trong gia súc, khi dùng liều cao (ngay cả liều chống viêm) cũng làm ức chế sản xuất Interleukin – 2; cùng với nhiều chất khác làm suy giảm khả năng miễn dịch của cơ thể.

3.1.2. Dược động học

95% các Glucocorticoid (Cortisol, Corticosteron, Aldosteron) sản sinh tự nhiên trong cơ thể sẽ gắn với một Protein đặc hiệu, phần nhỏ gắn với Albumin; phần còn lại ở dạng tự do.

Phân huỷ trong gan (phản ứng khử và liên hợp).

Thải trừ qua nước tiểu.

Thuốc được hấp thu tốt ở dạ dày – ruột, niêm mạc mũi, khí quản và cả ở da.

Cách đưa thuốc vào cơ thể (uống hoặc tiêm) ảnh hưởng rất rõ đến $t_{1/2}$. Dạng muối, Este có $t_{1/2}$ thay đổi rất rõ.

Ví dụ: Dexametazon có $t_{1/2}$ là 36 – 54 giờ. Dạng Este không tan trong nước. Khi sử dụng, đảm bảo tác dụng từ 8 – 14 ngày. Các Glucocorticoid có tác dụng trung bình hoặc dài như Triamcinolon, Methylprednizolon, Betametazon,... nếu ở dạng Este, không tan trong nước, có tác dụng kéo dài 3 – 6 tuần khi sử dụng.

3.1.3. Tác dụng phụ

Tác dụng phụ là hậu quả của sự biến đổi Glucocorticoid trong cơ thể. Rõ nhất là tác dụng làm suy giảm hệ thống miễn dịch. Do tăng tân tạo đường, lại giảm sử dụng đường ở ngoại vi nên làm tăng cao đường huyết (điều này cũng có khi có lợi trong điều trị; như điều trị Ketosis), làm tăng nguy cơ hình thành đái tháo đường. Đặc biệt ở chó. Rối loạn dự trữ Canxi, gây loãng xương, tăng dị hoá Protein, các tổ chức Lympho bị teo, cơ bắp ngừng kiến tạo, thoái hoá tổ chức từ từ diễn ra, da mỏng, lông rụng. Các chế phẩm Glucocorticoid có tính chất dễ bị "sa lắng"; nếu tiêm dưới da sẽ gây tổn thương nơi tiêm.

Giảm tái sinh các tế bào biểu mô ở đường ruột, tăng sản xuất và phân tiết HCl dạ dày, dễ gây loét dạ dày.

Khi dùng đồng thời các Glucocorticoid và các chất chống viêm phi Steroid sẽ làm tăng nguy cơ loét dạ dày.

Sử dụng Glucocorticoid toàn thân, cần phải nghĩ đến vấn đề ức chế ngược trong hệ Hypophysis – thượng thận.

Dùng liều cao Glucocorticoid sẽ gây khát nhiều và đi đái nhiều; điều này có liên quan đến cơ chế tổng hợp, trong đó có sự giải phóng của ADH.

Glucocorticoid làm giảm sức đề kháng của cơ thể, giảm hoạt động của hệ miễn dịch, làm trầm trọng thêm các bệnh truyền nhiễm kế phát.

Với gia súc chửa có thể làm sảy thai.

Trong đái đường, loãng xương, suy tim, suy thận,... chỉ sau khi đã loại trừ cơ bản các yếu tố độc hại nguy hiểm, mới sử dụng Glucocorticoid.

Ở chó, dùng liều cao, gây bệnh lý ở gan đồng thời với chứng khát nhiều và đái nhiều.

Khi tiêm tĩnh mạch, nhất là ở ngựa, Glucocorticoid gây phản ứng truỵ tim mạch; nên phải tiêm rất chậm và theo dõi kỹ phản ứng của con vật. Đặc biệt trong khi tiêm thuốc, nếu con vật đột ngột không yên tĩnh, phải dừng cấp thuốc ngay.

3.1.4. Ứng dụng

Trong thú y, chỉ sử dụng Glucocorticoid điều trị thay thế.

Dùng chống viêm và khi cần để làm giảm miễn dịch.

Sẽ có kết quả tốt đối với:

– Điều trị các quá trình viêm cấp tính có nguồn gốc chấn thương như viêm khớp, viêm túi hoạt dịch, viêm gân.

– Điều trị mày đay, các bệnh tự miễn dịch.

– Trạng thái sốc với nhiều nguyên nhân khác nhau (trường hợp truỵ tim mạch có nguy cơ tử vong, tác dụng hạn chế, phải sử dụng các thuốc có hiệu quả nhanh hơn. Sốc do nội độc tố phải phối hợp với kháng sinh).

– Các bệnh về mắt và tai như viêm kết mạc mắt dị ứng, viêm giác mạc, viêm mống mắt – thể mi, viêm tai ngoài.

– Các trường hợp viêm kết tràng, viêm gan.

– Myoglobin niệu.

– Điều trị chứng đa xê tôn.

Chú ý:

– Liều lượng sử dụng tương đối rộng. Cần phải căn cứ vào hoạt tính, đặc điểm dược động học của hoạt chất, dạng thuốc, cách cho thuốc, trạng thái bệnh súc để quyết định.

– Nguyên tắc sử dụng trong thú y, cần phải nắm: nếu điều trị lâu dài, luôn luôn phải sử dụng liều lượng tối thiểu, như vậy mới đạt hiệu quả mong muốn.

Dùng liều cao một lần, nguy hiểm ít; nhưng dùng kéo dài (trên 3 – 4 ngày) sẽ ảnh hưởng đến hệ trục Hpothalamus – Hypophysis – Hyponephara (dưới đồi – tuyến yên – thượng thận). Quá trình ức chế ngược (Feed – Back) sẽ diễn ra.

Các chế phẩm loại tác động ngắn như Prednizolon khi sử dụng lâu dài cần phải chú ý đến hiệu ứng chu kỳ nhịp thời gian (24 giờ) của quá trình phân tiết hormon. Với chó, nên cho thuốc vào các giờ buổi sáng. Với mèo, nên cho thuốc vào buổi chiều hoặc tối.

Sử dụng Glucocorticoid trong điều trị, liều lượng hằng ngày nên giảm 20 – 25%; nếu cần, khi kết thúc điều trị Glucocorticoid, ta dùng ACTH.

Những ca bệnh dùng thuốc ở cục bộ có hiệu quả, ta không nên sử dụng toàn thân.

➢ **Prednizolon (Prednisolonum)**

Đại gia súc: 100 – 300mg/con, im, iv.
0,2 – 0,5mg/kg thể trọng, im.

Tiểu gia súc: 2 – 20mg/con, im; tiếp đó: 0,5 – 1,0mg/con, po.

➢ **Dexametazon, Betametazon**

Đại gia súc: 5 – 30mg/con, im, iv;
2 – 10mg/con, tiêm động mạch.

Chó: 0,5 – 2mg/con, im, iv;
0,25 – 2mg/con, po.

Mèo: 0,25 – 0,5mg/con, im, iv;
0,1 – 1,0mg/con, po.

3.2. ACTH (Adrenocorticotrop hormon)

– *Ứng dụng:*

+ Kích thích hoạt động của thượng thận sau khi điều trị kéo dài Glucocorticoid.

+ Điều trị thay thế Glucocorticoid khi thượng thận vẫn hoạt động bình thường.

+ Dùng chẩn đoán công năng thượng thận.

Có chế phẩm Tetracosactid 1mg chứa 100UI ACTH.

– *Liều lượng:* Đại gia súc: 2 – 6mg/con, tiêm bắp.

Tiểu gia súc: 0,01 – 0,02mg/con.

3.3. Thuốc chống viêm phi Steroid (CVPS)

Là những thuốc đồng thời cùng có tác dụng chống viêm, hạ sốt, giảm đau nhưng không phải là Steroid.

Tuỳ từng loại thuốc cụ thể mà tác dụng thể hiện ưu thế một mặt nào đó. Có loại có tác dụng giảm đau nổi trội hơn; có loại tác dụng hạ sốt nổi trội hơn,... Cả 3 tác dụng này đều có cơ chế chung là ức chế Cyclooxygenase. Nghĩa là thuốc ngăn cản sự hình thành và tác dụng của các chất hoá học trong viêm (các Mediator viêm).

Có nhiều thuốc thuộc nhóm này, chia ra:

– Các thuốc là dẫn xuất acid Carboxylic:

+ Các Salicilat: Acetyl Salicilic, Metyl Salicylic.

+ Các dẫn xuất acid Acetic: Indometacin, Dichlophenac, Sulindak, Tolmetin.

+ Các dẫn xuất acid Propyonic: Naproxen, Ibuprofen, Ketoprofen, Plurbiproen, Carprofen, Tiaprofen,...

+ Các dẫn xuất acid Anthranilic (các Fenamat): Flunixin, Mefenamin, Niflumin.

– Các Piranolon: Fenylbutazon, Kebuzon, Azapropazon, Fenazon, Aminofenazon, Noraminofenazon,...

– Các Oxycam: Piroxycam, Temoxycam, Isoxycam.

– Các dẫn xuất Anilin: Acetanilid, Fenacetin, Paracetamol.

– Nhóm Pirido – Pirimidin: Rimazolium.

a) Cơ chế tác dụng

Các thuốc CVPS ngăn cản tổng hợp các Prostaglandin, các Tromboxan, thông qua ức chế có hồi phục hoặc không hồi phục men Cyclooxygenase. Trong thực tế ứng dụng, các tác dụng chính và tác dụng phụ đều được giải thích từ cơ chế này.

Như vậy, tác dụng của CVPS và chống viêm Steroid có cơ chế khác nhau.

b) Tác dụng dược lý

Ngăn cản viêm, giảm đau, giảm sốt, ngăn cản đông vón tiểu cầu (đã giải thích ở các phần khác của tài liệu này).

– Tác dụng giảm đau của Fenylbutazon nếu là một phần thì tác dụng này của Salicylat gấp đôi, Flunixin gấp 3; Metamizol – Na gấp 3 và Paracetamol gấp 2.

– Tác dụng chống viêm của Paracetamol không có; của Metamizol – Na là một phần thì Flunixin gấp 3; Fenylbutazon gấp 3 và Salicylat gấp đôi.

+ Tác dụng hạ sốt của Fenylbutazon là một phần thì Salycylat và Flunixin gấp đôi; Metanizol và Paracetamol gấp 3.

c) Dược động học

CVPS hấp thu tốt ở dạ dày. Phần lớn các thuốc được uống. Một số im hoặc iv như Flunixin; số khác có thể vừa uống hoặc vừa tiêm. Nồng độ đỉnh trong máu, po, sau vài giờ; gắn nhiều với Protein huyết tương. Hầu hết được phân huỷ ở gan. Sản phẩm phân huỷ thải qua thận. $t_{1/2}$ tuỳ thuộc vào cách cho thuốc, vào loài gia súc, thậm chí vào liều lượng thuốc sử dụng.

Ví dụ: $t_{1/2}$ của Salycylat ở ngựa là 1 – 3 giờ; bò: 0,5 giờ; lợn: 5,9 giờ; chó: 8,6 giờ; mèo: 22 – 45 giờ. $t_{1/2}$ của Phennylbutazon ở ngựa là 3,5 – 8 giờ; bò: 36 – 55 giờ; lợn: 4 giờ; chó: 2,5 – 6 giờ.

d) Tác dụng phụ

Khi dùng thuốc nhóm này kéo dài, có rất nhiều tác dụng phụ

Điều này phụ thuộc vào liều lượng thuốc, liệu trình dùng thuốc và vào việc ức chế tổng hợp Prostanoid.

Biểu hiện: tổn thương niêm mạc dạ dày – ruột, loét dạ dày; thậm chí làm ruột non không hấp thu được Protein.

Một số có thể gây ung thư. Một mặt do tác dụng kích thích và gây di căn của nó, mặt khác do nó loại trừ tác dụng bảo vệ tế bào của Prostaglandin.

Gây rối loạn công năng của thận (cân bằng Nitơ và nước ở thận), viêm kẽ thận, Protein niệu, thậm chí gây hoại tử vú thận (vùng tuỷ thận).

Nếu thận khỏe mạnh, liều lượng đúng, các tác dụng trên ở thận chỉ thoảng qua; nhưng khi thận suy, giảm lưu lượng máu qua thận thì tổn thương đến thận tăng lên, thậm chí có thể gây viêm thận cấp. Các CVPS ảnh hưởng trực tiếp lên thận, ức chế tổng hợp Prostaglandin làm thiếu Prostaglandin ở thận, ở tuần hoàn máu và kích hoạt hệ thống Renin – Angiotensin – Aldosteron.

Một số thuốc nhóm này lại làm tổn thương đến tuỷ xương, gan. Cá biệt thể hiện tác dụng làm tăng phản ứng nhạy cảm (với các chất độc của nước tiểu, với viêm mũi xuất tiết). Lý do là vì thuốc làm Leucotrien tăng lên bởi Lipoxygenase.

Do đó, khi dùng thuốc kéo dài, phải kiểm tra hàm lượng Protein huyết tương, (đây là chỉ định để phát hiện loét), công thức máu, số lượng tiểu cầu (do tác dụng đến tuỷ xương), kiểm tra đậm độ nước tiểu, Protein niệu,...

e) Ứng dụng

Giảm viêm, giảm sốt, giảm đau.

Chỉ định cụ thể cho từng loại thuốc phải nắm vững như đã so sánh ở phần tác dụng dược lý nói trên.

➢ **Acid Salicylic (Acidum Salicylicum) và các muối**

Acid Salicylic và các muối như Natrium – Salicylat; Acetyl – Salicylat, Metyl – Salicylat,... Có tác dụng rất mạnh đến niêm mạc dạ dày; nên chỉ dùng ngoài để điều trị các bệnh ở da. Nồng độ 2% hoặc thuốc mỡ 5 – 10%.

Các Salicylat ức chế có hồi phục Ciclooxygenase, đủ để có tác dụng giảm đau, sốt và viêm.

Bên cạnh tác dụng ức chế tổng hợp Prostaglandin, nó còn tác dụng ổn định màng, làm tăng hàm lượng Glucocorticoid, làm giảm hoạt tính của Hialuronidase và hệ thống bổ thể, làm giảm tổng hợp Mucopolysaccharid.

Acid Salicylic có tác dụng hạ sốt, giảm đau kém hơn Acetyl Salixylat; tác dụng giảm viêm thì tương đương.

Acetyl Salicylat tác dụng giảm đau tốt ở các cơ quan vận động (như viêm cơ, viêm khớp) còn đau ở nội tạng thì không.

Khi cơ thể không sốt, thuốc không có tác dụng, chỉ khi có sốt mới hạ sốt. Dùng kéo dài, có tác dụng ức chế gây vón tiểu cầu.

– *Dược động học*: Acetyl Salicylat hấp thu ở đường tiêu hoá, mức độ khác nhau tuỳ loài động vật. Ở loài ăn thịt, lợn, ngựa hấp thu nhanh. Ở loài nhai lại hấp thu không hoàn toàn.

Hấp thu bắt đầu từ khoang dạ dày nhưng ở ruột mới hấp thu tốt.

Phần thuốc hấp thu sẽ gắn 50 – 70% với Protein huyết tương. Liều lượng thấp có thể gắn đến 90% (nghĩa là hấp thu phụ thuộc vào nồng độ). Phân bố tương đối đều khắp trong cơ thể.

Ở gan, thuốc kết hợp với acid Glucoronic; một ít liên hợp với Glycerin. Thuốc và sản phẩm phân huỷ sẽ thải qua thận. Nước tiểu kiềm làm thải trừ nhanh. Do đó, khi ngộ độc Salicylat, cho uống Na – Bicarbonat để kiềm hoá nước tiểu. Gan và thận có bệnh, sẽ chậm biến đổi và thải trừ Salicylat, ta phải chú ý khi điều trị.

Ở mèo không có phản ứng liên hợp Glucoronic nên dễ ngộ độc.

– *Tác dụng phụ:* Đã trình bày ở phần trên. Khi quá liều sẽ ức chế hoạt động của trung tâm hô hấp và gây toan huyết.

– *Ứng dụng*: Dùng Acetyl Salicylat để giảm đau, nhưng quan trọng hơn là chống viêm cấp và mãn tính ở xương, khớp, gân, cơ. Qua đó, làm giảm đau ở các nơi này (do giảm viêm). Ở chó, ứng dụng để dự phòng nhồi máu cơ tim.

– *Liều lượng:* Trâu, bò: 5 – 100mg/kg thể trọng, po, ngày 2 lần.
Ngựa: 30 – 50mg/kg thể trọng, po, ngày 2 lần.
Chó: 10 – 20mg/kg thể trọng, po, ngày 2 lần.
Mèo: 10mg/kg thể trọng, po, 2 ngày 1 lần.

Liều thấp để giảm đau, liều cao để điều trị viêm.

➢ **Naproxen**

Tác dụng chống viêm mạnh; giảm đau, hạ sốt trung bình.

Điều trị các bệnh ở cơ quan vận động của ngựa và chó (viêm màng xương, viêm xương, viêm gân, viêm khớp, sau phẫu thuật gân).

$t_{1/2}$ ở chó dài tới 72 giờ (do chu kỳ gan – ruột).

– *Tác dụng phụ*: Rối loạn hoạt động ruột non. Không dùng cho mèo.

– *Liều lượng:* Ngựa: 10mg/kg thể trọng, po, ngày 2 lần, tối đa 14 ngày.
Chó: 5mg/kg thể trọng, po, hàng ngày, sau đó giảm liều xuống 2mg/kg thể trọng.

➢ **Flunixin**

Tác dụng chống viêm mạnh gấp 4 lần Acetyl Salicylat và Fenilbutazon.

Làm tăng tác dụng thuốc ngủ nhưng làm giảm tác dụng Antipireticum.

Rất có giá trị để giải trừ co thắt cơ.

Thuốc tác dụng chậm (sau vài giờ) nhưng tác dụng duy trì tới 24 – 36 giờ, nguyên nhân do thuốc tích lũy trong tổ chức viêm.

Ít tác dụng phụ hơn các Glucocorticoid; trừ khi dùng quá liều.

Dùng chống viêm các cơ quan vận động, giảm đau, hạ sốt. Tác dụng giảm triệu chứng đau bụng ngựa (nhưng không có hiệu quả khi bị rối ruột, lồng ruột).

Dùng dạng tiêm cho ngựa và trâu, bò. Có thể dùng cho chó. Không dùng cho mèo. Không trộn chung với các thuốc khác trong bơm tiêm vì gây tủa.

Nếu tiêm vào động mạch gây kích thích co giật, sau đó trương lực cơ suy giảm, nhược cơ.

Liều lượng: Trâu, bò: 2,2mg/kg thể trọng, im. Ngày 2 lần, tối đa 5 ngày.
Ngựa: 1,1mg/kg thể trọng, im, iv. Ngày 1 lần, tối đa 5 ngày.
Chó: 1mg/kg thể trọng, po, Sc. Ngày 1 lần, tối đa 3 ngày.

➢ **Phenylbutazon (Phenylbutazonum)**

– *Tác dụng dược lý:* Là thuốc chống viêm mạnh, hạ sốt và giảm đau yếu. Thuốc có tác dụng ức chế có hồi phục Cyclooxygenase; đồng thời còn loại trừ các gốc hoá học có Oxy hoạt động (Oxy rất cần trong tổng hợp Prostaglandin).

Ở người, nhiều nước đã không dùng Phenylbutazon trong điều trị nữa vì các tác dụng phụ của thuốc: gây rối loạn hệ thống tạo máu (suy tuỷ), gây thiếu máu, giảm bạch cầu đa nhân, dung huyết, tổn thương ruột non, loét dạ dày, xuất huyết, rối loạn cân bằng Na – nước, phù, dị ứng da,... Nhưng các phản ứng phụ này không hoặc rất ít xảy ra ở ngựa; bởi vì $t_{1/2}$ của Phenylbutazon rất ngắn so với người (ở người 72 giờ, ở ngựa là 3,5 – 8 giờ).

– *Dược động học:* Thuốc hấp thu tốt ở dạ dày, ruột. Nồng độ đỉnh trong máu đạt được sau 2 giờ. Một đặc điểm khác thường là im lại có nồng độ đỉnh sau 6 – 10 giờ (do hấp thu rất chậm ở tổ chức liên kết).

Gắn 99% với Protein huyết tương.

Phân huỷ nhiều ở gan, sản phẩm chuyển hoá là Oxyphenbutazon cũng có tác dụng chống viêm. $t_{1/2}$ ở người kéo dài nhiều ngày nhưng ở ngựa và chó chỉ vài giờ. Thải trừ qua thận.

Dược lực của thuốc phụ thuộc vào liều lượng. Ở mèo, phân huỷ thuốc chậm hơn ngựa và chó nên dễ nhiễm độc hơn. Phenylbutazon làm tăng thải trừ acid Uric.

– *Chỉ định điều trị:* Trước hết dùng điều trị các chứng viêm cấp và mãn ở cơ, xương, khớp, gân, giảm đau và các bệnh lý khác ở cơ quan vận động. Thuốc làm giảm (ngừng) các triệu chứng, từ đó có hiệu quả khỏi bệnh.

– *Chống chỉ định:* Không dùng khi có bệnh về tim, gan, thận, khi bị loét dạ dày.

– *Liều lượng:*

Ngựa: 2 – 4mg/kg thể trọng, iv chậm mỗi ngày. Không quá 5 ngày.
4,4mg/kg thể trọng, po, 2 lần trong ngày thứ nhất; sau đó 2 – 4mg/kg thể trọng, po, ngày 1 lần, không quá 4 ngày.

Chó: 10 – 20mg/kg thể trọng. Chia 3 lần trong ngày thứ nhất; sau đó giảm dần liều lượng.

➢ **Paracetamol**

Từ các dẫn xuất Anilin, Acetanilid là chất được sử dụng sớm và nhiều nhất trong thú y trước đây. Nhưng nó gây Methaemoglobin. Tiếp đó, Phenacetin là thuốc hạ sốt tốt, lại có tác dụng gây ngủ nên được dùng phối hợp trong các thuốc ngủ. Tuy nhiên thuốc vẫn gây Methaemoglobin, gây độc cho thận, do đó nhiều nước cũng loại ra khỏi thuốc dùng để điều trị.

Paracetamol có tác dụng hạ sốt, giảm đau tốt; nhưng không có tác dụng chống viêm. So với các dẫn xuất Anilin khác, Paracetamol không hoặc chỉ có tác dụng rất

ít ức chế hoạt lực của Cyclooxygenas ở ngoại biên; nhưng trong não lại ức chế rõ rệt sự tổng hợp Prostaglandin.

Như vậy, tác dụng dược lý của Paracetamol được coi là thuốc hạ sốt, giảm đau nhưng không có tác dụng chống viêm. Thuốc chỉ có tác dụng chữa triệu chứng trong viêm (hạ sốt, giảm đau), góp phần thuyên giảm viêm. Lợi ích hơn so với các Salicilat là không gây kích ứng dạ dày.

Liều cao, Paracetamol gây hoại tử gan, hoại tử các ống thận. Đó là do sản phẩm Oxy hoá của thuốc tác động lên N – Acetyl – Benzonyl ở gan và lên nhóm SH – của Glutation trong thận.

Nếu số lượng sản phẩm phân huỷ của Paracetamol nhiều, ngoài tác dụng lên N – Acetyl – Benzonyl, nó còn phản ứng với nhóm SH – của các Protein – gan khác, làm chết tế bào gan.

Vì vậy, các hợp chất chứa nhóm SH – sẽ có lợi cho quá trình ngộ độc Paracetamol (*ví dụ:* Acetyl – Cystein). Ở mèo phản ứng này khá mạnh so với các động vật khác.

Tác dụng phụ của Paracetamol còn phải kể đến hiện tượng Methaemoglobin. Trường hợp cá thể mẫn cảm với thuốc sẽ có mề đay ở da, phù niêm mạc, chán ăn. Phần thuốc chưa phân huỷ và các sản phẩm phân huỷ của thuốc sẽ được thải trừ qua thận.

Liều lượng hạ sốt, giảm đau ở chó 20 – 30mg/kg thể trọng. Ngày 3 – 4 lần.

➢ **Fenazon (Antipirin, Azophen) – Amidophenazon – Metamizol – Natrium**

Là những thuốc có tác dụng hạ sốt do ức chế có hồi phục Cyclooxygenase. Các cơ chế khác chưa hoàn toàn sáng tỏ. Dùng hạ sốt, góp phần chữa triệu chứng của viêm. Không có tác dụng chống viêm.

3.4. Các thuốc kháng Histamin (Antihistamin)

– Có những chất không tác dụng lên Histamin mà tác dụng lên các Receptor khác rồi từ đó đưa đến đáp ứng dược lý học chống Histamin. *Ví dụ:* Adrenalin. Những chất này đối kháng sinh lý (đối kháng chức phận) với Histamin.

– Có những chất ức chế sự gắn vào Receptor Histamin H_1 hoặc (và) H_2, từ đó ức chế giải phóng Histamin.

Ví dụ: Cromoglicat và Glucocorticoid ức chế phản ứng kháng nguyên – kháng thể, nên ức chế sự giải phóng Histamin. Khi bị phản ứng dị ứng, khi bị truỵ tim mạch, Adrenalin là thuốc có tác dụng tốt nhất để chống lại sự giải phóng ồ ạt Histamin; đồng thời ngăn cản được các hậu quả do phần Histamin đã được giải phóng trong máu gây nên, cứu con vật khỏi nguy cơ tử vong. Bởi vì:

Adrenalin thể hiện trên α – Adrenoceptor làm co mạch, trên β – Adrenoceptor, làm dãn phế quản, nên ngăn chặn tác dụng nguy hiểm dẫn đến cái chết bởi Histamin.

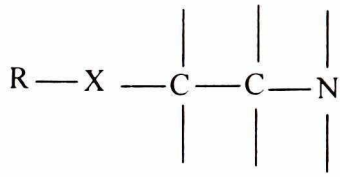
Các thuốc kháng Histamin là những chất gắn với Receptor H_1 và H_2 của tế bào. Do đó ức chế toàn bộ tác dụng gây ra do Histamin.

Chia ra 2 nhóm: Thuốc ức chế Receptor H_1 và thuốc ức chế Receptor H_2.

3.4.1. Thuốc ức chế Receptor – H_1

Các Antihistamin là những chất kiềm yếu. Có cấu trúc hoá học cơ bản giống Histamin bởi nhóm Etyl – Amin. Nhưng khác với Histamin là: không phải 1 hoặc 2 mà là rất nhiều vòng thơm, gắn vào nhóm Etyl – Amin.

Công thức tổng quát:



Trong đó X có thể là Nitrogen (Etylen – Diamin), Oxy (Etanol Amin) hoặc Carbon (Alkil Amin).

R có thể là 2 hoặc nhiều nhóm vòng.

Các Antihistamin gồm có:

– Các Etylen – Diamin: Antazolin, Chloropyramin (Suprastin), Tripelenamin (Dehistin).

– Các Etanol – Amin: Diphenhydramin (Histacalm), Dimenhydrinat (Daedalon), Clemastin (Tavegyl).

– Các Alkilamin: Chlorpheniramin, Pheniramin, Terfenadin.

– Các Phenothiazin: Prometazin.

– Các dẫn xuất Piperazin: Cyclizin, Chlorcyclizin, Hydroxyzin.

– Các dẫn xuất khác: Peritol, Dimetinden, Setastinum (Loderix) Thenalidin, Terfenadin, Ketotifen.

➢ **Tripelennamin (Dehistin)**

Là muối Chlorhydrat dễ tan trong nước. Hơi mẫn cảm với ánh sáng. Nghiên cứu về dược động học còn ít vì tác dụng của nó duy trì tương đối ngắn. Là chế phẩm dùng dự phòng và điều trị phản ứng quá mẫn. Thuốc gây dễ ngủ.

Tiêm tĩnh mạch ngựa, sau vài phút có biểu hiện rung cơ, vã mồ hôi nên không dùng iv.

Liều lượng: Ngựa, bò: 0,5mg/kg thể trọng, im, ngày 3 lần (tối đa 240mg/con).
Chó, mèo: 0,5 – 1mg/kg thể trọng, im, ngày 2 – 3 lần;
1 – 1,5mg/kg thể trọng, po, ngày 3 lần.

➢ **Chlorpheniramin**

Kháng Histamin mạnh hơn Diphenyhydramin, nhưng tác dụng gây ngủ kém hơn. Thời gian tác dụng ngắn, do đó phải sử dụng loại dung môi có tác dụng kéo dài để ứng dụng trong thực tế.

Liều lượng: Chó: 0,4 – 2mg/kg thể trọng, po, ngày 2 lần.

➢ **Diphenhydramin**

Là thuốc kháng Histamin có tác dụng tương đối nhanh, kéo dài và mạnh.

Tác dụng gây ngủ rõ. Có tác dụng tê cục bộ.

Tác dụng kiểu Atropin, thích hợp để điều trị co thắt đường hô hấp trên.

Liều lượng: Ngựa, bò: 0,25 – 0,5mg/kg thể trọng, im.
Chó, mèo: 1 – 2mg/kg thể trọng, po, ngày 2 lần.

➢ **Prometazin**

Tác dụng trung gian giữa Chlorpheniramin và Diphenhydramin.

Tác dụng suy giảm thần kinh rất rõ (Depressio).

– *Tác dụng phụ:* Gây ngủ, chán ăn, rối loạn hoạt động tiêu hoá, con vật tăng mẫn cảm với ánh sáng.

– *Liều lượng:* Ngựa, bò: 1,5 – 2mg/kg thể trọng, im, ngày 1 lần.
Chó, mèo: 0,5 – 1mg/kg thể trọng, po, ngày 2 – 3 lần.

3.4.2. Thuốc ức chế Receptor H_2

Các chất ức chế Receptor H_2 là những chất ưa nước, phân cực.

Nói chung ít có giá trị trong lâm sàng thú y.

3.5. Thuốc chống viêm sử dụng cục bộ

Trong nhóm này có các thuốc là Glucocorticoid, thuốc CVPS và thuốc kháng Histamin (đã được đề cập ở trên) với tác dụng toàn thân. Có thể sử dụng chúng trong các dạng bào chế thích hợp để chống viêm cục bộ.

Bên cạnh đó, còn có các thuốc chỉ sử dụng cục bộ ở nơi viêm – da và niêm mạc.

Dưới đây là danh mục các thuốc chống viêm cục bộ

– Các Glucocorticoid: Hydrocortizon, Prednizolon, Triamcinolon, Alchlometazon, Flumetazon, Budenosid, Halometazon, Betametazon, Chlobetazon, Flucinolon.

– Các thuốc chống viêm phi Steroid (CVPS): Phenylbutazon, Dichlorfenax.

– Các thuốc kháng Histamin: Dimetinden, Tenalidin.

– Các thuốc hút dịch (hấp phụ): than hoạt tính, hoạt thạch (talcum), cao lanh,...

Các thuốc này phải có kích thước nhỏ, mịn (0,1 – 0,3mm), có thể hấp phụ một lượng dịch gấp 4 lần khối lượng của thuốc; như vậy sẽ loại thải được các chất ở ổ viêm, góp phần làm giảm phù, giảm đau và giảm viêm. Ứng dụng trong các ổ loét thẩm xuất (chảy nhiều nước vàng như cách nói dân gian), các vết thương nhiễm trùng, điều trị bỏng.

– Các cao dán, thuốc đắp:

Gồm các chất phân tử lượng lớn, gặp nước (trong dịch viêm) sẽ tan ra, phủ lên mặt niêm mạc hoặc da nơi có ổ viêm. Thuốc sẽ loại trừ các kích thích bệnh lý gây tác động đến các tế bào ở tổ chức sâu bên dưới.

Các dược liệu đông y, các dẫn xuất Cellulose tổng hợp là những chất được sử dụng trong nhóm này

Có thể bào chế ở dạng cao dán (đông y), Pommad, hoặc dung dịch treo chứa các hạt nhỏ thuốc, không hoà tan (nhờ kỹ thuật công nghệ bào chế dược khoa).

– Thuốc bôi da dạng dầu:

Thuốc có tác dụng bảo vệ da khỏi bị khô. Các hoạt chất chứa trong thuốc phát huy tác dụng chống viêm.

Dầu thực vật, mỡ động vật (Lanolin), các Carburhydro (Paraphin, Vaselin,...) được sử dụng trong dạng thuốc này.

– Thuốc săn, se:

Các chất chát thực vật (Tanin) các muối Bismuth, muối nhôm, muối kẽm,... làm tủa Protein trên bề mặt vết thương, niêm mạc, tạo nên một lớp bảo vệ mỏng ở đó. Chất lượng và độ dày của lớp bảo vệ này phụ thuộc vào đặc điểm hoá học và nồng độ của thuốc.

Bề mặt niêm mạc viêm hoặc bề mặt da sẽ được giữ khô bởi lớp bảo vệ; còn lớp sâu phía dưới, với tác dụng của các sợi Collagen sẽ làm giảm khả năng gắn giữ nước, giảm ngoại thấm, giảm viêm và giảm đau.

Các thuốc chống viêm cục bộ có tác dụng tốt trong quá trình viêm mãn tính. Với viêm cấp tính, ta sử dụng để làm thúc đẩy nhanh hơn quá trình viêm (*ví dụ:* làm mụn nhọt, áp xe chóng chín).

Chương 8
CÁC THUỐC TÁC DỤNG LÊN HOẠT ĐỘNG CỦA HỆ MIỄN DỊCH

1. MỘT SỐ KHÁI NIỆM CƠ BẢN

Hệ thống miễn dịch có vai trò cực kỳ quan trọng trong bảo vệ vật nuôi chống lại các mầm bệnh, đặc biệt là bệnh truyền nhiễm.

Hoạt động của hệ thống miễn dịch rất đa dạng và rất phức tạp.

– Người ta phân chia quá trình đáp ứng miễn dịch làm 3 pha:

+ Pha 1: Pha nhận biết kháng nguyên. Các đại thực bào (Macrophag) có các Receptor nhận biết kháng nguyên. Các tế bào Limpho B và T tham gia trong pha này. Thực hiện ở ngoài tổ chức lâm ba.

+ Pha 2: Pha trung tâm. Thực hiện trong các tổ chức lâm ba. Đặc điểm của pha này là các tế bào đặc hiệu với kháng nguyên được kích hoạt (đảm bảo tính đặc hiệu của đáp ứng miễn dịch). Quá trình này chỉ lan toả đến các tế bào đặc hiệu mà chưa tác động lên kháng nguyên.

+ Pha 3: Pha hiệu lực. Các kháng thể được tạo thành (đáp ứng miễn dịch dịch thể hoặc miễn dịch tế bào). Các kháng nguyên bị tiêu diệt hoặc bị bài xuất.

– Các chất có ảnh hưởng đến hoạt động của hệ thống miễn dịch (tích cực hoặc tiêu cực) được gọi là các tác nhân điều hoà miễn dịch (Imunmodulator). Chia ra:

+ Các chất kích thích miễn dịch (tích cực).

+ Các chất ức chế miễn dịch (tiêu cực).

– Các chất (thuốc) kích thích hoặc ức chế hệ thống miễn dịch đều có thể đặc hiệu (với 1 hoặc một số kháng nguyên nhất định) hoặc không đặc hiệu (với mọi loại kháng nguyên).

– Các chất (thuốc) điều hoà miễn dịch tác động đến các pha đáp ứng miễn dịch, theo các phương thức khác nhau:

+ Các chất bổ trợ (Adjuvans) có vai trò quyết định trong pha nhận biết kháng nguyên.

+ Các chất khác như CSF (Colonia – Stimulalo – Factor), INF (Interferon), Levamisol,... Tác động lên pha 2, pha trung tâm. Các Globulin miễn dịch tác động lên pha 3 – pha hiệu lực.

– Miễn dịch học điều trị (Immunterapia) là việc sử dụng các chất có nguồn gốc sinh học hoặc phi sinh học để tác động lên hệ thống miễn dịch nhằm chữa khỏi một bệnh nào đó.

Các chất có nguồn gốc sinh học như Globulin miễn dịch, các Citokin,... được tách chiết từ các tổ chức sống hoặc được sản xuất bằng công nghệ gen. Các chất có nguồn gốc phi sinh học là những chất hoá học, không tham gia trực tiếp mà là gián tiếp trong đáp ứng miễn dịch.

2. NHỮNG ĐỊNH HƯỚNG CƠ BẢN CỦA MIỄN DỊCH ĐIỀU TRỊ

– Thay thế cho hoạt động đang khiếm khuyết của hệ thống miễn dịch (Immunrekonstitutsio).

– Bổ sung các chất miễn dịch được cơ thể sản xuất nhưng không đầy đủ (Immunsubstitucio).

– Kích thích hoạt động miễn dịch đang bình thường hoặc đã bị suy giảm (Immunstimulacio).

– Ức chế hoạt động miễn dịch đang bình thường hoặc đã tăng do bệnh lý (Immunsubpressio).

– Tiêu diệt có chọn lọc các tế bào bệnh (chủ yếu là các tế bào ung thư) hoặc hạn chế các tác hại của chúng (miễn dịch điều trị có mục đích).

Trong lâm sàng thú y. Trước hết và quan trọng hơn cả, là ứng dụng các phương pháp miễn dịch điều trị theo định hướng *kích thích hoạt động miễn dịch đang bình thường hoặc đã suy giảm*, cụ thể:

+ Tăng cường hoạt động miễn dịch còn chưa đầy đủ ở gia súc, gia cầm.

+ Nâng cao đáp ứng miễn đã bị suy giảm ở động vật trưởng thành.

+ Tạo sự miễn dịch đồng nhất cho cả đàn đông gia súc, gia cầm; trong đó có những cá thể đã bị suy giảm miễn dịch.

+ Do điều trị không đúng đắn (*Ví dụ:* sử dụng quá dư thừa các Corticosteroid) đã dẫn đến những khuyết tật miễn dịch nặng nề.

+ Làm tăng khả năng tự vệ chống ung thư.

3. MỘT SỐ ỨNG DỤNG CỤ THỂ

3.1. Các chất kích thích đáp ứng miễn dịch

3.1.1 Các chất kích thích miễn dịch nguồn gốc tự nhiên (từ động vật)

➢ **Interferon (INF)**

Là những Glycoprotein được sản xuất bởi các tế bào mang nhiễm virus, dùng để chống lại virus. Chia 3 nhóm:

– α – INF: do các bạch cầu mang nhiễm virus và các đại thực bào (Macrophag) sản xuất ra. Còn gọi là Interferon bạch cầu.

– β – INF: do các bạc cầu Lympho – T đã được "hoạt hoá" bởi tác dụng gây khối u (Oncogen) sản xuất ra.

– γ – INF: Do các Fibroblas tiết ra khi có virus xâm nhập vào tế bào. Còn gọi là Interferon Fibroblas.

Các Interferon ức chế sự sinh sản của virus. Nó gắn với các INF – Receptor có trên bề mặt tế bào và làm khởi động tổng hợp các Protein chống virus.

Bên cạnh đó, nó cũng có tác dụng chống ung thư: một mặt INF ức chế sự hiện diện của các Oncogen; mặt khác nó ức chế có hồi phục sinh tổng hợp các acid Nucleic và Protein.

Do giá thành cao, do một số tác dụng phụ như: sốt, bỏ ăn,... nên trong thú y chỉ mới ứng dụng thử nghiệm điều trị cho bê bị nhiễm IBR – virus và cho ngựa bị bệnh đường hô hấp do virus.

Chưa có ứng dụng rộng rãi.

➢ **Interleukin (IL)**

IL – 1 (yếu tố kích hoạt của Lymphocyte) do các đại thực bào sản xuất ra có các tác dụng không đặc hiệu, kích thích sản xuất IL – 2 trong các tế bào của Thymus (tế bào Th).

IL – 2 kích hoạt sự tăng sinh nhanh (Proliferacio) các tế bào T và B đến một mức độ cần thiết.

Bằng kỹ thuật tái tổ hợp gen đã được sản xuất được IL – 2 dùng điều trị ung thư thực nghiệm. Kết quả chưa thật khả quan.

➢ **Thymosin**

Là các hormon Thymus. Thymosin được tổng hợp bởi các tế bào biểu mô của tuyến Thymus, là một hormon Protein. Nó cần thiết cho sự hình thành các Lympho – T, kích thích giải phóng IL – 2.

Đã thử nghiệm thành công trong lâm sàng thú y.

➢ **Transfer Factor (TF)**

Là chất do các Lymphocyte sản sinh. Phân tử nhỏ, có tác dụng miễn dịch bổ trợ (Immunadjuvans).

3.1.2. Các chất kích thích miễn dịch nguồn gốc vi sinh vật

Từ rất nhiều loại vi khuẩn đã tách chiết được các chất bổ trợ và kích thích miễn dịch.

Trong số đó, quan trọng nhất là tổ hợp chất chiết từ thành tế bào vi khuẩn BCG (Lao).

Nó có tác dụng kích thích miễn dịch thông qua tác dụng kích hoạt các tế bào T và B. Được ứng dụng trong sản xuất vaccin BCG; nhưng không có tác dụng chống ung thư.

Muramildipeptid được chiết ra từ thành vi khuẩn *Mycobacterium* cũng là một tổ hợp chất có tác dụng kích thích miễn dịch.

3.1.3. Các chất (thuốc) kích thích miễn dịch nguồn gốc tổng hợp

➢ **Levamisol (Decaris)**

Là thuốc chống ký sinh trùng. Lần đầu tiên, năm 1971, có báo cáo về tác dụng kích thích miễn dịch của Levamisol.

– *Cơ chế tác dụng:* Thuốc tác dụng lên nhiều pha của quá trình đáp ứng miễn dịch. Tăng nhanh phân huỷ AMP_v; đồng thời làm chậm sự bất hoạt của GMP_v. Từ đó làm thay đổi tỷ lệ GMP_v/AMP_v. Đây là cơ sở của cơ chế tác dụng của Levamisol.

Levamisol thúc đẩy sự tăng nhanh của: số lượng Lymphocyte, tổng hợp Lymphokin, sản xuất kháng thể, thực bào, số lượng các đại thực bào (Macrophage), Kmotasis và làm tăng hoạt động "tiêu diệt" trên màng (phía ngoài của màng) các bạch cầu hạt.

Levamisol có tác dụng định vị công năng của các tế bào có thẩm quyền miễn dịch, hỗ trợ sự biệt hoá các tế bào T; đồng thời ở liều điều trị vẫn có tác dụng (ít) đến hoạt động của hệ thống miễn dịch bình thường (khỏe mạnh).

– *Động học:* Levamisol có thể dùng cho uống hoặc tiêm. Hấp thu nhanh ở đường tiêu hoá, đạt nồng độ đỉnh trong máu sau cho thuốc 1 – 2 giờ (tuỳ loài vật). Phân huỷ ở gan.

Chất chuyển hoá ở gan và phần thuốc chưa phân huỷ, thải trừ qua thận.

Dùng thuốc quá liều gây cường phó giao cảm; làm nặng nề hơn trạng thái bệnh lý do ưu năng tế bào T.

– *Ứng dụng:* Dùng trong điều trị suy giảm miễn dịch (với các dấu hiệu đã đề cập ở trên), bệnh truyền nhiễm mãn tính, cũng có chỉ định trong điều trị ung thư. Có tác dụng trong bệnh truyền nhiễm do virus mà hệ miễn dịch đã bị suy giảm, "tổn thương". *Ví dụ:* tiêu chảy do virus ở bê, nghé.

– *Liều lượng:* Liều lượng cho các loài: 2 – 15mg/kg thể trọng/ngày, po hoặc im.

Còn một số thuốc tổng hợp, kích thích hệ miễn dịch, như Isoprinosin, Cimetidin, Imexon, Azimexon,...

Chưa được nghiên cứu đầy đủ trong lâm sàng thú y.

3.2. Các chất ức chế miễn dịch

3.2.1. Các chất có nguồn gốc động vật (tự nhiên): các Cortisteroid và các kháng thể chống Lymphocyt

Các kháng thể này không ảnh hưởng gì đến miễn dịch dịch thể mà có tác dụng tiêu diệt và (hoặc) ngăn cản các tế bào T đi vào dòng tuần hoàn. Dùng trong việc chống loại thải các tổ chức ghép. Song, hiệu quả vẫn chưa được nhất trí cao.

3.2.2. Các chất ức chế miễn dịch nguồn gốc vi sinh vật

➢ **Cyclosporin – A**

Là một Peptid vòng có 11 acid Amin, được sản xuất từ một số loài nấm.

Tác dụng ức chế sản xuất IL – 2 trong các tế bào T (Helper T) làm "độc hại" quá trình thành thục của tế bào T. Không ảnh hưởng đến hoạt động của tế bào B.

Ở chó, khi cho uống Cyclosporine A, sinh khả dụng đạt 30%. Gắn nhiều với Protein huyết tương, đại bộ phận được phân huỷ.

Tiêm tĩnh mạch chậm (chó) gây truỵ tim mạch; tiêm bắp gây viêm cơ (Myositis).

– *Ứng dụng:* Điều trị một số bệnh tự miễn dịch (Autoimmun) như: Pemphigus, viêm màng mạch (Uveitis), viêm não dị ứng, mất trương lực cơ (Myasthenia).

– *Liều lượng:* Ngày dùng 20mg/kg thể trọng, po.

3.2.3. Các thuốc ức chế miễn dịch nguồn gốc tổng hợp

➢ **Glucocorticoid**

Trong thú y rất hay dùng các Glucocorticoid tổng hợp làm thuốc ức chế miễn dịch. Tác dụng lên cả miễn dịch dịch thể, cả miễn dịch tế bào. Mẫn cảm đặc biệt với Lymphoid.

Liều cao, một lần, làm giảm đáp ứng miễn dịch (khởi đầu); khi dùng kéo dài, đáp ứng miễn dịch đã hình thành, không bị ảnh hưởng nữa (trạng thái lỳ).

Trong thú y sử dụng điều trị các bệnh tự miễn dịch (Autoimmun).

➢ **Cytostaticum**

Là các chất có tác dụng ức chế miễn dịch sử dụng để điều trị ung thư.

➢ **Azathioprin**

Là thuốc được sử dụng theo mục đích này.

Cho uống, hấp thu nhanh. Trong cơ thể, đại bộ phận sẽ chuyển thành 6 – Mercaptopurin.

– *Tác dụng phụ:* Ức chế hoạt động của tuỷ xương. Trong thực tế lâm sàng có thể thấy: giảm bạch cầu (Leucopenia), thiếu máu (Anemia), giảm tiểu cầu (Thrombocytopenia).

Gây tổn thương dạ dày – ruột.

Trên chó dùng điều trị các bệnh tự miễn dịch. Các nghiên cứu mới nhất cho biết dùng điều trị sơ gan (Cirrhosis)

– *Liều lượng:* Chó: 2,2mg/kg thể trọng/ngày, po.

Chương 9
HORMON TRONG ĐIỀU TRỊ THÚ Y

1. KHÁI QUÁT CHUNG

Hormon và những chất có tác dụng kiểu hormon được tiết ra bởi những tế bào đặc biệt, rồi tác động trên những Receptor tương thích đặc biệt. Như vậy, ngoài các hormon kinh điển ta đã biết, các chất như Erythropoetin; 1,25 – Dihydroxy – Kolecanxipheron, Prostaglandin, Dopamin, Serotonin,... cũng được coi là hormon (theo quan điểm hiện đại).

Các hormon được điều khiển và phối hợp bởi hệ thần kinh; trong các hoạt động của cơ quan, tổ chức mà hormon thể hiện tác dụng. Một số hormon chỉ thể hiện vài ba chức năng (*ví dụ:* Oxytocin), số khác lại ảnh hưởng rất nhiều hoạt động sống (*Ví dụ:* các hormon sinh trưởng).

Tác dụng của hormon có thể là tác dụng trực tiếp, như Insulin; có thể là gián tiếp khi nó kích thích và giải phóng các hormon khác, như Corticotropin.

2. PHÂN LOẠI HORMON

– Căn cứ vào cấu trúc hoá học, chia làm 3 nhóm:

+ Các hormon là các Amin, Peptid, Glycoprotein (*Ví dụ:* hormon của Hpothalamus, của tuyến yên, Canxitonin, Insulin,...).

+ Các hormon có cấu trúc Steroid (*ví dụ:* các hormon vỏ thượng thận, hormon sinh dục,...).

+ Các dẫn chất của acid béo chưa bão hoà (*ví dụ:* Prostaglandin).

Hormon chỉ có tác dụng khi nó gắn vào các Receptor tương thích ở những tế bào tương thích. Ta gọi chung là Receptorhormon.

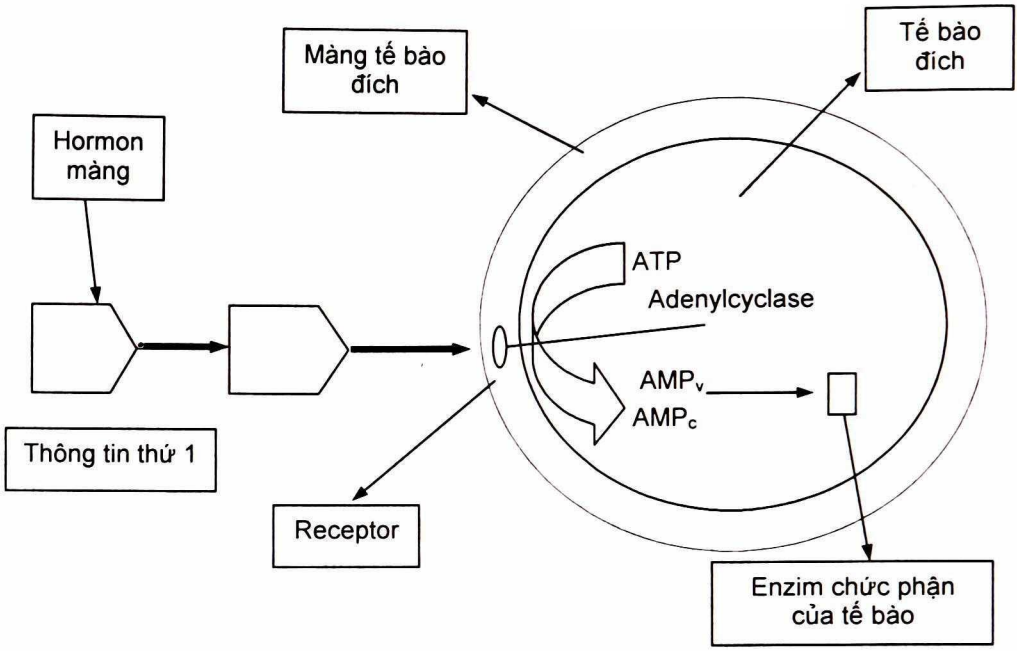
Các Receptorhormon có thể nằm trên bề mặt màng tế bào như Receptor hormon Peptid; có thể nằm trong bào tương như Receptor hormon Steroid; hoặc định vị trong vùng Cromatin của nhân tế bào như các Receptor của hormon giáp trạng.

– Dựa vào cơ sở định vị tác dụng của hormon ở tế bào đích, chia hormon làm hai nhóm lớn:

+ Các hormon tác động ở màng: Hormon gắn với Receptor trên bề mặt màng tế bào, có thể tăng hoặc giảm sự hoạt hoá Adenylcyclase trong màng tế bào; từ đó làm thay đổi nồng độ AMP_v.

AMP_c là thông tin thứ hai, hoạt hoá các enzim chức phận của tế bào, dẫn đến kết quả sinh học cuối cùng của hormon.

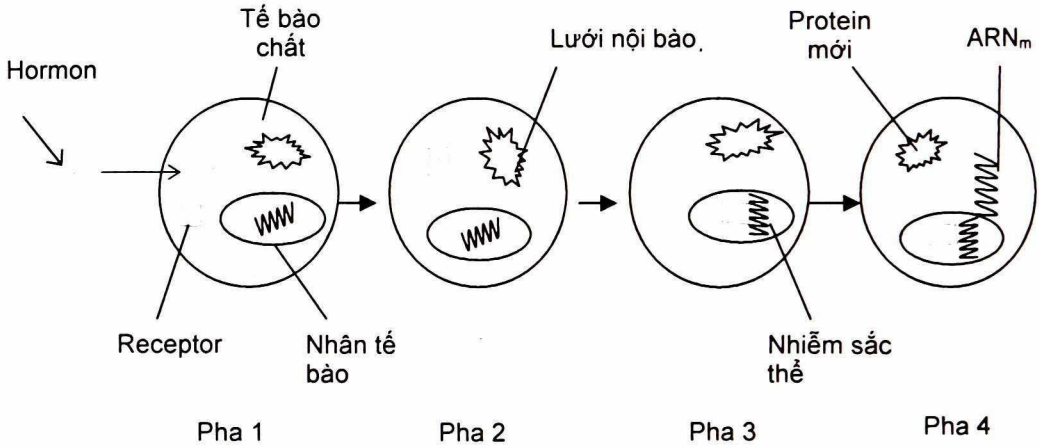
Các Hormon Peptid và Hormon Protein thể hiện tác dụng trên màng tế bào. Đặc điểm của chúng là: tác dụng hình thành nhanh, nhưng cũng mau hết (vì nồng độ hormon giảm nhanh).



Hình 9.1. Mô hình tác dụng của hormon diễn ra trên màng tế bào đích

+ Các hormon kích hoạt gen.

Các hormon loại này, xuyên qua màng tế bào (pha 1), vào gắn với Receptor đặc hiệu (pha 2). Phức hợp Hormon – Receptor đi vào nhân tế bào (pha 3). Ở đó, nhờ quá trình sao chép gen, nó khởi động sự tổng hợp ARN_m, từ đó tổng hợp Protein mới, tương thích với tác dụng của hormon.



Hình 9.2. Mô hình tác dụng của hormon trên sự kích hoạt gen tế bào đích

Phương thức tác dụng này là của các Hormon Steroid, Calcitriol. Còn các hormon tuyến giáp lại khác, trong bào tương, nó không tạo thành phức hợp Hormon – Receptor mà đi thẳng vào nhân tế bào.

Đặc điểm của các hormon kích hoạt gen là: tác dụng xảy ra chậm (cần thời gian để tạo ra Protein mới). Khi đã có tác dụng, sẽ duy trì kéo dài. Tác dụng điều

trị hoặc tác dụng độc (cho dù đã loại bỏ thuốc rồi) vẫn còn duy trì và chỉ mất đi một cách chậm chạp. Giữa tác dụng của hormon và nồng độ của hormon trong huyết tương không đồng biến với nhau.

Các hormon có vai trò quan trọng trong cơ thể. Nhưng để sản xuất và giải phóng nó lại chịu sự điều hoà của các yếu tố khác như: thể dịch, thần kinh, di truyền,...

3. PHƯƠNG THỨC CHỈ ĐẠO CHUNG VỀ ỨNG DỤNG CỦA HORMON TRONG THÚ Y

Khi cơ thể sản xuất không đủ một loại hormon nào đó ta phải sử dụng liều hormon sinh lý để đạt nồng độ bình thường cho cơ thể (*Ví dụ:* thuốc Insulin trong bệnh đái tháo đường). Ta gọi đây là điều trị thay thế (Substutio Terapia).

Cũng dùng một số hormon để điều trị trong một số trường hợp đặc biệt như: kích thích rụng trứng, kích đẻ, giảm viêm,... Đây là tác dụng đặc hiệu của hormon. Khi này, bao giờ cũng phải dùng liều cao hơn liều sinh lý.

Đặc biệt cần nhớ: liều lượng hormon có vai trò quyết định đến hiệu quả điều trị. *Ví dụ:* Progesteron với liều 10mg ở bò sữa, có tác dụng kích thích rụng trứng; nhưng nếu liều cao hơn, tác dụng sẽ ngược lại (không rụng trứng). Tương tự như thế, với Oestrogen liều nhỏ, kích thích tiết sữa ở bò; nhưng liều cao tác dụng ngược lại: ức chế.

Kinh nghiệm cho thấy: Các hormon tác dụng ngắn dùng một lần liều cao, cơ thể dung nạp tốt. Nhưng dùng sai, quá liều, làm tăng tác dụng phụ có hại.

Một số hormon có cấu trúc hoá học tương tự nhau, chất này có thể làm ảnh hưởng đến tác dụng của chất kia và có thể gây nên các tác dụng phụ nguy hiểm. *Ví dụ:* Glucocorticoid và Mineralocorticoid; Oxytocin và Vasopressin.

Sự bắt đầu và sự duy trì trị liệu hormon luôn luôn phụ thuộc vào loại chế phẩm và vào phương thức sử dụng.

Hầu hết các hormon tự nhiên có tác dụng ngắn. *Ví dụ:* thời gian bán huỷ của Corticotropin, Progesterol chỉ có vài phút. Các hormon tổng hợp, cấu trúc có thay đổi đôi chút, tác dụng sẽ được kéo dài. *Ví dụ:* các hormon bán tổng hợp Progestorgen; hoặc tổng hợp hoàn toàn như Insulin.

Các hormon có thể tiêm tĩnh mạch, tác dụng sẽ rất nhanh, các hormon tiêm bắp hoặc tiêm dưới da; đặc biệt là các chế phẩm cấy dưới da, tác dụng chậm, kéo dài.

Các hormon có thể hiệp đồng với nhau như Folliculusstimulals và Luteinizals; cũng có thể đối kháng nhau. *Ví dụ:* Bromocriptin ức chế giải phóng Prolactin.

Các hormon tổng hợp cũng có hiệp đồng và đối lập như hormon tự nhiên.

4. MỘT SỐ HORMON QUAN TRỌNG TRONG LÂM SÀNG THÚ Y

Dựa vào nơi sản xuất và giải phóng ra hormon ta có:

– Các hormon vùng dưới đồi thị.
– Các hormon tuyến yên.
– Các hormon giáp trạng và phó giáp trạng.
– Các hormon tuyến tuỵ.
– Các hormon sinh dục.
– Các hormon Steroid của vỏ thượng thận.

Do hoàn cảnh kinh tế, xã hội, việc sử dụng hormon trong lâm sàng thú y ở các nước có vai trò quan trọng và ý nghĩa thực tế khác nhau.

Ví dụ: Các nước phát triển, sử dụng nhiều Insulin để điều trị bệnh đái tháo đường cho chó, mèo.

Các nước đang phát triển (như Việt Nam hiện tại) lại quan tâm nhiều hơn đến hormon sinh sản, sinh trưởng,...

Trong tài liệu này, chỉ dừng giới thiệu một số hormon quan trọng hiện nay ở Việt Nam.

4.1. Các hormon Tiroid và các chế phẩm đối kháng Tiroid

Từ tuyến giáp có hai nhóm hormon khác nhau:

– Các hormon Tiroid: Tiroxyn (T_4) và Trijodtironin (T_3).

– Calcitonin (Thyrocalcitonin).

4.1.1 Các hormon Tiroid

a) Vai trò sinh lý

Các hormon Tiroid thuộc nhóm kích hoạt gen, trong tế bào. Có vai trò quan trọng trong sinh trưởng và phát triển; đặc biệt trong việc hình thành các tổ chức thần kinh, cơ bắp, sinh sản,... làm tăng quá trình trao đổi chất, kích thích quá trình Oxy hoá. Thúc đẩy tổng hợp các acid mật từ Cholesterol nên làm giảm mức Cholesterin trong máu. Làm tăng tác dụng tiêu mỡ (Lipolysis) của một số hormon (như các Catecholamin); do đó nâng cao hàm lượng các acid béo tự do và đường huyết.

Do tác dụng của các hormon này, nhịp tim nhanh, tăng mẫn cảm với Catecholamin.

Tham gia điều hoà thân nhiệt của động vật hằng nhiệt.

b) Sự phân huỷ và thải trừ

Phân huỷ ở gan. Sau khi liên hợp với acid Glucoronic và Sulfonic sẽ được thải trừ qua mật và tham gia chu trình gan – ruột.

$t_{1/2}$ của Tiroxyn rất dài, tới 6 – 7 ngày; của Trijodtironin ngắn hơn, có 2 ngày.

c) Rối loạn chức năng

Ở gia súc ít xảy ra cường giáp (Hyperthyreoidis); nhưng thiểu năng tuyến giáp lại hay gặp.

Nguyên nhân do thiếu Iod hoặc do hoạt động của tuyến giáp suy giảm. Bệnh thiểu năng tuyến giáp hay gặp ở chó, ở các loài gia súc già, ở các loài có thể hình lớn.

Con vật chán ăn, mệt mỏi, chịu lạnh kém, rụng lông, da mỏng, hay bị viêm da, rối loạn chu kỳ sinh sản ở con cái; hoạt động tình dục (Libido) kém ở con đực.

Điều trị suy gảm tuyến giáp bằng các thuốc có tác dụng của hormon Tiroid. Chế phẩm tuyến giáp sấy khô có chứa Tiroxyn được sử dụng có hiệu quả tốt.

d) Các dược phẩm: Liotironin và Levotiroxyn.

➢ **Levothyroxyum**

Tác dụng tương tự Tiroxyn và Liotironin; nhưng tác dụng phụ lên tim ít hơn. Được sử dụng để điều trị thay thế và để chẩn đoán hấp thu khoảng 50%. Gắn 99% với Protein huyết tương. $t_{1/2}$ dài nhiều ngày.

Liều lượng: Tuỳ con bệnh, liều đầu 2 – 3μg/kg thể trọng, po.
Khi cần có thể tăng cao hơn.

4.1.2. Calcitonin của tuyến giáp (và phó giáp trạng)

Tác dụng đặc hiệu lên xương, không dùng trong thú y, chỉ dùng ở người để điều trị bệnh Paget, cường phó giáp trạng,...

Các thuốc đối kháng Tiroid nhằm ức chế tuyến giáp tổng hợp Thyroxyn. Không có nhiều ý nghĩa trong lâm sàng thú y.

4.2. Các hormon sinh trưởng

Hormon sinh trưởng (ST) hay với tên khác là hormon tăng trưởng (GH) là một Protein có 191 acid Amin. Ở mỗi loài, tác dụng có khác nhau. Bằng công nghệ tái tổ hợp ADN, đã tổng hợp được ST ở người (h ST), ở lợn (p ST) và ở bò (b ST).

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến sự sản xuất ST như: khi ngủ, đường huyết thấp, khi hoạt động cơ học tăng, stress, tác dụng của các chất chủ vận α – Adenoreceptor,... làm nồng độ GH trong huyết tương tăng.

Ngược lại, đường huyết cao, các Glucocorticoid, các chất chủ vận β – Adenoreceptor,... ức chế giải phóng GH.

– *Tác dụng sinh lý:* Bình thường, cơ thể luôn luôn sản xuất GH.

+ Ở động vật non, GH là hormon quan trọng nhất điều hoà sinh trưởng. Nó phối hợp với các hormon khác để thực hiện chức năng tăng trưởng của con vật. Nó làm tăng sự vận chuyển các acid Amin vào tổ chức và kiến tạo Protein.

+ Làm tăng nồng độ acid béo tự do trong máu.

+ GH kích thích sự tăng sinh tiếp tục của các tổ chức xương.

+ Kích thích tổng hợp ADN và ARN.

– *Ứng dụng:* Không được cho uống. Trong điều trị phải sử dụng loại tổng hợp có tác dụng kéo dài (vì loại GH tự nhiên có $t_{1/2}$ ngắn, chỉ vài phút).

Hiện nay, còn một số nước cho phép sử dụng trong chăn nuôi, nhằm kích thích sinh trưởng, tăng sản lượng sữa ở bò sữa, cải thiện sử dụng thức ăn. Dùng GH không đúng, làm giảm sản xuất vì nó làm tăng hoạt động của hệ thống Dopaminerg.

Chương 10
CÁC CHẤT ẢNH HƯỞNG ĐẾN HOẠT ĐỘNG CỦA BỘ MÁY SINH SẢN

Các hormon, các chất tổng hợp hoá học và các chất chiết xuất từ nấm, thực vật,... có tác dụng lên hoạt động của bộ máy sinh sản; được sử dụng nhiều trong thú y, với các mục đích:

– Điều chỉnh hoạt động sinh sản.

– Điều trị các rối loạn nội tiết của cơ quan sinh sản

– Thúc đẻ.

– Kích thích hoặc làm giảm hoạt động của tử cung.

Các chất thường dùng là:

Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH), Gonadotrop Hormon (FSH, LH), các hormon giới tính (Oestrogen, Progesterol, Andogen,...).

Còn phải kể đến các Prostaglandin; Oxytocin và một số chất không phải là hormon, có tác dụng lên hoạt động của tử cung như các Alcaloid của nấm cựa gà, các chất chủ vận β_2; Kinin,...

Ở nhiều môn học khác (Sinh sản học, Công nghệ sinh sản,...) đã đề cập nhiều.

Tài liệu này chỉ đề cập một cách tóm tắt.

1. CÁC CHẤT TÁC DỤNG LÊN CÁC GONADO

1.1. GnRH (Gonadotropin Releasing Hormon)

– *Ứng dụng điều trị:*

+ Với bò cái: Không động dục, thoái hoá buồng trứng, điều hoà chu kỳ rụng trứng bị chậm, hỗ trợ việc "chương trình hoá" sinh sản.

+ Với ngựa cái: Định hướng điều khiển thời gian rụng trứng, chương trình hoá sinh sản, điều trị thoái hoá buồng trứng.

+ Với thỏ: điều khiển rụng trứng, tăng lứa đẻ theo chương trình sinh sản.

Trong sản xuất, dùng các chất đồng đẳng, được sản xuất tổng hợp như Gonadorelin (Fertegin), Buserelin (Receptol), Fertirelin (Ovulerin).

GnRH làm giải phóng FSH, LH. Điều này phụ thuộc nhiều vào liều lượng sử dụng, phương pháp sử dụng, trạng thái nội tiết của con vật khi dùng GnRH.

– *Tác dụng phụ:* Khi dùng quá liều sẽ gây sốt; con vật đang có chửa sẽ chết thai và trở thành xác khô (thai gỗ).

Chất GnRH tổng hợp không gây dị ứng nhưng hấp thu tốt qua da người; do đó với các nữ thú y, khi sử dụng phải đeo găng tay cao su và khi có mang nhất thiết không được làm việc với các thuốc này.

– *Chống chỉ định:* Khi thể vàng đang tồn tại.

– *Liều lượng:* Trâu, bò, ngựa: 20 – 100μg/con, im, Sc, iv; khi dùng thuốc tránh vận chuyển đi xa. Thỏ: 0,4 – 3,0μg/con im, Sc, iv; tuỳ thuộc vào loại chế phẩm sử dụng.

1.2. Các Gonadotrop hormon

Có 3 loại FSH, LH và Prolactin, có tác dụng ức chế GnRH theo cơ chế điều hoà ngược.

$t_{1/2}$ của FSH và LH rất ngắn. Ta cần phải có những chế phẩm có tác dụng đến chu kỳ tính, đến rụng trứng có tác dụng kéo dài. Bằng công nghệ tái tổ hợp ADN đã sản xuất được các chất như thế; nhưng giá thành rất cao, không thể sử dụng trong sản xuất. Người ta đã sử dụng các chế phẩm được gọi là "Gonado – Tropin nguồn gốc không phải từ tuyến yên" – kích tố nhau thai (Gonadotropinium Chorinicum).

Đó là: – HCG tinh chế từ nước tiểu phụ nữ có mang;
– ECG tinh chế từ nước tiểu ngựa chửa.

➢ **HCG (Human Chortiongonadotropin)**

Khi phụ nữ có mang, các núm nhau sẽ sản sinh ra HCG (bắt đầu từ 1 – 2 ngày sau khi thai làm tổ).

Đây là một Glucoproteid có 2 nhánh (α và β), khối lượng phân tử khoảng 57.000. Lấy nước tiểu phụ nữ có mang để tách chiết HCG dùng trong lâm sàng.

– *Ứng dụng:* Thúc đẩy trứng chín và rụng. Điều trị không động dục (Anoestrus), giảm sản (Hypoplasia), điều trị chứng suy giảm tình dục (Libido) và có dịch hoàn ẩn ở chó. Để thúc đẩy chu kỳ tính, có thể tiêm iv. Muốn kéo dài tác dụng, tiêm im.

– *Tác dụng phụ:* Khi tiêm nhắc lại, sẽ làm sản sinh kháng thể; do đó làm giảm tác dụng, thậm chí gây truỵ tim mạch. Khi tiêm tĩnh mạch, có thể có phản ứng quá mẫn ở một số trường hợp.

– *Liều lượng:* Trâu, bò, ngựa: 2500UI/con, iv;
2500 – 5000UI/con, im.
Lợn: 500 – 1000UI/con, im.
Chó: 100 – 500UI/con, im.
Mèo: 100 – 200UI/con, im.

➢ **ECG (Equi Chorion Gonadotropin)**

– Khi ngựa chửa từ ngày thứ 40 – 150, trong nước tiểu có nhiều ECG; một Glucoproteid có phân tử lượng khoảng 62.000.

Ở nước tiểu ngựa LH chiếm ưu thế, ở các loài khác FSH nhiều hơn. t1/2 khoảng 4 – 5 ngày.

– Tác dụng và tác dụng phụ giống như HCG; nhưng ở dê, cừu, và bò tác dụng điều trị sẽ rõ hơn, nếu dùng ECG sau khi đã dùng Progesterol hoặc Progestagen. Ở lợn, nên phối hợp sử dụng với HCG.

Ở gia súc đực cũng được dùng để nâng cao tình dục (Libido) và tăng sản xuất tinh trùng; nhưng phải điều trị nhiều lần. Có thể tiêm iv, nhưng thường dùng im, đôi khi Sc.

– *Liều lượng:* Trâu, bò, ngựa: 500 – 2000UI/con, im.
Dê, cừu: 100 – 500UI/con, im.
Lợn: 200 – 800UI/con, im.
Chó: 25 – 200UI/con, im.
Mèo: 25 – 100UI/con, im.

2. CÁC HORMON SINH DỤC

Dựa theo cấu trúc hoá học chia làm ba nhóm:

– Các Oestrogen.

– Các Gestragen.

– Các Androgen.

Đặc điểm dược động học: Các hormon sinh dục Steroid có cấu trúc chung giống nhau, phân tử lượng nhỏ; không có vai trò kháng nguyên, bền với nhiệt, hoà tan trong Lipid. Cho uống, hấp thu tốt nhưng lại bị gan phân huỷ rất nhanh khi từ ruột qua tĩnh mạch cửa vào gan.

Gắn nhiều với Protein huyết thanh, rất ít ở dạng tự do trong máu. Do đó chậm thải trừ, kéo dài thời gian $t_{1/2}$.

Chỉ ở dạng tự do mới có tác dụng, mới vượt qua màng để vào trong tế bào, gắn với Receptor ở bào tương và thể hiện tác dụng theo cơ chế kích hoạt gen.

Tác dụng sinh học của hormon sinh dục phụ thuộc vào số lượng Receptor trong tổ chức mẫn cảm với hormon, vào ái lực của Receptor, vào thời gian tồn tại của phức hợp Hormon – Receptor và cuối cùng là phụ thuộc vào nồng độ hormon.

Tác dụng của hormon sinh dục cực kỳ nhanh. Chỉ ở liều lượng tính bằng nanogam hoặc picrogam đã đủ tác dụng.

Các hormon sinh dục bị Oxy hoá, khử, thuỷ phân chủ yếu ở gan. Sản phẩm sau chuyển hoá vẫn còn ít nhiều hoạt lực.

Một phần liên hợp với acid Sulfuric, acid Glucoronic. Khi này mất hết tác dụng, trở nên dễ tan trong nước, thải theo nước tiểu.

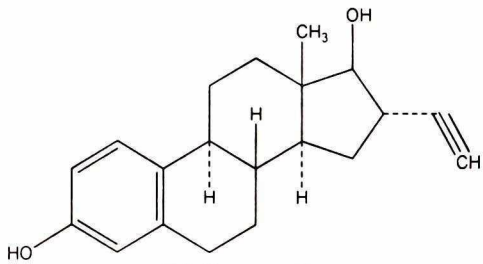
Progesterol chuyển thành Pregnandiol, liên hợp với acid Glucuronic và thải theo nước tiểu. Testosterol một phần chuyển thành Epitestosterol và thải theo phân ra ngoài.

$t_{1/2}$ của các hormon sinh dục loại Steroid tự nhiên rất ngắn (12 – 15 phút); của loại tổng hợp dài hơn. Tác dụng của loại tổng hợp mạnh hơn loại tự nhiên và một số có thể cho uống được.

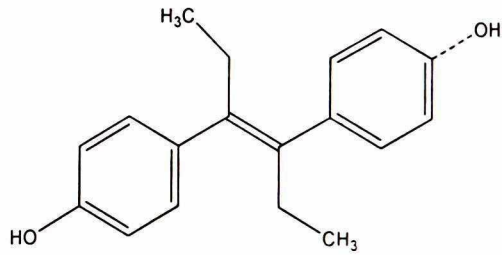
2.1. Các Oestrogen

a) Nguồn gốc: Oestron, 17 – β – Oestradiol và Oestriol được sản xuất ra trong các tế bào Theca và Granulose của buồng trứng, trong nhau thai; một ít trong dịch hoàn và vỏ thượng thận. Trong buồng trứng chủ yếu là Oestradiol.

Các Oestrogen tự nhiên bị phân huỷ trong đường tiêu hoá. Trong điều trị chỉ dùng các dẫn xuất tổng hợp. Đó là các Oestradiol Propyonat, Oestradiol Vlerat. Sau khi thuỷ phân sẽ giải phóng ra dạng tự do có tác dụng. Các Stilben gắn với các Hormon – Receptor cũng giống như Oestradiol tự nhiên; với một ái lực mạnh hơn. Các dẫn xuất tổng hợp này có cấu trúc hoá học như các Oestrogen.



Etiniloestradiol



Dietylstiloestrol

Dietyl stilbestrol mạnh gấp 2 – 5 lần Oestron. Có thể cho uống. Tác dụng kéo dài do chậm phân huỷ.

Nhưng do tác dụng gây độc với gen, ung thư, nên nhiều nước đã cấm.

b) Ứng dụng: Kích thích động dục và rụng trứng. Vẫn đang có những tranh luận. Vì quá trình động dục không phải mọi trường hợp đồng hành với sự rụng trứng. Trong thực tế, người ta dùng chế phẩm có chứa hai loại ECG/HCG tốt hơn nhiều.

Thường dùng phối hợp với Progesterol hoặc Gestagen cho ngựa, bò và dê, cừu; hoặc với hormon Choriongonadotrop cho lợn. Ngày nay để kích đẻ, người ta sử dụng Prostaglandin thay thế Oestrogen.

c) Chỉ định: Dùng Oestrogen trong các chế phẩm để điều trị viêm nội mạc tử cung (Endometritis) vì nó làm tăng sức đề kháng chống lại sự nhiễm khuẩn, làm tăng co bóp tử cung, cải thiện tuần hoàn máu ở tử cung, loại thải các chất chứa trong tử cung.

Do Oestrogen ức chế sự di chuyển của tế bào trứng trong ống dẫn trứng; nên được sử dụng để ngăn ngừa quá trình chửa ngoài ý muốn. Việc này tuỳ thuộc vào thời gian động dục; người ta sử dụng Oestradiol Benzoate hoặc Oestradiol Vlerat; cũng có thể sử dụng loại có tác dụng kéo dài là Oestradiol Cipionat.

Sử dụng các Oestrogen trong điều trị viêm da, phì đại tiền liệt tuyến, và u trực tràng cũng rất khả quan.

➢ **Oestradiol Benzoat (Oestradiolum Benzoicum)**

Thường phối hợp sử dụng với các thuốc khác có tác dụng kiểu hormon.

Có thể dùng Oestradiol Benzoate dạng dầu để tiêm, điều trị cho chó, mèo; nhưng không dùng cho các con vật sẽ giết mổ thịt vì lý do vệ sinh an toàn thực phẩm.

Liều cao (5 – 10mg/con) được dùng để ngăn cản sự "làm tổ" của thai ở chó (chửa đẻ theo ý muốn). Tác dụng này kéo dài hàng tuần lễ. Tạo nên sự tăng sinh nội mạc tử cung.

Liều lượng:

Bò, trâu:	+ 10 – 20mg/con, im, Sc; điều trị sát nhau khi cần, sau 3 ngày tiêm nhắc lại.
	+ 20 – 25mg/con, im, Sc; tiêm 2 – 3 tuần để điều trị viêm tử cung.
Ngựa:	5 – 15mg/con, im, Sc; dùng 1 lần để gây động dục.
Chó:	5 – 10mg/con, im, Sc, 1 lần, để phòng chửa.

2.2. Các Progestogen

Progestogen hay còn gọi là Gestagen, là những chất có nguồn gốc tự nhiên, bán tổng hợp hay tổng hợp có tác dụng như tác dụng của Progesteron (phân tiết ở niêm mạc tử cung, đón nhận trứng, duy trì ổn định cho thai, ức chế rụng trứng).

Để đảm bảo duy trì thai, các Progestogen có tác dụng ức chế rụng trứng.

Progestogen thiên nhiên quan trọng nhất là Progestogen. Nó được sản xuất trong các tế bào Lutein ở thể vàng, trong các tế bào Syntialis ở nhau thai và vùng vỏ thượng thận.

Điều tiết sản xuất Progesteron là hệ Hpothalamus – Hypophysis. Trong quá trình đảm bảo duy trì cho thai, mỗi loài vật nuôi có những đặc thù riêng: ở dê và

lợn, Progesteron nguồn gốc thể vàng có vai trò trong suốt các giai đoạn chửa; ở ngựa Progesteron nguồn gốc nhau thai có vai trò khoảng từ ngày chửa thứ 100; ở cừu, khoảng ngày thứ 55, còn ở bò có khoảng 80% lượng Progestogen được sản xuất ở thể vàng trong suốt thời kỳ chửa.

Từ các đặc điểm này khi sử dụng Progesteron ta phải tính toán duy trì hợp lý.

➢ **Progesteron (Progesteronum)**

Là hormon Steroid tự nhiên. Trong thú y, dùng dạng tiêm hoặc dạng đặt tử cung (Prid Spiral). Ở dạng thuốc đặt, Progestogen được gắn vào "vật mang" là Silicongumi. Sau khi đặt, thuốc giải phóng từ từ (12 – 14 ngày) đảm bảo nồng độ thuốc trong máu.

– *Động học:* Progesteron phân huỷ nhanh trong máu. $t_{1/2}$ = 20 phút. Các sản phẩm phân huỷ và một phần dạng chưa phân huỷ thải trừ qua nước tiểu (sản phẩm phân huỷ chủ yếu liên hợp với acid Glucuronic), một phần nhỏ thải theo mật. Các chế phẩm tổng hợp, phân huỷ chậm, tác dụng kéo dài.

– *Ứng dụng:* Progesteron và các chế phẩm tổng hợp Gestagen được dùng trong thú y để điều khiển (điều hoà) chu kỳ động dục. Cơ chế tác dụng chủ yếu là: Progesteron ức chế ngược (Feed Back), ức chế giải phóng LH và FSH. Nếu duy trì nồng độ Progesteron đầy đủ 10 – 14 ngày, trong thời gian này, không có động dục, sau đó ngừng cho thuốc thì tác dụng ức chế ngược cũng dừng; trong vòng 36 – 72 giờ sẽ xuất hiện động dục.

Có lẽ sự rụng trứng sẽ tăng lên và thời gian cho quá trình rụng trứng sẽ được điều chỉnh tốt hơn; nếu phối hợp sử dụng Oestradiol Vlerat hoặc Oestradiol Benzoat với Progesteron; hoặc, nếu trước khi kết thúc việc cho (cấp) Progesteron 1 – 2 ngày, tn dùng $PGF_{2\alpha}$ có tác dụng tiêu thể vàng.

Việc dùng dạng thuốc đặt Progesteron vào âm đạo, cho đến nay vẫn thường chỉ dùng cho bò và cừu; không dùng cho lợn vì ở lợn không có hiệu quả. Nguyên nhân là do Progesteron tuy ức chế thời kỳ động dục ở lợn nhưng không đủ cần thiết để ức chế LH và FSH, do đó trứng vẫn hình thành.

Ở ngựa, không dùng các dụng cụ đặt âm đạo nên không áp dụng cách này; muốn có tác dụng kéo dài, phải tiêm liên tục hằng ngày (100 – 150mg Progesteron và 10mg Oestradiol mỗi ngày, tiêm 14 ngày liền).

Mặc dù Progesterone là thuốc hàng đầu để an thai; nhưng quá trình thụ thai và mang thai ở bò, cừu, lợn vẫn có thể có chết thai và Progesteron không thể cứu chữa được.

– *Tác dụng phụ:* Rất ít.

– *Liều lượng:*

Bò, trâu: 1550mg/con, đặt vào âm đạo 10 – 12 ngày.

Cừu, dê: 15mg/con, im. Cách 48 giờ tiêm 1 lần × 6 lần hoặc 375mg/con, đặt âm đạo 14 ngày.

Chó: 7,5 – 15n.g/con, im. Cách 48 giờ tiêm 1 lần, tiêm trong 3 – 4 ngày.

Mèo: 2,5 – 5,0mg/con, im. Cách 48 giờ tiêm 1 lần, tiêm 3 – 4 ngày.

Còn các thuốc: Medroxy Progesterol Acetat; Flurogeston Acetat; Norgestomet; Proligeston là những thuốc tổng hợp có tác dụng tốt trong lâm sàng thú y.

2.3. Các Androgen

Là các hormon sinh dục đực.

Có các Androgen tự nhiên như: Testosteron, Dihydrotestosterol và Androstendion.

Ở con đực loài động vật có vú, trong các Androgen, thì Testosterone quan trọng nhất.

Nó được sản xuất chủ yếu từ các tế bào Leydig của dịch hoàn; một lượng nhỏ ở vỏ thượng thận, buồng trứng và nhau thai cũng có sản xuất.

Androgen có vai trò quyết định trong sự phát triển của dương vật, dịch hoàn, phụ dịch hoàn, trong sản sinh tinh trùng, trong hình thành các đặc tính sinh dục phụ, trong hành vi giao cấu, trong hoạt động tình dục và trong sự phát triển của cơ.

a) Động dược học: Từ các Androgen tự nhiên đã chuyển hoá thành các sản phẩm như Testosteronpropyonat, Testosteronfenylpropyonat, Testosterondecansat,... dễ tan trong Lipid hơn, tác dụng mạnh và kéo dài hơn Andosteron tự nhiên.

Phân huỷ trong gan, thải qua nước tiểu.

b) Ứng dụng: Dùng điều trị cho những con đực mà cơ quan sinh dục không phát triển hoặc hoạt động tình dục kém. Tuy Androgen có tác dụng trong sản sinh tinh trùng; nhưng khi quá trình sản sinh đã yếu kém, suy giảm nặng. Ta cho thuốc cũng không có kết quả, thậm chí còn trầm trọng hơn.

Khi điều trị dịch hoàn ẩn, nếu như đã dùng HCG mà không có kết quả, ta dùng Testosterone.

Ở những con đực hoặc con cái đã thiến hoạn, khi có các biến đổi bệnh lý ở da có nguồn gốc từ hormon, dùng Andosteron có kết quả tốt; dùng phối hợp với Oestradiol sẽ tăng hiệu quả hơn.

Androgen có thể thúc đẩy ung thư vú ở chó cái; nguyên nhân do đối kháng với Oestrogen.

c) Tác dụng phụ: Androgen gây rối loạn trao đổi nước và Natri. Do đó khi suy tim, phải theo dõi kỹ con vật được điều trị bằng Androgen. Suy gan, suy thận sẽ làm giảm thải trừ, dễ gây độc. Khi tuyến tiền liệt phì đại, dùng thuốc sẽ làm nặng thêm. Ở con cái, nếu dùng kéo dài, sẽ tạo nên "đực hoá" (Virilisatio); ngừng thuốc sẽ hồi phục trở lại.

➢ **Methyltestosteron (Methyltestosteronum)**

Là Androsteron có thể cho uống.

Liều lượng: Chó: 5 – 30mg/kg thể trọng, po. Mỗi tuần 2 – 3 lần.
Mèo 1 – 5mg/kg thể trọng, po. Mỗi tuần 2 – 3 lần.

➢ **Testosteronpropyonat (Testosteronpropyonicum)**

Ứng dụng cho chó và mèo. Không dùng cho động vật nuôi để lấy thịt vì lý do an toàn thực phẩm.

Một số nước đã dùng phối hợp với Oestradiol Benzoat để kích thích tăng trọng; nhưng các nước EU cấm dùng.

Liều lượng: Chó: 5 – 10mg/con, im, Sc. 7 – 14 ngày tiêm 1 lần.
Mèo: 5mg/con, im, Sc. 14 ngày tiêm 1 lần.

Chú ý:

– *Các Steroid đồng hoá:* Trong lâm sàng, các Steroid đồng hoá có vai trò quan trọng làm tăng hoạt động của Androgen đã bị suy yếu trong các cơ thể ốm yếu lâu ngày, con vật già, nhằm cải thiện tình trạng cân bằng Nitơ âm cho chúng.

Có các thuốc Stanozolol (Stromba), Metandienon (Nerobol), Nandrolon (Nerobolil). Các thuốc này có tác dụng tăng trọng; nhưng nhiều nước (như EU) đã cấm sử dụng với mục đích này.

– *Các thuốc đối kháng Androgen (Antiandrogen):* Là những chất ức chế, ngăn cản tác dụng của Testosteron và Dihydrotestosteron.

Trong lâm sàng, dùng để điều trị: tuyến tiền liệt phì đại, ung thư tiền liệt tuyến, khối u quanh hậu môn, viêm da đề kháng với Corticosteroid, hoạt động tính quá mạnh (Agressiviatas).

Có các thuốc Ciproteron Acetate (Androcur), Delmadinon Acetate (Tardak).

Liều lượng cho chó, mèo: 1 – 2mg/kg thể trọng, im. Khi cần, sau 8 ngày tiêm nhắc lại. Khi có dấu hiệu bệnh suy giảm, cứ 3 – 4 tuần điều trị 1 lần.

3. CÁC PROSTAGLANDIN

3.1. Khái quát chung

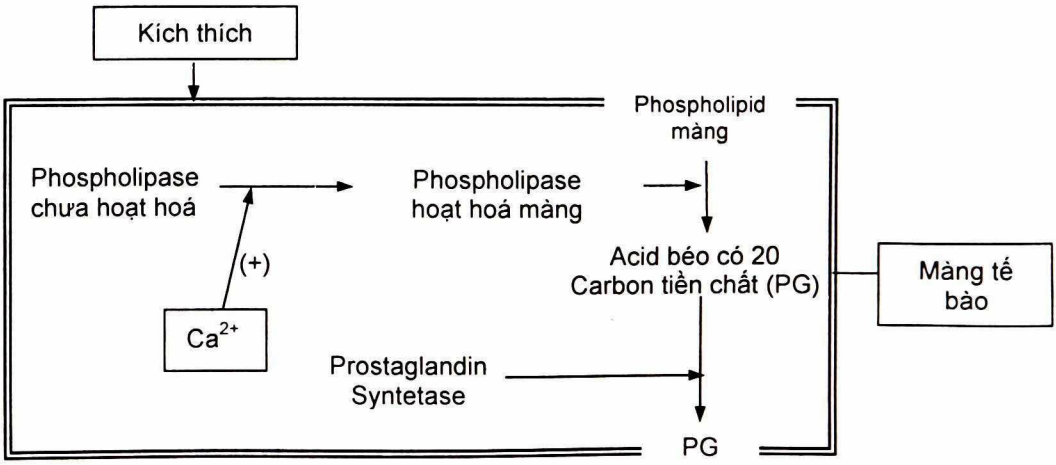
Lần đầu tiên (1935) nhà khoa học Thuỵ Điển Von Euler đã phân lập được một chất có nhiều dược tính quan trọng từ tinh dịch và đặt tên là Prostaglandin (PG). Nguồn gốc lấy từ tên của tuyến Prostate (tuyến nhiếp hộ). Lúc đầu tác giả cho rằng, PG do tuyến nhiếp hộ sản xuất ra. Sau này thấy PG còn được sinh tổng hợp từ nhiều loại tế bào khác như ở tử cung, phổi, tuyến ức, tuỵ, thận, mống mắt,...

Các Prostaglandin điều hoà hoạt động của cơ quan sinh dục, một phần từ máu đưa đến; một phần được sản xuất ngay trong nôi mạc tử cung, rồi theo hệ mạch giữa tử cung và buồng trứng để đổ vào buồng trứng. $PGF_{2\alpha}$ có tác dụng mạnh với sự điều hoà hoạt động sinh dục, còn PGE_2 tác động yếu hơn.

Trong lâm sàng, dùng $PGF_{2\alpha}$ (Dinoprost) và các chất chuyển hoá tổng hợp như Cloprostenol, Luprostenol, Tiaprost, Etiprostol, Alfaprostol để điều trị.

3.2. Sinh tổng hợp và cấu tạo hoá học

PG được sinh tổng hợp ngay trên màng tế bào. Rất nhiều Phospholipid ở đây được Phospholipase tác dụng, chuyển thành các acid béo tự do, không bão hoà, có 20 nguyên tử Carbon. Dưới tác dụng của PG – syntetase, các acid này sẽ đóng vòng và Oxy hoá để thành PG.



Hình 10.1. Sơ đồ sinh tổng hợp PG

Hiện nay đã biết được hơn 20 loại PG. Nhưng dùng trong sinh sản và các bệnh về sinh sản của chăn nuôi, thú y quan trọng hơn cả là $PGF_{2\alpha}$ và PGE_2.

3.3. Tác dụng dược lý

Trong chu kỳ động dục, tại nội mạc tử cung bình thường (khỏe mạnh), vào thời điểm ngày thứ 14 ở cừu; ngày 15 – 17 ở bò, ngựa, lợn; bắt đầu phân tiết $PGF_{2\alpha}$. Thời gian phân tiết rất ngắn, chỉ vài giờ.

Cơ chế tác dụng huỷ thể vàng (Luteolytis) còn chưa hiểu biết chính xác, đầy đủ. Có thể do $PGF_{2\alpha}$ làm co mạch tử cung – buồng trứng, gây thiếu máu cục bộ. Tạm thời, gây thiếu dinh dưỡng cho các tế bào thể vàng.

Ngoài ra $PGF_{2\alpha}$ còn gắn vào các Receptor LH và ức chế tổng hợp Progesteron.

Cũng cần nhớ rằng, ở giai đoạn đầu của chu kỳ thể vàng, $PGF_{2\alpha}$ không có tác dụng (ngày thứ 5 ở cừu và ngựa, ngày 5 – 7 ở bò). Ở lợn kéo dài đến ngày thứ 12. Như vậy, ở lợn không thể sử dụng $PGF_{2\alpha}$ để khởi động chu kỳ rụng trứng.

$PGF_{2\alpha}$ và PGE_2 cũng tác động lên hoạt động của tử cung, kích thích các tế bào cơ trơn ở đây (Uterotonicus).

Chúng còn có tác dụng trong sự phát triển của các giao tử ở cả con đực và con cái.

$t_{1/2}$ của các Prostaglandin tự nhiên rất ngắn. Do đó phải dùng các chất chuyển hoá tổng hợp. Các chất này tác dụng huỷ thể vàng mạnh; nhưng không ảnh hưởng đến co thắt tử cung.

3.4. Ứng dụng

Do tác dụng tiêu thể vàng và co thắt tử cung nên được dùng trong một số trường hợp liên quan đến sinh sản; song phải chú ý đến đặc điểm sinh lý sinh sản của từng loài.

– Ở bò sữa: Thúc đẩy động dục, rút ngắn chu kỳ động dục, gây động dục đồng loạt.

Cơ sở khoa học của việc gây động dục đồng loạt là: PG làm ngừng hoạt động của thể vàng, làm giảm nhanh hàm lượng Progesterone dẫn đến trứng chín và rụng.

Để gây sảy thai, có thể sử dụng PG đến ngày chửa thứ 150. Tuy nhiên cũng có trường hợp (ít) sau 120 ngày chửa, hiệu quả sảy thai không chắc chắn.

Cũng có thể dùng để thải bỏ thai chết, thai gỗ ra ngoài, trong suốt cả thời kỳ chửa.

Để thúc đẻ, phải từ ngày chửa thứ 270 trở đi mới dùng PG; nhưng phải chú ý có thể bị sát nhau.

Tác dụng tốt trong điều trị trong điều trị viêm tử cung hoại tử mãn tính và viêm tử cung hoá mủ (trường hợp viêm tử cung hoá mủ thường đồng thời cũng có viêm dính với thể vàng). PG giúp loại thải mủ và các chất chứa trong tử cung

– Ở ngựa cái: Thúc đẩy động dục (ngày thứ 5 – 10 của chu kỳ), loại bỏ thai chết lưu, điều trị viêm nội mạc tử cung. Dùng $PGF_{2\alpha}$ và các chất chuyển hoá tổng hợp.

– Ở lợn sề: chỉ định hẹp. Chỉ dùng gây đẻ non trong những trường hợp cần thiết.

3.5. Tác dụng phụ

$PGF_{2\alpha}$ ức chế phân tiết HCl dịch vị, nhưng lại làm tăng vận động dạ dày – ruột, làm co thắt phế quản, giảm co mạch; tăng hoạt tính của TXA_2 (Trombosan A_2) nên làm vón tiểu cầu. Ngay ở liều điều trị cũng có thể gây co thắt ruột, đau bụng, tiêu chảy; thở nhanh và khó, mạch nhanh và dày, đổ mồ hôi, chảy nước bọt,...

Các tác dụng phụ này thể hiện nặng trên ngựa; mạnh ở lợn và yếu ở bò. Tiêm tĩnh mạch tác dụng phụ rất cấp tính, con vật có thể chết.

Khi sử dụng $PGF_{2\alpha}$ do ngưng kết tiểu cầu và gây thiếu máu cục bộ (Ischaemia) làm tổ chức bị tổn thương và tăng tính nguy hiểm của các bệnh truyền nhiễm (*Ví dụ:* các vi khuẩn yếm khí gây hoại tử cơ).

Các thuốc Alfaprostol, Cloprosterol, Luprostiol không gây đông vón tiểu cầu và các tác dụng phụ khác cũng rất ít và nhẹ.

Ở gia súc chửa, thuốc gây sảy thai; vì vậy không dùng (trừ khi cần gây sảy thai có mục đích)

Chống chỉ định: Khi con vật có viêm dạ dày ruột, có bệnh tim mạch và hô hấp.

$PGF_{2\alpha}$ và các thuốc cùng loại, hấp thu tốt qua da nên phải đề phòng nguy hiểm cho người sử dụng. Các nữ thú y đang có chửa hoặc có các bệnh hô hấp, tim mạch,... không được tiếp xúc với thuốc.

3.6. Các thuốc

➢ **Cloprosterol**

Là thuốc tiêu thể vàng mạnh, tác dụng kéo dài. Ít tác dụng phụ. Chỉ định và chống chỉ định đã ghi ở phần trên.

Liều lượng: Ngựa: 0,125 – 0,5mg/con, im.
Bò: 0,5mg/con, im.
Lợn: 0,175mg/con, im.

➢ **Etiproston (Prostavet)**

Chỉ dùng cho bò sữa. Tác dụng sẽ tăng khi dùng phối hợp với Oxytocin, hoặc Ergometrin.

Liều lượng: Bò: 5mg/con, im.

➢ **Luprostitol (Prosolvin)**

Thuốc có tác dụng tiêu thể vàng. Dùng cho bò, ngựa, lợn.

Liều lượng: Ngựa: 7,5mg/con, im
Bò: 7,5 – 15mg/con, im.
Lợn: 7,5mg/con, im.

➢ **Prostaglandin $F_{2\alpha}$ (Dinoprost, Enzaprost – F, Dinolytic)**

Là PG tự nhiên. Tác dụng như các thuốc trên; nhưng ngắn hơn, tác dụng phụ nhiều, nặng và hay gặp hơn.

Liều lượng: Ngựa: 5mg/con, im.
Bò: 20 – 25 mg/con, im.
Lợn: 10 – 20mg/con, im.

4. CÁC THUỐC TÁC DỤNG ƯU TIÊN LÊN TỬ CUNG

Chia làm hai nhóm:

– Thuốc kích thích co bóp tử cung.

– Thuốc làm dãn (nhão) cơ tử cung.

4.1. Thuốc kích thích co bóp tử cung (Uterotiona)

Là những thuốc làm mạnh sự co bóp của cơ tử cung để ứng dụng thúc đẻ và bài xuất các chất chứa không có lợi trong tử cung ra ngoài,...

Trong lâm sàng thú y, thuốc quan trọng nhất có tác dụng kích thích hoạt động tử cung là Oxytocin, $PGF_{2\alpha}$, các Alcaloid nấm cựa gà.

Gây tác dụng co tử cung còn có Kinin, các thuốc cường phó giao cảm.

➢ **Oxytoxyn**

Là một hormon Peptid với 9 acid Amin.

Được sản xuất trong các nhân của Hpothalamus (Nucleussupraoticus và Paraventricularis) rồi đổ vào thuỳ sau tuyến yên (Hypophysis). Ở đây, Oxytocin gắn với Protein và được dự trữ tại đó.

Khi có tác động sinh lý (giao phối, sắp đẻ), Oxytocin sẽ được giải phóng khỏi liên kết Oxytocin – Protein và đổ vào dòng máu. Một lượng nhỏ Oxytocin cũng được sản xuất ở buồng trứng (phần Corpusluteum). $t_{1/2}$ chỉ khoảng vài phút vì nó phân huỷ nhanh.

Hệ giao cảm và phó giao cảm, các Opioid Peptid và Oestrogen tham gia điều hoà giải phóng Oxytocin.

Các tác dụng stress, hệ Adrenerg (Noradrenerg) có tác dụng kích thích; còn các Opioid Peptid ức chế giải phóng Oxytocin.

Oxytocin gắn với các Receptor đặc hiệu của nó ở cơ tử cung và ở vú. Số lượng các Receptor đặc hiệu này ở vú tăng lên khi chửa và ổn định không thay đổi trong cả chu kỳ tiết sữa; còn ở tử cung, số lượng các Receptor trực tiếp tăng lên trước khi đẻ, sau đó nhanh chóng giảm dần.

Cơ chế tác dụng của Oxytocin chưa hoàn toàn sáng tỏ. Được biết:

Sau khi gắn vào Receptor nó làm thay đổi thế hiệu tĩnh của cơ tử cung, kênh Canxi mở, dòng ion Ca^{2+} ngoài tế bào đổ vào, gây co thắt cơ trơn tử cung.

Oxytocin được nhập vào tử cung sẽ làm cơ tử cung co mạnh cả về cường độ và tần số.

Oxytocin cũng làm giải phóng $PGF_{2\alpha}$.

Tác dụng của Oxytocin lên tử cung phụ thuộc vào trạng thái hoạt động của hệ thống hormon của cơ thể. Progesteron ức chế, còn Oestrogen kích thích tác dụng của Oxytocin.

Oxytocin được sản xuất cục bộ trong thể vàng, kích thích sự tiêu huỷ thể vàng. Oxytocin trực tiếp thể hiện tác dụng kích thích đến các tế bào biêu mô tuyến vú, với nồng độ thấp đã làm tăng áp lực trong ống sữa, do đó làm tăng dòng chảy của sữa.

– *Tác dụng phụ:* Nếu là Oxytocin tinh khiết, ít tác dụng phụ; nếu có, Oxytocin làm tăng nhu động, tăng co thắt của cơ bàng quang và ống dẫn niệu. Những tác động này không đáng quan tâm trong thực tế điều trị lâm sàng.

– *Ứng dụng:* Trong thú y được dùng để:

+ Khởi động quá trình đẻ (thúc đẻ) nhất là trường hợp đẻ khó do cơ tử cung co bóp yếu. Nhưng chỉ dùng thúc đẻ khi ngôi thai, hướng thai thuận.

+ Rặn đẻ kém.

+ Kích đẻ khi thai chết.

+ Làm ngừng chảy máu sau đẻ, phòng ngừa sát nhau, điều trị tử cung mất trương lực sau đẻ.

+ Sau mổ đẻ (cần giúp tử cung co về như cũ) trực tiếp tiêm vào thành tử cung.

+ Kích thích tiết sữa, tống thải các chất chứa và sữa viêm trong bệnh viêm vú.

+ Điều trị ruột, bàng quang mất trương lực sau phẫu thuật.

+ Cho gà mái không ngừng đẻ (không quá 4 ngày).

Để có tác dụng nhanh có thể tiêm iv; nhưng thường im hoặc Sc. Oxytocin cũng hấp thu nhanh qua niêm mạc; nên cũng có dạng thuốc cho qua đường này.

– *Liều lượng:* Trâu, bò, ngựa: 10 – 40UI/con im, Sc, iv.
Lợn: 10 – 30UI/con, im, Sc, iv.
Cừu, dê, chó: 5 – 15UI/con, im, Sc, iv.
Mèo: 2 – 5UI/con, im, Sc; hoặc 0,5 – 2,5UI/con, iv.
Gà mái: 5 – 10UI/con, im, Sc.

➢ **Alcaloid nấm cựa gà**

Thường dùng Ergotamine, Ergotocin để gây co bóp và kéo dài co bóp cơ tử cung.

Khi cần, dùng Ertamin để làm ngừng chảy máu sau đẻ, điều trị sát nhau, giúp thoái triển tử cung (tử cung co về như cũ sau khi đẻ). Thải trừ các chất chứa trong tử cung.

Ergotocin vì độc tính cao không dùng.

Ergometrin cũng dùng tương tự như Ergotamin.

Metylergometrin có tác dụng mạnh và kéo dài hơn Ergometrin. Nên dùng phối hợp Oxytocin và Ergometrin.

➢ **Ergometrin Maleat**

Tác dụng mạnh hơn các Ancaloit – Ergot – khác. Tác dụng phụ ít hơn. Tác dụng kéo dài hơn Oxytocin. Khi đẻ, dùng thuốc sẽ gây co thắt, rặn đẻ. Ức chế tiết sữa.

Liều lượng: Ngựa, bò: 10 – 20mg/con, im.
Cừu, lợn: 0,5 – 1,0mg/con, im.
Chó: 0,2 – 1,0mg/con, im.
Mèo: 0,1mg/con, im.

➢ **Ergotamin Tartrat**

Tác dụng và ứng dụng giống như Ergometrin.

Gây co Tetanus tử cung. Co mạch mạnh.

Chỉ định và liều lượng như Ergometrin.

➢ **Các Prostaglandin**

$PGF_{2\alpha}$ và PGE_2 dùng để thúc đẻ. Phối hợp với Oxytocin sẽ cùng gây mở cổ tử cung, tăng co bóp tử cung. Sự mẫn cảm của tử cung với PG tăng nhanh ở cuối kỳ chửa, khác với Oxytocin là: chỉ với liều nhỏ PG đã gây sảy thai.

Gây tăng vận động dạ dày – ruột, nôn, tiêu chảy, co phế quản.

4.2. Các thuốc làm dãn cơ tử cung

Là các thuốc có tác dụng làm giải trừ co thắt tử cung. Ứng dụng trong các trường hợp thai không thuận ngôi, thuận hướng (thai ngược), phải dùng thủ thuật.

Khi phải cắt, xẻ, thai đã chết lưu,...

Trước đây dùng thuốc giải trừ co thắt cơ trơn như Papaverin, Drotaverin; hoặc thuốc ức chế phó giao cảm như Atropin, Homatropin. Nay nhiều thuốc có tác dụng kích thích β_2 – Adrenerg được ứng dụng. Bên cạnh tác dụng làm dãn cơ tử cung tốt, nó còn ít tác dụng phụ.

➢ **Isoxuprin Lactat**

Thuốc phong toả α – Adrenoreceptor nên ức chế co thắt tử cung; nhưng lại kích thích Receptor β nên làm nhão cơ tử cung. Tác dụng xuất hiện sau 15 phút và kéo dài 1 – 2 giờ.

Sau khi cơ tử cung dãn, nếu cần có thể dùng thuốc nhắc lại.

– *Tác dụng phụ:* Tim đập nhanh, rung cơ. Do làm dãn mạch nên không dùng khi xuất huyết sau đẻ.

– *Chỉ định:* Làm dãn cơ tử cung.

– *Liều lượng:* 0,4 – 0,5mg/kg thể trọng, im.

➢ **Clenbuterol**

Là chất chủ vận Receptor β_2 nên có tác dụng nhão cơ tử cung, tác dụng kéo dài.

Ở ngựa còn dùng làm dãn phế quản. Ở bò dùng làm giảm co thắt cơ tử cung, làm dãn cơ tử cung khi đẻ để làm chậm đẻ (đẻ chậm lại). *Ví dụ:* để tránh đẻ ban đêm.

Liều lượng: Bò: 0,3mg/con, im hoặc iv chậm.

➢ **Proquamezin**

Là một dẫn xuất của Phenothiazin, có tác dụng làm nhão cơ trơn mạnh. Chỉ định như Clenbuterol.

Đặc điểm có lợi là: giúp đưa tử cung bị sa (sa tử cung) trở vào xoang chậu tốt hơn, dễ dàng hơn; giúp mở cổ tử cung để đẻ.

Ngoài ra, thuốc còn làm giảm co thắt bàng quang, ống dẫn niệu, do đó giảm đau khi bị sỏi bàng quang, sỏi đường dẫn niệu.

Liều lượng: Bò: 250 – 750mg/con, im hoặc iv chậm.
Cừu: 150 – 200mg/con, im hoặc iv chậm.

Chương 11
CÁC THUỐC TÁC DỤNG ĐẾN QUÁ TRÌNH TRAO ĐỔI CHẤT

Gia súc, gia cầm và các thú nuôi khác (thú cảnh) chỉ phát triển bình thường, thực hiện quá trình trao đổi chất bình thường, khi chúng nhận được đầy đủ và cân đối các chất dinh dưỡng, các yếu tố dinh dưỡng. Có khoảng 78 loại yếu tố đó.

Nếu một hoặc một số trong 78 loại này bị thiếu kéo dài hoặc quá dư thừa, động vật sẽ mắc bệnh, thậm chí có thể dẫn đến tử vong.

Các nhà dinh dưỡng học, các nhà chăn nuôi, khi lên bảng cân đối thức ăn đã phải tính toán đầy đủ, toàn diện các yếu tố này, để đảm bảo thoả mãn tối đa nhu cầu sống của con vật.

Với góc độ trị liệu, tài liệu này chỉ đề cập đến một số mặt thiếu, đủ và thừa các chất đó, đồng thời chỉ dẫn cách giải quyết trên lâm sàng.

1. CÁC VITAMIN

Vitamin là những chất có hoạt tính sinh học cao, có vai trò quan trọng trong chuyển hoá các chất. Chỉ cần một lượng rất nhỏ đã có thể đưa tới những hiệu quả rõ rệt, nhanh chóng. Hầu hết cơ thể động vật không tự tổng hợp được, phải bổ sung qua thức ăn; hoặc nếu tổng hợp được, phải có các tiền chất (Provitamin) do ta cung cấp.

Nếu không được cung cấp đầy đủ, con vật sẽ mắc chứng thiếu Vitamin (Hypovitaminosis). Hậu quả to lớn của chứng thiếu Vitamin là sức đề kháng của cơ thể bị giảm, nhiều bệnh truyền nhiễm kế phát theo, khả năng chống đỡ đối với các tác nhân stress kém, tốc độ sinh trưởng chậm, khả năng sản xuất (sữa, trứng,...) suy thoái,...

Người ta phân biệt chứng thiếu Vitamin thành 2 thể:

- Thiếu Vitamin tuyệt đối (Absolut Hypovitaminosis).
- Thiếu Vitamin tương đối (Relativ Hypovitaminosis).

Thiếu Vitamin tuyệt đối là lượng Vitamin động vật nhận được thấp hơn so với nhu cầu tối thiểu của cơ thể. Nguyên nhân do thức ăn nghèo Vitamin, đường tiêu hoá bị viêm không hấp thu được, do hoạt động hệ vi sinh vật đường tiêu hoá rối loạn, do các chất đối kháng cạnh tranh với Vitamin,...

Thiếu Vitamin tương đối là trạng thái cơ thể vẫn nhận đủ yêu cầu bình thường; nhưng do điều kiện nào đó (*ví dụ:* khi có chửa, cho con bú, đẻ trứng, bị sốt cao, mắc bệnh truyền nhiễm,...) các yêu cầu Vitamin cao hơn bình thường, nếu chỉ cung cấp như thông lệ, sẽ bị thiếu.

Nếu cung cấp quá thừa, sẽ mắc chứng thừa Vitamin (Hypervitaminosis). Chứng thừa Vitamin nhiều khi còn nguy hại hơn chứng thiếu. Với các Vitamin hoà tan trong nước, ít gặp chứng thừa vì nó được thải trừ nhanh. Ngược lại, các

Vitamin hoà tan trong chất béo dễ nguy hiểm hơn vì có hiện tượng tích lũy (nhất là Vitamin D).

Người ta xếp Vitamin thành 2 nhóm lớn: Vitamin hoà tan trong nước và Vitamin hoà tan trong chất béo.

Dưới đây giới thiệu một số loại Vitamin thuộc về 2 nhóm.

1.1. Các Vitamin hoà tan trong chất béo

➢ **Vitamin A (Retinol)**

Trong các tổ chức động vật, ngoài Retinol (A1) còn có Retinal (A2) và acid Retinolic. Đó là 3 dạng của Vitamin A. Nhu cầu để duy trì và phát triển của cơ thể động vật là 50UI/kg thể trọng/ngày. Khi có nhu cầu cao, cần đến 100UI/kg thể trọng/ngày. Điều trị chứng thiếu Vitamin A, liều lượng phải gấp 10 lần liều bình thường.

Liều lượng: Ngựa, bò: 500UI/kg thể trọng, im.
Bê: 1000UI/kg thể trọng, im.
Lợn con: 2000UI/kg thể trọng, im.
Chó: 1000UI/kg thể trọng, im.

1UI Vitamin A = 0,34μg Vitamin A – Acetat. Thường dùng phối hợp Vitamin A và D trong điều trị.

➢ **β – Caroten**

Các Carotenoid thường gặp trong thực vật là α – β và γ – Caroten. Trong thức ăn xanh, chủ yếu là β – Caroten (90%). Caroten ăn vào, được thành ruột hấp thu. Enzim Carotinase ở thành ruột và gan sẽ biến đổi Caroten thành Vitamin A. Quá trình biến đổi này ở mỗi loại động vật một khác. Loài ăn thịt biến đổi ít và chậm hơn các loài khác. Chỉ một lượng nhỏ Caroten chuyển thành Vitamin A mà thôi.

Trong cùng một loài, các giống khác nhau cũng có quá trình biến đổi khác nhau. Bò Holstein biến đổi β – Caroten thành Vitamin A tốt hơn bò Jersey, bò vàng Việt Nam.

Lượng Caroten cho ăn cũng ảnh hưởng rất rõ đến sự hấp thu ở ruột. Khi gia súc ăn 1mg Caroten/kg thể trọng thì 60% số đó được hấp thu. Nhưng cho ăn 100mg/kg thể trọng thì chỉ hấp thu được 4%.

Phần lớn Caroten đã được hấp thu sẽ chuyển thành Vitamin A trong thành ruột. Tại gan và cả ở thận sẽ tiếp tục chuyển hoá nốt.

Ở bò, ngựa, cừu trái lại, phần lớn Caroten hấp thu vào không chuyển hoá ở thành ruột mà chuyển hoá ở gan. Trong máu, hàm lượng Caroten và Vitamin cũng khác nhau giữa các loài. Ở ngựa, bò, gia cầm, hàm lượng cao hơn, nên huyết thanh của chúng màu vàng hơn. Máu trâu, lợn và dê chứa ít nên huyết thanh nhạt màu.

Hiệu suất biến đổi Caroten cũng rất khác nhau giữa các loài: ở chuột là 2 : 1, lợn 6 : 1, bò 8 : 1; nghĩa là muốn có 100μg Vitamin A ở máu bò, phải cần 800μg β – Caroten.

Chưa có tài liệu đầy đủ về tác dụng phụ của Caroten.

Dùng Caroten để dự phòng các rối loạn sinh lý sinh sản ở vật nuôi do thiếu Vitamin A.

Liều lượng: Ngựa: 400mg/con/ngày × (6 – 21) tuần.
Bò: 200 – 400mg/con/ngày × (6 – 21) tuần.

➢ **Vitamin D**

Động vật có vú cần Vitamin D_2, gia cầm và các loài chim cần Vitamin D_3.

Về mặt sinh học, ở động vật có vú, tác dụng D_2 hoặc D_3 gần như nhau; còn ở gia cầm D_3 mạnh gấp 50 lần D_2. Các D_4, D_5, D_6 không có trong tự nhiên, chỉ có bằng tổng hợp hoá học.

Trong da động vật và trong một số loại thức ăn nhất định có các Provitamin D, khi chiếu tia tử ngoại, đã hình thành nên Vitamin D.

Sự hình thành nên D_1, D_2, hay D_3 và hoạt lực của chúng phụ thuộc vào loại Provitamin D là chất gì, vào bước sóng và thời gian chiếu tia tử ngoại.

Tia tử ngoại có bước sóng 280nm cho các chất có hoạt lực mạnh nhất. Nếu dùng tia có bước sóng 290 – 300nm ta được Lumisterin rồi thành Tachysterin. Chất này không có tác dụng chống còi xương, lại độc gấp 2 lần Vitamin D_2.

Thiếu Vitamin D gây các bệnh về rối loạn chuyển hoá Canxi: còi xương, xốp xương, mềm xương,...

Còi xương, xốp xương,... là do thiếu Canxi, Phospho hoặc do tỷ lệ của 2 chất này không hợp lý.

Vitamin D chỉ có tác dụng làm tăng khả năng hấp thu 2 chất này và làm giảm đi sự mất cân bằng tỷ lệ giữa chúng.

Thừa Vitamin D gây chứng giảm dự trữ các chất khoáng trong xương, làm lắng đọng Canxi trong các cơ quan nội tạng: phổi, tim, thận, rất nguy hiểm.

Không bao giờ được dùng liều cao, dùng kéo dài Vitamin D.

Trong điều trị thường dùng Vitamin D_3 hoặc dẫn xuất Hydroxy của nó, có tác dụng nhanh hơn, đó là Alfacalcidol. Calcitriol cũng là dạng thường hay sử dụng.

Alfacalcidol và Calcitriol có ưu điểm là: Khi thiếu Vitamin D, hoạt động 1 – α – Hydroxylase bị giảm (bệnh thận) thuốc vẫn có tác dụng tốt.

Còn Vitamin D_3 giúp hấp thu Canxi và ổn định Canxi tốt hơn khi bị bệnh suy giảm công năng phó giáp trạng.

➢ **Alfacalcidol**

– *Chỉ định:* Dự phòng bại liệt trước và sau đẻ ở bò sữa.

– *Chống chỉ định:* Liều cao, kéo dài.

– *Liều lượng:* 0,35mg/con, im, 24 – 48 giờ trước khi đẻ. Nếu sau 72 – 96 giờ vẫn chưa đẻ, tiêm nhắc lại.

➢ **Colecalciferol (Colecalciferolum)**

– *Chỉ định:* Còi xương, xốp xương, dự phòng và điều trị bại liệt khi đẻ. Giúp sự phát triển bộ xương tối ưu cho động vật non.

– *Tác dụng phụ và chống chỉ định:* Như Alfacalcidol.

– *Liều lượng:* Bò: 500.000UI/con, im, Sc; 2 – 8 ngày trước khi đẻ.
Bê, ngựa con: 20.000 – 50.000UI/con, im, Sc.
Lợn con: 2000 – 5000UI/con, im, Sc.

➢ **Vitamin E**

Vitamin E được dùng để chỉ các Tocoferol (α, β, γ) có hoạt tính sinh học. Trong đó α – Tocoferol là chất có giá trị sinh học tốt nhất và được sử dụng nhiều nhất.

Chức năng sinh lý cơ bản của Vitamin E là chống lại sự Oxy hoá trên màng. Tác dụng này sẽ tăng lên, tốt hơn, khi phối hợp sử dụng với Vitamin A và Selen. Là chất Antioxydans, chống lại các gốc tự do có hại, bảo vệ tế bào.

Thiếu Vitamin E xảy ra nhiều ở động vật non khi ăn nhiều chất béo. Bê, dê, cừu, lợn con, chó, thỏ, gà giò, gà tây khi thiếu sẽ bị: teo cơ (thoái hoá cơ), nhũn não (Encephalomalacia), tạng nhũn.

Để phòng bệnh, tuỳ loài động vật, dùng từ 10 – 30mg/kg thức ăn. Để điều trị: 25mg/kg thể trọng, tiêm bắp; 30 – 50mg/kg thể trọng, po.

Đơn vị quốc tế: 1UI = 1mg DL – α – Tocoferol Acetat. Vitamin E dùng liều cao không độc như Vitamin D.

➢ **Alfa – Tocoferol**

Liều lượng: Dê, cừu, bê, nghé: 25mg/kg thể trọng, im, hoặc 40mg/kg thể trọng/ ngày.
Lợn con: 25mg/kg thể trọng, im, hoặc 500 mg/con, po.
Chó: 25mg/kg thể trọng, im, hoặc 100 – 300mg/kg thể trọng, po.
Mèo: 30mg/kg thể trọng, im hoặc po.
Gia cầm: 300mg/con, po.

➢ **Vitamin K**

Trong số các Vitamin K_1, K_2, K_3 thì K_2 (Menakinon) được sản xuất và hấp thu ở ngay trong đường tiêu hoá của động vật (trừ gia cầm non). K_1 (Phytomenadion) có một lượng đáng kể trong thức ăn xanh. Vì vậy, ít khi gia súc bị thiếu. Các chất đối kháng như Cumarin (có trong nhiều loại cây cỏ) sẽ chuyển hoá thành Dicumarol và ức chế tác dụng sinh học của Vitamin K.

Cần thiết cho việc sản xuất Protrombin và các yếu tố đông máu khác; nên có tác dụng chống đông máu khi bị thiếu các yếu tố đó.

Ở gia cầm, khi sử dụng Sulfamid điều trị kéo dài (cầu trùng), các vi sinh vật có khả năng sản xuất Vitamin K ở đường tiêu hoá bị diệt, nên gia cầm bị thiếu Vitamin K và gây ỉa ra máu.

Để phòng thiếu Vitamin K ở các đàn gia cầm đông, ta bổ sung Vitamin K_3 với liều lượng 0,5 – 0,7mg/kg thức ăn.

Để điều trị khi ngộ độc các chất chống đông máu, dùng 1 – 5mg/kg thể trọng Vitamin K (Dùng K_1 tự nhiên hay K_3 tổng hợp đều được, nhưng K_1 – Phytomenadion tốt hơn).

1.2. Các Vitamin hoà tan trong nước

➢ **B – Complex**

Là hỗn hợp bao gồm Vitamin B_1 (Tiamin), B_2 (Riboflavin), B_3 (Amid Nicotinic), B_5 (Pentotenic acid), B_6 (Piridoxyn), B_8 (Biotin), B_9 (Folic acid), B_{12} (Cianocobalamin).

Các Vitamin hoà tan trong nước là những chất rất cần thiết cho cơ thể nhưng không tích lũy.

Ở loài nhai lại, nhờ hệ vi sinh vật dạ cỏ sản xuất các Vitamin nhóm B, nên bình thường chúng không bị thiếu.

Ở những con vật bị viêm đường tiêu hoá, một phần do vi khuẩn không sản xuất đủ Vitamin, phần khác do không hấp thu được nên dễ thiếu. Khi này nếu cho ăn bổ sung Vitamin sẽ bị đào thải theo phân.

Hiện nay, ở Việt Nam, rất nhiều công ty sản xuất thuốc thú y có những mặt hàng B – Complex hay ADE – B Complex đưa ra thị trường; nhưng chưa có những kiểm nghiệm nghiêm túc và chính xác về thành phần và số lượng các Vitamin trong đó.

Người tiêu dùng cần thận trọng khi sử dụng và cần biết chắc chắn rằng, trong thức ăn công nghiệp sử dụng trong chăn nuôi đã được nhà sản xuất phối trộn bao nhiêu chủng loại và số lượng Vitamin, nếu thiếu ta mới bổ sung, tránh dùng trùng lắp gây nên thừa Vitamin, lại lãng phí tiền bạc,...

Thường dùng các chế phẩm Premix Vitamin cho các trang trại chăn nuôi tự phối chế thức ăn từ nguyên liệu thô (ngô, cám, gạo,...).

Nếu phòng và trị các bệnh do thiếu Vitamin, ta sử dụng dạng tiêm, viên hoặc Premix có nồng độ cao của từng loại Vitamin cụ thể: B_1, B_3, B_9, B_{12},...

➢ **Vitamin B_1**

Dùng phòng, trị thiếu B_1. Cũng dùng phòng ngừa hoại tử vỏ não ở bò, cừu hoặc sử dụng điều trị bổ sung các trường hợp bệnh lý thần kinh khác, không phải do thiếu B_1.

Liều lượng: Trâu, bò: 5 – 10mg/kg thể trọng, Sc, im hoặc truyền tĩnh mạch chậm. Khi cần tiêm 3 giờ 1 lần.
Ngựa: 0,25 – 1mg/kg thể trọng, Sc, im hoặc iv chậm ngày 2 lần.
Chó: 0,2 – 0,5mg/kg thể trọng, Sc, im.
Mèo: 0,5 – 1mg/kg thể trọng, Sc, im.

➢ **Vitamin B_3**

Trong cơ thể chuyển thành Nicotin – Adenin – Dinucleotid (NAD) và Nicotin – Adenin – Dinucleotid – Phosphat (NADP), các Coenzim này có vai trò quan trọng chuyển vận điện tử trong chuỗi Oxy hoá của cơ thể. Không có tác dụng gây dãn mạch như acid Nicotinic. Có hiệu quả tốt để dự phòng tích mỡ ở gan.

Liều lượng: 50mg/kg thể trọng, po.

➢ **Acid Folic**

Dùng điều trị thiếu máu dạng nguyên hồng cầu khổng lồ (do dùng các thuốc Sulfamid, Trimetoprim, Fenitoin,... kéo dài, gây thiếu acid Folic).

Liều lượng: 1 – 3mg/con, po.

➢ **Acid Pantotenic và Dexpanthenol**

Acid Pantotenic là Vitamin B_5, là một acid hữu cơ có hoạt tính cao. Chỉ có dạng D – Pantotenic mới có tác dụng. Trong lâm sàng, không dùng acid Pantotenic mà dùng chế phẩm Dexpanthenol. Dexpanthenol là rượu của acid Pentotenic. Vào cơ thể, nó chuyển thành acid Pentotenic.

– *Tác dụng dược lý:* Acid Pentothenic là một phần cấu trúc của CoA. Nó tham gia xúc tác nhiều loại enzim, đóng vai trò quan trọng trong chuyển hoá Hydratcarbon, các acid béo, trong thoái biến Glucose, các hormon Steroid, tổng hợp Porfirin.

– *Ứng dụng điều trị:* Viêm da trong các bệnh truyền nhiễm, dị ứng (ecsema).

– *Liều lượng:* Chó: 5mg/kg thể trọng.

Các loài vật khác chưa có xác định đầy đủ. Có thể tiêm, uống hoặc bôi trực tiếp chỗ da viêm.

➢ **Vitamin B_{12}**

Chống thiếu máu, tham gia tạo huyết sắc tố, hồng cầu.

Liều lượng: Trâu, bò, ngựa: 1 – 2mg/con, mỗi tuần 1 – 2 lần.
Lợn, dê, cừu: 0,25 – 0,5mg/con, mỗi tuần 1 – 2 lần.
Chó, mèo: 0,1 – 0,2mg/con, mỗi tuần 1 – 2 lần.

➢ **Vitamin C**

– *Vai trò chính của Vitamin C:*

+ Là Vitamin chống stress.

+ Là Coenzim không thể thiếu trong rất nhiều quá trình Oxy hoá khử của cơ thể.

+ Không thể thiếu được trong việc làm tăng tác dụng của acid Folic.

+ Không thể thiếu được trong sự chuyển vận Fe trong cơ thể.

+ Không thể thiếu được trong quá trình tân tạo và hoạt động của các tổ chức liên kết, trong quá trình lành vết thương.

+ Nâng cao sức đề kháng của cơ thể phòng, chống các bệnh truyền nhiễm.

Hiện nay vẫn chưa hiểu biết đầy đủ về tác dụng của các chất chuyển hoá của Vitamin C, về vị trí (chính xác) tổng hợp Vitamin C trong cơ thể gia súc, gia cầm.

– *Kinh nghiệm thực tế cho thấy:*

+ Nồng độ Vitamin C bị giảm đi trong phản ứng stress, trong trạng thái sốt.

+ Vitamin C giúp cơ thể giải độc tốt hơn với các độc chất, các thuốc,... (*ví dụ:* các dẫn xuất của Arsenic, Sulfamid, Stiloestrol, các Barbiturat,...).

+ Vitamin C có tác dụng tốt trong điều trị các rối loàn về thụ tinh ở bò do phẩm chất tinh dịch không tốt.

+ Sử dụng có kết quả trong điều trị ngộ độc bởi các thuốc diệt chuột nhóm chống đông máu.

– *Ứng dụng:* Dùng Vitamin C trong điều trị các trường hợp: Sốt kéo dài, Stress, các rối loạn phẩm chất tinh dịch, ngộ độc Cumarin.

Khi cần, dùng để acid hoá nước tiểu ở các loài vật ăn thịt

– *Liều lượng:* Bò đực: 1 – 2g/450kg thể trọng, Sc; 3 – 4 ngày 1 lần.
Bò sữa: 1 – 2g/con, iv và 2g/con, Sc trước khi thụ tinh; hoặc 2g/con, Sc. Mỗi tuần 1 – 2 lần. Tổng cộng 6 lần.
Chó: 25 – 75mg/con, po hoặc Sc, hàng ngày.

Một số vai trò của Vitamin với sức đề kháng của cơ thể

Vitamin	Vai trò
Vitamin A	Điều chỉnh sao chép kháng thể.
Carotenoid	Chống Oxy hoá, bảo vệ tế bào.
Vitamin D	Điều chỉnh sao chép, chuyển hướng kháng thể, thúc đẩy thực bào.
Vitamin E	Như Vitamin A và hiệp đồng cùng Vitamin A.
Vitamin B_1	Thúc đẩy sản xuất kháng thể.
Vitamin B_2	Thúc đẩy sản xuất kháng thể.
Vitamin B_5	Thúc đẩy sản xuất kháng thể.
Vitamin B_6	Thúc đẩy sản xuất kháng thể.
Vitamin B_8	Thúc đẩy sản xuất kháng thể.
Vitamin B_9	Sản xuất kháng thể và acid Nucleic.
Vitamin B_{12}	Sản xuất kháng thể và acid Nucleic.
Vitamin C	Thúc đẩy sản xuất kháng thể và thực bào. Chống stress, tham gia sản xuất Glucocorticoid chống viêm.

2. CÁC CHẤT KHOÁNG

Các chất khoáng chiếm 3 – 5% khối lượng cơ thể vật nuôi (với 28 nguyên tố tìm thấy trong cơ thể thì 21 nguyên tố là thiết yếu, 7 nguyên tố là có hại do vấy nhiễm từ môi trường).

2.1. Phân loại

– Theo thói quen, người ta chia các chất khoáng trong cơ thể thành 2 nhóm: nhóm khoáng đa lượng và nhóm khoáng vi lượng.

Khoáng đa lượng là những chất chiếm trên 4,5% khối lượng cơ thể, thường tính bằng g/kg như Ca, K, Na, Mg,...

Khoáng vi lượng là những chất chiếm dưới 0,25% khối lượng cơ thể, thường tính bằng mg/kg như Fe, Cu, Mn, Mo, Zn, Co, I, Br, F, Se,...

(Ở người, như cầu hằng ngày < 100mg là khoáng vi lượng; > 100mg là khoáng đa lượng).

– Dựa theo chức năng sinh lý, người ta chia ra:

+ Nhóm khoáng tham gia cấu trúc: Ca, P.

+ Nhóm khoáng điều hoà thẩm thấu, cân bằng acid – kiềm: Na, K, Cl, Mg.

+ Nhóm khoáng tham gia chức năng enzim: Fe, Cu, Zn, Mn, Co, Se, I, Mo, Ni, Cr.

+ Nhóm thiết yếu nhưng chưa rõ đầy đủ chức năng: As, F, Si, Sn, V.

+ Nhóm các chất độc, vấy nhiễm từ môi trường: Ag, Cd, Hg, Li, Pb, Sr, W.

2.2. Một số điểm lưu ý khi sử dụng Premix khoáng trong chăn nuôi thú y

Hiện nay nhiều công ty thuốc thú y ở Việt Nam đưa ra thị trường nhiều chế phẩm dạng Premix khoáng. Việc kiểm tra giám định các thành phần và hàm lượng

khoáng trong các chế phẩm đó chưa phải đã được làm một cách nghiêm ngặt, triệt để và đều khắp. Do đó người tiêu dùng cần chú ý một số điểm sau:

– Chỉ dùng để phối trộn với các loại thức ăn tự chế biến ở trang trại, từ các nguyên liệu gốc (ngô, gạo, cám,...). Nếu đã dùng các loại thức ăn hỗn hợp, đậm đặc thì phải xem xét, cân đối chính xác, tránh dùng thừa.

– Tất cả các nguyên tố vi lượng đều có phạm vi điều trị hẹp, không dùng quá liều, kéo dài, dễ gây ngộ độc. Nhiều chất khoáng vi lượng dùng liều cao gây nguy hiểm còn nặng nề hơn khi bị thừa Vitamin.

Do đó, Premix khoáng phải có hàm lượng mỗi chất ở mức < RDA (RDA = Recommended Daily Alloawanes – nhu cầu hằng ngày đưa vào thức ăn), đảm bảo an toàn.

– Chỉ chọn các công thức bổ sung khoáng khi thực sự có bằng chứng về sự thiếu khoáng.

Nếu cần bổ sung những lượng lớn về một chất nào đó, nên dùng dạng đơn chất để tránh thừa các vi chất khác. *Ví dụ:* để điều trị thiếu máu, có thể dùng các chế phẩm đơn thuần chứa sắt hoặc kèm theo các chất khác có tác dụng tăng cường hiệu lực của sắt.

Nếu dùng loại Premix đa thành phần, chẳng hạn có Zn sẽ dễ gây thừa Zn. Hậu quả không chỉ là do tác dụng phụ của Zn gây nên, mà còn ảnh hưởng đến Cu và Fe vì Zn ngăn cản hấp thu và sử dụng 2 chất này; lại làm thiếu máu trầm trọng thêm.

– Trong các Premix khoáng, không có Na và Cl vì không bao giờ bổ sung 2 chất đó vào Premix. Khi cơ thể thiếu, phải bổ sung chúng dưới dạng các dung dịch điện giải.

– Trong các sản phẩm Premix khoáng của nhiều công ty, đã dùng bột đá công nghiệp (bột đá xây dựng) làm chất độn, nhằm tăng khối lượng (gói to, nặng cân). Việc này không thể không gây những tranh cãi về hậu quả của nó (*ví dụ:* làm trung hoà dịch vị).

– Các Premix khoáng phải có công thức phối trộn hợp lý cả về thành phần, số lượng, chất lượng và phải hiểu biết đúng sự tương tác giữa chúng với nhau khi vào cơ thể. Không được tuỳ tiện trong phối trộn và sử dụng.

2.3. Tóm tắt một số điểm quan trọng về một số chất khoáng thông dụng

Ký hiệu	US. RDA	Tác dụng sinh lý
Ca	1000mg	Tạo xương, hoạt động thần kinh – cơ. Đông máu.
P	1000mg	Tạo xương. Thành phần một số men. Hệ đệm của máu.
Mg	400mg	Hoạt động thần kinh. Co cơ. Có trong dịch nội bào.
Na	136 – 145mEq/l	Cân bằng áp lực thẩm thấu. Cân bằng Acid – Base. Giúp hoạt động tế bào. Có ở dịch ngoại bào.
K	13 – 16mmol	Cân bằng Acid – Base. Tham gia hoạt động cơ tim, cơ vân, thần kinh. Trong dịch nội bào.
Cl	136 – 145mEq/l	Cân bằng điện giải, Acid –Base. Anion của dịch ngoại bào.
S	Không xác định	Hợp phần của một số Vitamin (B_1, Biotin) và acid Amin.
Fe	18mg	Tham gia nhiều men Oxy hoá khử. Thành tố của Hem, Myoglobin.

Ký hiệu	US. RDA	Tác dụng sinh lý
Zn	15mg	Thành phần của Dehydrogenaza, Carbonic Anhydrase Cần cho sự tổng hợp acid Nucleic, Glucid, Protid giữ sự toàn vẹn của mô.
I	150µg	Thành phần của hormon tuyến giáp.
Cu	2mg	Tạo mô liên kết, Hb. Có chức năng trong hoạt động TKTƯ.
F	150–800µg	Cấu trúc của răng. Tham gia tạo xương.
Mn	80 – 120µg	Cofactor của nhiều men ở gan (Arginase, Photphataza kiềm). Cần cho hoạt động của tuyến yên, gan, thận, xương.
Se	30 – 100µg	Coenzim của Glutathion – Peroxydase. Phối hợp với Vitamin E trong tác dụng Antioxydant.
Cr	Chưa biết	Tham gia chuyển hoá Glucose: Cofactor trong phức hợp Insulin.
Co	Chưa biết	Thành phần của B_{12}. Chức năng khác trong dinh dưỡng chưa rõ.
Mo	Chưa biết Cho phép 150 – 500µg	Có ở xương, gan, thận. Thành phần của nhiều men: Xanthin – Oxydase, Sulfit – Oxydase, Aldehyd – Oxydase.

US – RDA: Recommended Daily Alloawances: Nhu cầu hằng ngày đưa vào thức ăn. Tiêu chuẩn Mỹ.

2.4. Các chất khoáng thường dùng trong điều trị Thú y

2.4.1. Các khoáng ảnh hưởng đến tạo máu

➢ **Sắt và các chế phẩm**

(Xem chương Thuốc tác dụng với hệ tuần hoàn)

➢ **Đồng và các chế phẩm**

– *Tác dụng dược lý*: Đây là nguyên tố quan trọng trong sự sống. Đồng tham gia tạo máu, nó không thay thế được sắt nhưng có tác dụng hỗ trợ sắt chuyển hoá và kiến tạo tổ chức (trong vòng Porfirin). Đồng cũng là cấu tử của nhiều loại enzim, có vai trò trong kiến tạo Mielin (thần kinh), trong trao đổi chất ở tổ chức liên kết, trong kiến tạo chất màu.

Thiếu đồng sẽ thiếu máu, rối loạn vận động (thoái hoá Mielin ở dây thần kinh), thiếu các hợp chất màu, chất lượng lông kém, rối loạn tạo xương, chán ăn, giảm thể trọng, tiêu chảy. Thừa đồng sẽ ngộ độc. Cừu là loài mẫn cảm nhất với đồng.

– *Dược động học*: Hấp thu ở đường tiêu hoá. Canxi, Molipden và các Sulfat ức chế sự hấp thu đồng ở đây. Trong máu, nó ở dạng Đồng – Plasmin và được vận chuyển đến tích lũy ở gan. Phần lớn đồng thải trừ theo phân, nước tiểu và sữa.

– *Ứng dụng*: Có nhiều chế phẩm đồng khác nhau. Thông dụng là $CuSO_4$. Để bổ sung cho gia súc bị thiếu đồng, dùng: 80mg/con cừu, 200mg/con bê. Tiêm tĩnh mạch, có tác dụng 4 tháng.

Dạng chế phẩm Đồng – Glycinat và Đồng – Canxi – Edetat, có thể tiêm bắp.

Điều trị thiếu máu dùng chế phẩm Premix, bao gồm có sắt và đồng.

Ngoài ra, đồng Sulfat còn được dùng trong điều trị với các mục đích:

+ Dung dịch 3% để sát trùng, diệt nấm.

+ Làm chất đối kháng trong điều trị ngộ độc Phosphor và Molipden.

+ Dung dịch 5 – 10% đắp lên các vết thương lâu lành làm đóng vẩy khô, điều trị thối loét đuôi cừu (hay gặp ở vùng ôn đới).

+ Gây nôn ở chó, mèo.

+ Trộn vào thức ăn tăng trọng cho lợn với liều 100 – 200mg/kg thức ăn (với liều này đã gây ngộ độc ở cừu).

➢ **Coban**

Là nguyên tố tham gia cấu tạo Vitamin B_{12}.

Thiếu Coban gây thiếu máu, chán ăn, giảm trọng. Ở các vùng đất thiếu Coban, trâu, bò ăn cỏ sẽ thiếu Coban (hàm lượng Coban trong đất < 5 – 10mg/kg). Tại các vùng này phải bổ sung Coban – Sulfat, Coban Chlorid cho vật nuôi thường xuyên. Các muối Coban kích thích vi sinh vật dạ cỏ hoạt động tổng hợp Vitamin B_{12} để cung cấp cho con vật.

– *Liều lượng:* Phòng thiếu máu: bò 25mg, bê 10mg, cừu 5mg, cừu con 2,5mg muối Cobal.

– *Trị thiếu máu:* Dùng liều gấp 20 lần liều trên, cho ăn với thức ăn hoặc dùng dạng đá liếm.

2.4.2. Canxi, Magie, Phospho

Các chất này tham gia duy trì ổn định cân bằng toan – kiềm cho cơ thể. Có vai trò quan trọng trong trao đổi chất của các tổ chức. Khi rối loạn trao đổi 3 chất này sẽ dẫn đến các bệnh như: còi xương, mềm xương, thoái hoá tiêu cốt bào (Osteodystrophia, Osteoporosis), bại liệt khi đẻ, co giật khi vận chuyển đi xa. Mối quan hệ giữa 3 chất này trong các quá trình bệnh lý nói trên được xác lập như sau:

– Bại liệt khi đẻ: Chủ yếu do thiếu nghiêm trọng Canxi và Phospho. Nồng độ Mg^{2+} không thay đổi hoặc chỉ thay đổi chút ít.

– Các chứng co giật do thiếu Mg: Nồng độ Mg trong máu giảm rất rõ, nhưng Canxi và Phospho lại không thay đổi. Tỷ lệ giữa các Ion này, nhất là Ca^{2+} và Mg^{2+} trong máu, tạo nên trạng thái bệnh lý, tạo nên các triệu chứng khác nhau của bệnh (liệt hay co giật).

➢ **Canxi**

Trong cơ thể, 99% ở dạng muối Canxi – Phosphat và Canxi – Carbonat. Chủ yếu nằm ở xương, răng. Phần còn lại nằm trong tuần hoàn máu và trong các tế bào của tổ chức.

1/3 lượng Canxi trong máu gắn với Protein sẽ không khuếch tán được. 1/10 ở dạng khuếch tán được qua màng. Phần còn lại đa số ở dạng ion trong tuần hoàn máu. Trên màng tế bào có chứa các hợp chất Canxi với các nối liên kết hỗn hợp phức tạp.

Trong máu, nồng độ Canxi bình thường từ 2 – 2,4mmol/lít để đảm bảo duy trì nồng độ và dạng liên kết của ion Ca^{2+} trên màng.

Chức năng sinh lý của Canxi đã được đề cập đến trong nhiều tài liệu khác. Ở đây chỉ nêu một số nội dung:

– Đảm bảo độ rắn chắc của xương.

– Ion Ca^{2+} tự do với một lượng cần thiết, đủ để hình thành nên quan hệ điện thế thích hợp, làm co tim, co cơ bắp và cơ trơn.

– Có vai trò nhất định trong điều hoà sự mẫn cảm kích thích của thần kinh – cơ, trong sự dẫn truyền kích thích của hệ thần kinh. Tác dụng này giữa Ca^{2+} và Mg^{2+} là ngược nhau.

– Canxi có vai trò quan trọng trong hoạt động của kênh Natri và như vậy có vai trò trong sự mẫn cảm với kích thích của thần kinh. Tác dụng này xảy ra như thế nào ở vùng ranh giới giữa các tế bào thần kinh với nhau, đến nay vẫn chưa biết. Nồng độ ion Ca^{2+} của máu và kéo theo là nồng độ ion Ca^{2+} của dịch ngoại bào đã quyết định trạng thái và hàm lượng Canxi có trên bề mặt màng.

Sự giảm nồng độ Canxi sẽ tạo nên sự tăng mẫn cảm kích thích trong hệ TKTƯ, đặc biệt là vùng não giữa. Vì vậy hình thành những cơn co giật ở động vật (co giật kiểu Tetanos).

Hiện tượng co giật ở động vật khi chửa, đẻ, còi xương, khi vận chuyển xa,... đều được giải thích bởi sự suy giảm nồng độ Ca^{2+}.

– Canxi cũng có vai trò quan trọng trong sự điều hoà tính thấm của màng, sự chuyển vận các chất qua màng.

– Canxi cũng là yếu tố không thể thiếu được trong quá trình đông máu, trong hoạt động của nhiều enzim.

+ *Động học của Canxi trong cơ thể:* Canxi được hấp thu ở phần đầu của ruột non nhờ các chất vận chuyển tương thích. Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến sự hấp thu này, như:

* Loại thức ăn.
* Tỷ lệ Canxi và Phospho (tỷ lệ hợp lý là (1,5 – 2,0)/1).
* Độ pH các chất chứa trong ruột.
* Trạng thái hormon.
* Sự hiện diện của Vitamin D.
* Dạng muối Canxi được sử dụng.

+ *Các yếu tố ức chế hấp thu Canxi:*

* Hàm lượng chất béo cao (vì Canxi sẽ tủa tạo thành dạng muối với acid béo, không hoà tan).
* Khi pH của các chất trong ruột cao hơn 7, một phần lớn Canxi sẽ tạo thành dạng tủa Phosphat và Carbonat.
* Ngược lại, Protein trong thức ăn và đường Lactose hỗ trợ hấp thu Canxi. Bình thường, thận khỏe mạnh chỉ thải trừ một lượng rất ít Canxi. Hàm lượng Canxi trong nước tiểu phụ thuộc vào nồng độ Canxi trong máu. Mọi quá trình sinh lý làm tăng Canxi huyết, tăng lượng Canxi thải trừ qua nước tiểu, đều không làm thay đổi lượng Canxi thải qua phân

Khi cho uống: Canxi Chlorid, Canxi – Nitrat, Canxi – Phormitat sẽ làm tăng nhiều lượng Canxi thải trừ qua nước tiểu; Ca – Lactat, Ca – Carbonat làm tăng ít; còn Ca – Phosphat lại không làm tăng. Điều này chứng tỏ rằng các muối Canxi Chlorid, Canxi Nitrat, Canxi Formitat được hấp thu nhanh, làm tăng nhanh nồng độ Canxi trong máu. Parahormon, Canxitonin và Vitamin D đều tham gia điều hoà nồng độ Canxi và nồng độ Phosphat bình thường trong máu. Parahormon chuyển rút Canxi từ xương ra; Calcitonin có tác dụng ngược lại. Bên cạnh đó nó còn làm giảm Mg máu..

Vitamin D giúp hấp thu Canxi ở ruột, điều chỉnh tỷ lệ Ca/P theo hướng hợp lý cho cơ thể, làm tái hấp thu Ca ở các tế bào ống thận. Khi nồng độ Canxi máu thấp, ta phải bổ sung ngay Canxi bằng cách tiêm tĩnh mạch.

+ *Ứng dụng*: Trong thú y, sử dụng các hợp chất Canxi để:

* Điều trị thay thế các trường hợp bệnh do thiếu hụt Canxi, như:

Chữa còi xương (gia súc non), loãng xương, xốp xương (gia súc già).

Bổ sung Canxi do yêu cầu sinh lý của con vật tăng (khi mang thai, tiết sữa, vận chuyển đẻ trứng,...), khi này ta nên bổ sung vào thức ăn các muối Canxi hấp thu chậm (Ca – Carbonat, Ca – Phosphat, Ca – Lactat).

* Khi nồng độ Ca^{2+} huyết giảm, gây co giật hay bại liệt (đẻ); hoặc khi muốn có tác dụng nhanh chống suy sụp tim mạch (bị dị ứng cấp) ta phải tiêm tĩnh mạch các chế phẩm Canxi.

Nếu tiêm tĩnh mạch, ta phải chú ý theo dõi sát sao con vật vì Canxi làm dãn các mạch máu tim, não và da. Có tác dụng co bóp tim mạch, làm tăng tác dụng của các Glycozid cường tim.

Nếu tiêm liều cao hoặc tốc độ tiêm quá nhanh, Canxi lại làm chậm sự dẫn truyền kích thích trên tim, gây đông Fibrin ở tâm thất, thậm chí gây ngừng tim. Do đó, phải tiêm tĩnh mạch chậm từ 5 – 10 phút; lượng thuốc phải chính xác.

* Khi ngộ độc chì, tiêm tĩnh mạch Canxi Phosphat sẽ tạo nên phức hợp chì – Phosphat, Canxi – Phosphat là hai dạng có thể lắng đọng vào xương.

Dung dịch tiêm Canxi lại tương hợp với Cafein, Glucose, Vitamin C nên có thể phối hợp để truyền tĩnh mạch.

➢ **Canxichlorid**

Dễ hút ẩm, tan tốt trong nước. Dung dịch trong nước có tính acid, gây chết tổ chức. Chỉ được tiêm tĩnh mạch dung dịch 5 – 10%. Do kích thích dạ dày nên không được uống.

Tác dụng nâng cao nồng độ Canxi máu chỉ kéo dài 2 – 3 giờ, vì Canxi lắng vào xương và một phần khác bị thải trừ.

Liều lượng chung cho các loài: 30 – 60mg/kg thể trọng, iv.

➢ **Canxigluconat**

Tan ít trong nước. Glucose và acid boric làm tăng độ tan của thuốc. Kích thích tổ chức ít hơn Ca – Chlorid.

Thường dùng dạng Canxiborogluconat (83 phần Ca – Gluconat và 17 phần acid Boric, trộn lẫn, hoà tan).

Dùng tiêm tĩnh mạch, có thể tiêm bắp.

Thường sử dụng dung dịch 10 – 20%.

Nồng độ cao Canxi trong máu kéo dài hơn Ca – Chlorid, đặc biệt khi tiêm bắp.

Một số chế phẩm thuốc thú y còn thêm Canxiglyxerin, Canxiphosphat, Mg – Chlorid, Cafein. Dùng tốt trong các trường hợp thiếu Canxi, thiếu cả Phosphat.

Liều lượng: Chung các loài: 60mg/kg thể trọng, iv hoặc im.

Với bò bại liệt khi đẻ: 200 – 400mg/kg thể trọng, iv. Khi cần, sau 6 – 8 giờ tiêm nhắc lại, chú ý phải kiểm tra tim mạch.

➢ **Canxicarbonat**

Không tan trong nước. Hấp thu rất ít. Chỉ tác dụng nâng Canxi huyết rất ít.

Dùng bổ sung Canxi dạng bột, cho trong thức ăn, điều trị bệnh da dị ứng (yếu).

Liều lượng: Chó, mèo: 0,5 – 3g/con, po.

➢ **Canxilactat và Canxiphosphat**

Do đắt tiền, hiệu quả nâng nồng độ Canxi máu không cao, ít dùng.

➢ **Magiesium**

Mg^{2+} và Ca^{2+} là 2 Cation quan trọng nhất ở dịch ngoại bào. Mg tham gia trong nhiều hoạt động của các enzim: Adenozintriphosphatse, các Phosphatase, các Pirophosphatase, Carboxylase,... Gắn kết với các đại phân tử (*ví dụ:* mARN, ARN Ribosom). Mg thể hiện tác dụng ngược với tác dụng của Ca trong các bản tận cùng thần kinh vận động, trong sự dẫn truyền kích thích, trong sự giải phóng các chất trung gian hoá học của thần kinh.

Tỷ lệ Ca/Mg (bình thường là 1/0,5) trong máu rất cần thiết để duy trì sự mẫn cảm với kích thích sinh lý của hệ thần kinh. Phần lớn các muối Mg ở thức ăn hằng ngày không hoặc rất ít được hấp thu. Trong thú y, nhất là bò, rất mẫn cảm với tình trạng thiếu Mg, sẽ bị co giật kiểu Tetanos.

Khi thiếu Mg sẽ gây chứng Hypomagiesaemia (Mg máu thấp). Khi nồng độ Mg^{2+} trong máu thấp đến 0,5 – 0,7mmol/lít sẽ làm tăng mẫn cảm với kích thích thần kinh vận động, dẫn đến co giật. Lúc này nếu dùng muối Mg ($MgCl_2$, $MgSO_4$) và muối Ca ($CaCl_2$, Ca – Gluconat) tiêm bắp sẽ hết co giật. Công thức điều trị tốt là: 30mg $MgCl_2$ và 60mg $CaCl_2$/kg thể trọng, tiêm tĩnh mạch.

Do Mg thải nhanh, để kéo dài tác dụng, ta dùng dạng $MgSO_4$, dung dịch 25%, tiêm bắp.

Chú ý:

– $MgCl_2$ kích thích tổ chức nên không được tiêm bắp.

– $MgSO_4$ và $CaCl_2$ tạo kết tủa nên không được phối hợp để tiêm cùng.

– Tác dụng gây ngủ, mê của $MgSO_4$ tiêm, nhuận tràng và tẩy khi cho uống.

– Mg – Oxyd và Mg – Hydroxyd là thuốc đối kháng với acid dạ dày, dùng làm thuốc chống acid HCl thừa ở dạ dày.

– Khi nồng độ Mg máu tăng (dù ít) cũng làm hạ huyết áp, làm chậm dẫn truyền kích thích trên tim, có thể gây loạn nhịp tim, đau thắt vùng ngực.

➢ **Phosphor**

Cùng với Canxi, Phospho là nguyên tố có nhiều nhất trong số các khoáng đa lượng ở cơ thể động vật.

Tác dụng:

– Tăng độ cứng của xương.

– Điều hoà rất nhiều quá trình sinh lý của cơ thể.

Tỷ lệ Ca/P trong thức ăn, trong cơ thể, có ý nghĩa lớn trong chuyển hoá của 2 chất này.

Vitamin D, Parahormon và các Glucocorticoid có vai trò đặc biệt quan trọng trong sự điều hoà tỷ lệ Ca/P.

Thiếu P sẽ gây những biến đổi mãn tính, xảy ra chậm, có thể điều chỉnh bằng thức ăn.

Bại liệt khi đẻ do thiếu P, có dấu hiệu: các chi sau của con vật yếu (mặc dù Ca vẫn đủ, bình thường).

Khi này, ta nên tiêm cho con vật Natrium – Dihydrogen – Phosphat sẽ có tác dụng tốt.

– *Liều lượng:* Bò bại liệt: 30g/con, hoà trong 400 – 500 ml, iv.
Dê cừu: 1 – 5g/con/ngày, po.

➢ **Selen**

Là nguyên tố vi lượng cần thiết cho cơ thể, trong sự sinh trưởng và sự thụ tinh.

Là thành phần quan trọng của enzim Glutation Peroxydase, tham gia bảo vệ màng tế bào, phá huỷ các Peroxyd có hại cho tế bào.

Selen hiệp đồng với Vitamin E bảo vệ tế bào: Vitamin E ngăn cản sự hình thành các Peroxydhydro từ acid béo; Selen phá huỷ các Peroxydhydro; do đó tác dụng chống Peroxyd được triệt để. Từ xưa, y học cổ truyền phương Đông đã sử dụng phối hợp các thức phẩm có nhiều Vitamin E (như đỗ giá, các hạt nảy mầm) và thần xa, chu xa (có chứa Selen) để làm thuốc kéo dài tuổi thọ (thuốc trường sinh).

Các Peroxyd (các gốc tự do) là thủ phạm làm phá huỷ màng tế bào (giảm tuổi thọ tế bào), là thủ phạm gây ung thư.

Một xu hướng hiện đại của y học hiện nay là sử dụng các chất chống Oxy hoá (Antioxydans). Vitamin E và Selen là 2 trong số không nhiều các chất có tác dụng Antioxydans cao.

– *Cơ chế:* Động vật thiếu Selen sẽ gây nên thoái hoá cơ tim, cơ bắp, loạn dưỡng gan, rối loạn sinh trưởng và phát triển, nhất là con non. Để bổ sung Selen, dự phòng bệnh, ta thêm Selen, (thường dùng Selenit Natrium và một số chế phẩm khác) vào thức ăn hằng ngày.

– *Chỉ định điều trị:* Thoái hoá cơ tim và cơ bắp ở động vật non, bệnh thiếu Selen (hay gặp) ở cừu mẹ; bệnh bạc màu cơ tim và cơ bắp ở lợn (white muscle disease), chứng tích nước xoang bụng (cổ chướng), xoang bao tim do các tạng ở đây (tim, gan, thận) có dịch thẩm xuất nhiều đổ vào xoang.

Khi dùng liều quá thừa sẽ gây rối loạn hoạt động của gan ở bò sữa, gây rối loạn chuyển vận mỡ,

➢ **Selenitnatrium**

Trong sản xuất, dùng Selenitnatrium bổ sung trong thức ăn. Tuỳ loài vật nuôi, tuỳ cách nuôi dưỡng mà ta sử dụng trộn vào thức ăn, cho uống trực tiếp hoặc tiêm bắp.

Khi cho uống, hấp thu tốt. Tiêm tác dụng nhanh. Có các chế phẩm dạng dầu Selenit tiêm bắp. Thường dùng phối hợp với Vitamin E.

Trên thị trường có nhiều loại Premix khoáng và Premix Vitamin trong có chứa Selen, ta không dùng loại này để điều trị chứng thiếu Selen. Khi sử dụng, phải tính toán liều lượng thật chuẩn, tránh ngộ độc do dùng liều cao.

Liều lượng:

Cừu mẹ: 0,2 – 0,3mg/kg thể trọng, im. Dùng khi mang thai giai đoạn cuối, 2 lần, mỗi lần cách 4 tuần.

Bê: 0,05mg/kg thể trọng, im.

Gà giò: 1mg/kg thể trọng, hoà trong nước cho uống.

Chú ý:

– Không dùng tiêm tĩnh mạch.

– Selen ở dạng hợp chất hữu cơ ít độc hơn dạng vô cơ. Ở Việt Nam có cây Trinh nữ (còn gọi cây xấu hổ – *Mimosa pudica* L) là một trong ba cây có nhiều Selen nhất thế giới. Ta có thể nghiên cứu sử dụng để làm nguồn Selen thay thế cho Selen dạng vô cơ.

Chương 12
THUỐC TĂNG TRỌNG

Để vật nuôi tăng trọng tốt, đương nhiên phải có thức ăn tốt. Bên cạnh thức ăn, từ nhiều thập kỷ qua, người ta đã dùng các chất hoá học "lạ" với cơ thể – các chất có hoạt tính sinh học cao – để giúp cơ thể tăng trọng nhanh hơn, mang lại hiệu quả kinh tế cao hơn cho người chăn nuôi.

Những chất này *không phải là chất dinh dưỡng* và được gọi một cách ngắn gọn, dễ hiểu là "thuốc tăng trọng".

Người ta cũng chưa hiểu thấu đáo một cách chi tiết và đầy đủ về mối quan hệ giữa chúng trong quá trình chuyển hoá, trong các hoạt động nội tiết và di truyền. Song, trong sản xuất, nó được sử dụng cho gia súc, gia cầm, để cải thiện giá trị thức ăn, nâng cao thể trọng, tăng sản lượng sữa và sản lượng trứng.

Người ta chia các thuốc tăng trọng làm 2 nhóm lớn dựa theo cơ chế tác dụng của chúng:

– Thuốc tăng trọng kháng khuẩn (tác động chủ yếu lên vi sinh vật hệ tiêu hoá).

– Thuốc tăng trọng do tác dụng trực tiếp lên chuyển hoá, trao đổi chất (còn gọi là thuốc chuyển hoá).

1. THUỐC TĂNG TRỌNG KHÁNG KHUẨN

Các thuốc này có tác dụng:

– Ức chế vi khuẩn độc hại ở đường tiêu hoá.

– Tăng cường vi khuẩn có ích (Probiotic).

– Ở loài nhai lại: ức chế sản sinh khí Metan; do đó tiết kiệm năng lượng trong dạ cỏ.

– Tăng sản xuất acid béo bay hơi, trong đó quan trọng nhất là axit Propyonic, qua đó nâng cao năng lượng chuyển hoá cho chính bản thân con vật.

– Hạn chế quá trình thuỷ hoá Protein và các axit Amin, sự tạo thành Ammoniac trong dạ cỏ. Do đó các Protein và acid Amin sẽ chuyển xuống dạ lá sách, dạ múi khế và ruột tăng lên.

Người ta sử dụng các thuốc tăng trọng kháng khuẩn bằng cách trộn vào thức ăn (gọi là thức ăn tăng trọng) dùng vỗ béo, lợn, gia cầm, bò và cừu. Còn dùng để nuôi dưỡng bê. Có một số chất dùng cho gà mái đẻ, cho bò sữa để tăng sản lượng trứng và sữa.

Sử dụng thức ăn tăng trọng, tốc độ tăng trọng và giá trị dinh dưỡng của thức ăn của gà, lợn tăng lên 3 – 5%; của bò vỗ béo và cừu tăng 5 – 10%. Tăng sản lượng trứng và sữa tăng 3 – 6%.

Hiệu quả này còn chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố như chuồng trại, stress môi trường. Người ta đã khẳng định: Việc nuôi dưỡng càng tốt bao nhiêu, tác nhân stress môi trường càng ít tác động đến con vật bao nhiêu, sử dụng thức ăn tăng trọng loại kháng khuẩn càng ít hiệu quả bấy nhiêu (và ngược lại).

Từ cuối thập kỷ 60 của thế kỷ XX đã sử dụng rộng rãi các thuốc Penicillin, Tetracylin, Aminozit trong thức ăn tăng trọng. Việc này làm tăng vi khuẩn kháng thuốc. Do đó, ngày nay đã có những luật định về các thuốc này: chỉ được phép sử dụng thức ăn tăng trọng với các thuốc kháng sinh *không dùng trong điều trị bệnh cho người và động vật.*

Các thuốc kháng khuẩn sử dụng cho tăng trọng cũng còn phải đảm bảo rằng: ít hấp thu ở đường tiêu hoá, nhanh phân huỷ ở môi trường, không gây dị ứng, ung thư, đột biến, quái thai và không gây hiện tượng kháng chéo (với các thuốc khác) của vi khuẩn.

Các thuốc đang được phép sử dụng, có điều kiện, được kiểm soát và hạn chế là: Avilamycin, Avoparcin, Bacitracin – Zn, Flavophospho – Lipol, Monenzin, Salinomycin, Tylosin Phosphate, Virgiamycin,...

Các thuốc này, đúng hơn là các chế phẩm này, chỉ được trộn vào thức ăn theo chỉ dẫn (theo đơn) của thú y.

Các nước khác nhau, có những quy định sử dụng thức ăn tăng trọng loại kháng khuẩn khác nhau. Nước này dùng thuốc này, nước kia lại dùng thuốc kia.

Dưới đây là một số thuốc kháng sinh đang còn được một số nước dùng làm thuốc tăng trọng:

➢ **Avoparcin (Avotan)**

Là kháng sinh Glucopeptid, do *Streptomyces candidus* sản xuất ra. Không sử dụng trong điều trị bên y tế. Trong chăn nuôi – thú y chỉ sử dụng làm thuốc tăng trọng. Cũng dùng để tăng sản lượng sữa cho bò. Hấp thu ít ở đường tiêu hoá. Trong thực tế, không độc hại.

Nhưng trên lâm sàng y tế đã có bằng chứng: do Avoparcin mà vi khuẩn *Streptococcus* gây bệnh đã được tăng sức đề kháng chống lại các kháng sinh khác, đặc biệt là Vancomycin (thuốc quan trọng để chống lại vi khuẩn này). Do đó từ 1/4/1998, các nước khối EU đã cấm dùng Avoparcin làm thuốc tăng trọng.

➢ **Avilamycin (Maxus)**

Là một Oligosaccarid được sản xuất bởi một chủng nấm *Streptomyces*. Chỉ sử dụng tăng trọng trong thú y. Thuốc tác dụng tốt với các vi khuẩn Gr (+) và không tác dụng với vi khuẩn Gr (–). Không hấp thu ở đường tiêu hoá, ít độc. Không làm ảnh hưởng xấu tới các chất dinh dưỡng trong thức ăn hỗn hợp.

Liều lượng: Cho gà Brojler, vịt, ngỗng: 2,5 – 10mg/kg thức ăn.
Lợn: 10 – 40mg/kg thức ăn.

➢ **Zn – Bacitracin**

Là chế phẩm gắn thêm Zn (kẽm) vào Bacitracin do *Bacillus subtilis* và *Bacillus lichenoformis* sản sinh ra. Có ít nhất 5 – 10 Polypeptid khác nhau được liên kết bởi các nối Peptid để tạo nên Bacitracin tan tốt trong nước; nhưng Zn – Bacitracin rất ít tan. Trong ruột chỉ hấp thu khoảng 1%, ít độc hại.

Trong lâm sàng, không sử dụng trong điều trị cho người và cho vật nuôi.

Để làm chất kích thích tăng trọng, người ta không tinh chế Bacitracin mà đem sấy khô dạng Biomas (sau khi lên men, sấy khô toàn bộ sản phẩm lên men).

Dùng cho tất cả các loài vật nuôi. Với liều cao cũng không ảnh hưởng đến hệ vi sinh vật trong dạ cỏ loài nhai lại. Dùng tốt cho gà đẻ, tăng sản lượng trứng.

Liều lượng: Gà Brojler, gà tây, lợn, bê, nghé, cừu: 5 – 50mg/kg thức ăn.
Gà đẻ trứng: 15 – 100mg/kg thức ăn.

➢ **Flavofosfolipol (Flavomycin)**

Là kháng sinh loại Gluco – Lipid (có acid Phosphoric) do các nấm nhóm *Streptomyces* sản sinh ra, chỉ dùng trộn với thức ăn tăng trọng.

Không hấp thu ở đường tiêu hoá. Thải trừ qua phân dạng không biến đổi.

Tác dụng với vi khuẩn Gr (+) (như Avoparcin và Zn – Bacitracin), ít độc. Dùng cho cả bò sữa và gà mái đẻ, tiếp đó là cho thỏ.

Liều lượng: Gà Brojler, gà tây, bò vỗ béo, lợn: 1 – 20mg/kg thức ăn.
Gà đẻ: 2 – 5mg/kg thức ăn.
Bò sữa: 1 – 15mg/kg thức ăn.
Thỏ: 2 – 4mg/kg thức ăn.

➢ **Monensin (Rumensin)**

Là kháng sinh loại Ionofor (Ionofor Antibioticum) do *Strep. sinamonensis* sản sinh ra. Được dùng rất phổ biến để chống cầu trùng gà. Trên lĩnh vực tăng trọng, thuốc chủ yếu dùng cho bò, cừu. Thuốc nâng cao giá trị thức ăn lên 10% và giúp tăng trọng 5% cơ thể gia súc. Những kết quả nghiên cứu gần đây cho thấy Monensin cũng có tác dụng tốt với bò sữa. Cơ chế tác dụng chủ yếu và trước hết là thuốc làm tăng cường hoạt động lên men của vi sinh vật trong dạ cỏ. Tác động đến sự sản sinh khí Metan do đó tiết kiệm năng lượng tiêu tốn cho cơ thể. Mặt khác Monensin cũng tác dụng đến trao đổi chất toàn cơ thể.

Làm tăng đường huyết, tăng nồng độ Insulin và Carbamid trong huyết tương. Hàm lượng các acid Amin không thơm không thay đổi, còn các acid Amin thơm lại giảm, thể hiện sự sử dụng chúng được tăng lên trong tổng hợp Protein. Với động vật có dạ dày đơn, không có tác dụng tăng trọng. Phạm vi điều trị hẹp.

Không được phối hợp sử dụng chung với nhiều loại kháng sinh khác, với các chất chống Oxy hoá.

Liều lượng: Vỗ béo bò, bò sữa: 10 – 40mg/kg thức ăn.
Vỗ béo cừu: 5 – 10mg/kg thức ăn.

➢ **Tylosin**

Là kháng sinh Macrolid, chỉ sử dụng trong thú y, do *Strep. fradiae* sản sinh ra. Bên cạnh tác dụng phòng, trị Mycoplasmosis, Dysenteriosis ở lợn, những năm gần đây dùng rộng rãi để tăng trọng lợn ở nhiều nước.

Để điều trị bệnh, dùng dạng muối Tartrat – Tylosin dễ tan trong nước, ít hấp thu. Phạm vi điều trị rộng hơn so với các kháng sinh dạng Ionofor, nhưng không dùng phối hợp chung với chúng trong thực hành thú y.

Những thành công mới cho thấy: Tylosin làm tăng sản lượng trứng ở gia cầm.

Liều lượng: Lợn: 5 – 40mg/kg thức ăn. Gà đẻ: 20 – 35mg/kg thức ăn.

➢ **Salinomycin (Salocin)**

Là kháng sinh loại Ionofor, do *Strep. albus* sản sinh ra. Sử dụng phòng, chống cầu trùng gà brojler và thỏ. Có tác dụng tăng trọng ở loài dạ dày đơn; nhất là lợn. Cơ chế tác dụng tăng trọng được hình thành trên cơ sở tác dụng kháng khuẩn của thuốc. Với loài nhai lại, cơ chế tác dụng giống như Monensin (tác động tốt lên vi sinh vật trong dạ cỏ).

Không phối hợp chung với các kháng sinh khác và các chất chống Oxy hoá.

Liều lượng: Lợn: 15 – 60mg/kg thức ăn.

➢ **Virginiamycin (Stafac)**

Là kháng sinh hỗn hợp, sản phẩm của quá trình nuôi cấy *Strep. virginiae.*

– *Cơ chế tác dụng:* Virginiamycin là kháng sinh tác dụng lên cả Factor M và Factor S. Các Factor này có tính ổn định khác nhau, nhưng cùng thể hiện tác dụng diệt khuẩn (Bactericid).

Trước hết tác dụng với các cầu khuẩn Gr (+) ức chế sự tổng hợp acid Folic của vi khuẩn. Ức chế quá trình lên men Glucose ở ruột; làm giảm sản sinh acid Lactic, các acid béo bay hơi và Ammoniac. Giúp hấp thu các chất dinh dưỡng, do vậy làm giảm tiêu hao năng lượng và tăng dự trữ Protein. Không hấp thu ở dạ dày – ruột. Không độc. Có thể phối hợp với các kháng sinh khác.

– *Liều lượng:* Gà Brojler, gà tây, gà đẻ: 5 – 20mg/kg thức ăn.

Lợn, bò vỗ béo, cừu: 5 – 50mg/kg thức ăn.

2. THUỐC TĂNG TRỌNG DO TÁC DỤNG TRỰC TIẾP ĐẾN TRAO ĐỔI CHẤT

Bao gồm các thuốc giúp tăng nhanh thể trọng; hoặc chỉ tăng sản phẩm như trứng, sữa, lông,... của vật nuôi.

So với các thuốc tăng trọng kháng khuẩn, các thuốc nhóm này có nhiều đặc thù vì nó tác dụng trực tiếp đến quá trình trao đổi chất gắn liền với các Receptor (các thụ thể) tương thích của cơ thể.

Chia làm 3 nhóm nhỏ:

– Các hormon Steroid.

– Các hormon Peptid.

– Các chất chủ vận (Angonist) với Receptor β.

Hiện nay, các nước EU cấm dùng cả 3 nhóm này để sản xuất các chế phẩm kích thích tăng trọng vật nuôi.

Nhưng nhiều nước khác (*ví dụ:* ở Mỹ) vẫn được phép dùng một số chế phẩm khác nhau.

2.1. Các hormon Steroid

Giữa các Steroid tự nhiên, do cơ thể sản sinh ra, Oestradiol, Progesterol và Testosterol được dùng ngoài đường tiêu hoá để tăng trọng cho loài nhai lại (nếu cho qua đường tiêu hoá – ăn, uống – sẽ không có tác dụng).

Tác dụng chuyển hoá của chúng qua đường tiêm, cấy ghép (Implantatum) rất dài, 100 – 365 ngày (chúng gây nên những rối loạn về nhịp sinh dục, hành vi sinh dục của con vật).

Bên canh các Steroid tự nhiên đắt tiền, người ta sử dụng các Steroid tổng hợp để tăng trọng cho vật nuôi, có tác dụng như những Androgen.

Ví dụ:

– Trenbulon Axetat, gắn với các Receptor Androgen, làm tăng tác dụng chuyển hoá của Testosterol.

– Các Progestagen: *ví dụ:* Melengestol Axetat. Thuốc này, ở giai đoạn vỗ béo, sẽ ức chế động dục, ức chế giao phối và do đó làm con vật tăng trọng.

– Giữa các Oestrogen không phải Steroid tổng hợp, có các thuốc Stilben (Dietyl – Stilboestrol) có tác dụng đến chuyển hoá rất rõ. Thuốc này cho qua

đường tiêu hoá (ăn, uống) cũng vẫn có tác dụng. Gần đây, do phát hiện tác động xấu đến gen tế bào (Genotoxyc) nên các nước đã cấm sử dụng.

– Zeranol là một Oestrogen thực vật, nguồn gốc tự nhiên (ở Việt Nam có nhiều trong cây "mía dò" mọc hoang và được dùng làm thuốc ở nhiều nơi), dùng để tổng hợp Zearalenon, cấy ghép vào dưới da cho bò và cừu để kích thích tăng trọng.

2.2. Các hormon Peptid

Giữa các hormon Peptid dùng điều hoà sinh trưởng, quan trọng nhất là hormon sinh trưởng (GH, STH). Đây là một Protein có 191 axit Amin trong phân tử, được sản xuất từ phần Adenohypophisis của tuyến yên.

Có tác dụng tăng trọng là do hormon đã tác dụng đến trao đổi chất của sụn, xương, cơ bắp, mỡ và các cơ quan "chống đỡ" khác của cơ thể, giúp quá trình cân bằng Nitơ. Từ đó làm tăng tổng khối lượng cơ thể. Thuốc cũng góp phần cải thiện giá trị dinh dưỡng của thức ăn, tăng sản lượng sữa rất hiệu quả. Các Somatotropin (Bovin, Porcin,...) bằng con đường công nghệ sinh học đã sản xuất được và đã ứng dụng trong sản xuất khá tốt.

Các Somatotropin (BST) với liều cao 10 – 50UI/ngày cho bò sữa đã tăng sản lượng sữa 20 – 30%. Với điều kiện nuôi dưỡng khác phải tối ưu.

Các nghiên cứu mới đã chứng minh rằng: Việc sử dụng BST đã không tác động âm tính đến các chức năng sinh sản và các yếu tố lâm sàng gây bệnh viêm vú như trước đây vẫn nghĩ. Cho đến nay, chưa phát hiện BST có độc hại cho người. Điều này được giải thích: cấu trúc acid Amin của BST có 35% khác với hormon sinh trưởng của người. Khi ăn, chúng bị phân huỷ ở dạ dày. Sản phẩm phân huỷ của nó cũng không có tác hại đến người tiêu dùng.

Nhưng, bên cạnh đó, các nhà khoa học khác đã chứng minh rằng: Khi sử dụng BST, trong sữa con vật đồng thời xuất hiện IGF – 1 (Factor sinh trưởng loại Insulin) với một liều lượng rất nhỏ. Theo họ, IGF – 1 có thể làm ảnh hưởng xấu đến bộ ngực của con người. IGF – 1 lại tồn tại, ổn định khá lâu trong cơ thể; nên quá trình tích lũy và tàng trữ trong người tiêu dùng sữa là điều đương nhiên.

BST được Mỹ cho phép dùng kích thích tăng trọng trong chăn nuôi. Nhưng EU lại nghiêm cấm.

Theo chúng tôi, ta cần quan tâm đầy đủ đến việc nhập khẩu sữa, từ những nước đang sử dụng hormon này với mục đích tăng sản lượng sữa chỉ để xuất khẩu đi các nước khác (như xuất cho Việt Nam).

2.3. Các chất chủ vận (Agonist) với Receptor β

Chính xác, đây không phải là hormon (như các cơ quan thông tin vẫn gọi là hormon tăng trọng).

Đây là một số dẫn xuất tổng hợp từ các Catecholamine (Adrenalin và NorAdrenalin). Trong số các dẫn xuất này, ở Việt Nam, thời gian qua một số người sử dụng trái phép, phổ biến là Klenbuterol, Cimaterol.

Chúng có tác dụng tương tự như Epinephrin, Norepinephrin, nghĩa là làm tăng phân huỷ mỡ; nhưng lại làm tăng tích lũy chất đạm cho cơ thể (Nitrogenretentio). Cơ chế tác dụng là: gắn vào các Receptor β_2 của các cơ quan đích (mỡ, cơ bắp,...).

Giữa 2 quá trình tích lũy Protein và tích lũy mỡ, có quan hệ chặt chẽ với chủng loại và chất lượng thức ăn.

Khi dùng các thuốc chủ vận với β_2 (như Klenbutarol), phải đảm bảo thức ăn nuôi dưỡng thật đầy đủ và cho thuốc liên tục, không được dừng (nửa chừng). Như vậy, quá trình tích lũy Protein mới chiếm ưu thế hơn quá trình tích lũy mỡ. Nếu ngưng dùng thuốc, khuynh hướng tạo sản phẩm mỡ sẽ chiếm ưu thế.

Các chất kích thích sinh trưởng loại chủ vận β_2 cũng có tác dụng cường giao cảm (Simpatomimetic), do đó làm tăng nhịp tim và nếu dùng liều cao có thể gây loạn nhịp tâm thu, gây đột quỵ. Trong thực tế đã gặp không ít trường hợp lợn bị chết đột ngột do ăn quá no thức ăn có Klenbutarol.

Klenbutarol nói riêng và các thuốc chủ vận β_2 nói chung, có tác dụng mạnh lên phế quản (vì ở đây có nhiều Receptor β_2).

Do có tác dụng phụ như trên nên hiện nay các nước không cho phép sử dụng để kích thích tăng trọng nữa. Chỉ được dùng Klenbutarol để điều trị (làm dãn phế quản, khi phế quản bị co thắt).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Khắc Hiếu, Lê Thị Ngọc Diệp
   Dược lý học thú y.
   Nhà xuất bản Nông nghiệp, Hà Nội, 1997.
2. Hoàng Tích Huyền, Đào Văn Phan, Nguyễn Trọng Thông
   Dược lý học.
   Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2001.
3. Dương Thanh Liêm, Bùi Huy Như Phúc, Dương Duy Đồng
   Thức ăn và dinh dưỡng động vật.
   Nhà xuất bản Nông nghiệp, TP. Hồ Chí Minh, 2006.
4. Phạm Khắc Hiếu
   Độc chất học thú y.
   Nhà xuất bản Nông nghiệp, Hà Nội, 1998.
5. H. Richard Adams.
   Veterinary Pharmacology ADN Therapenties.
   7th edition. Iowa state University press/ames, 1995.
6. Szemjén Gábror, Laczay Péter
   Állatorvosi Gyógyszertan.
   Az állatorvostudományi Egyetem Jegyzete, Budapest, 1998.
7. Gyires Klára, Fúrst zsuzsanna
   Farmakológia.
   Medicina Konyvkiadó, Budapest, 2007.
8. Lehel József, Vette János
   Növényi eredetú méreganyagok és
   Mérgezések Állatokban.
   Nyomdaipari és Kiadói Szolgáltató KFt, Budapest, 2008.

MỤC LỤC

Trang

LỜI NÓI ĐẦU 3

Phần một
DƯỢC LÝ HỌC THÚ Y ĐẠI CƯƠNG

A. KHÁI QUÁT VỀ DƯỢC LÝ HỌC 5
B. DƯỢC LỰC HỌC (Pharmacodinamia) 6
1. KHÁI QUÁT VỀ DƯỢC LỰC HỌC 6
2. CÁC LOẠI HÌNH RECEPTOR 7
3. SỰ HÌNH THÀNH LIÊN KẾT THUỐC – RECEPTOR 8
4. CƠ CHẾ HIỆU LỰC (TÁC DỤNG) CỦA PHỨC HỢP THUỐC – RECEPTOR 9
5. MỐI QUAN HỆ GIỮA LIỀU LƯỢNG VÀ ĐÁP ỨNG CỦA CƠ THỂ VỚI THUỐC 10
C. DƯỢC ĐỘNG HỌC (Pharmacokinetica) 13
1. KHÁI QUÁT VỀ DƯỢC ĐỘNG HỌC 13
2. SỰ VẬN CHUYỂN THUỐC QUA MÀNG SINH HỌC 14
3. QUÁ TRÌNH HẤP THU THUỐC Ở VẬT NUÔI 16
4. QUÁ TRÌNH PHÂN BỐ THUỐC TRONG CƠ THỂ (Distribucio) 19
5. SỰ BIẾN ĐỔI (CHUYỂN HOÁ) CỦA THUỐC TRONG CƠ THỂ VẬT NUÔI 21
6. THẢI TRỪ THUỐC 22
D. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN TÁC DỤNG CỦA THUỐC 25
1. LOÀI, GIỐNG 25
2. TUỔI 26
3. GIỚI TÍNH 26
4. LIỀU LƯỢNG THUỐC 26
5. ĐƯỜNG CẤP THUỐC 26
6. THỨC ĂN, NƯỚC UỐNG 26
7. TRẠNG THÁI BỆNH 27
8. SỰ GIẢM ĐỘ MẪN CẢM CỦA THUỐC 27
9. SỰ PHỤ THUỘC VÀO THUỐC (Dependencia) 27
10. ĐẶC ỨNG THUỐC (Idiosyncrasy) 27
11. DỊ ỨNG (Allergia) VÀ PHẢN ỨNG QUÁ MẪN (Anaphylactoid) CỦA THUỐC 28
E. TỒN LƯU CỦA THUỐC, THỜI GIAN CÁCH LY ĐẢM BẢO AN TOÀN VỆ SINH THỰC PHẨM 28
F. TƯƠNG TÁC THUỐC 29
1. CÁC TƯƠNG TÁC DƯỢC ĐỘNG HỌC 29
2. CÁC TƯƠNG TÁC DƯỢC LỰC HỌC 30

Phần 2
DƯỢC LÝ HỌC THÚ Y CHUYÊN KHOA

Chương 1. THUỐC CHỐNG MẦM BỆNH (Etiotropia) 31
1. KHÁI QUÁT CHUNG VỀ THUỐC CHỐNG MẦM BỆNH 31
2. THUỐC SÁT KHUẨN 31
3. THUỐC KHÁNG SINH 44
4. THUỐC CHỐNG VIRUS 110
5. THUỐC CHỐNG NẤM 112
6. THUỐC CHỐNG KÝ SINH TRÙNG VÀ ỨNG DỤNG THỰC TIỄN 118

Chương 2. THUỐC TÁC DỤNG LÊN HỆ THẦN KINH 151
1. THUỐC TÁC DỤNG ĐẾN HỆ THẦN KINH THỰC VẬT (TKTV) 152
2. THUỐC TÁC DỤNG LÊN HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG 167

Chương 3. THUỐC TÁC DỤNG LÊN HỆ TUẦN HOÀN 210
1. THUỐC ĐIỀU TRỊ SUY TIM 210
2. THUỐC ĐIỀU TRỊ LOẠN NHỊP TIM 213
3. THUỐC CHỐNG THIẾU MÁU 217
4. DỊCH TRUYỀN 219
5. THUỐC CHỐNG ĐÔNG MÁU 220
6. THUỐC CẦM MÁU 221

Chương 4. THUỐC ẢNH HƯỞNG ĐẾN HOẠT ĐỘNG CỦA HỆ TIÊU HOÁ .. 222
1. THUỐC KÍCH THÍCH TÍNH THÈM ĂN, NGON MIỆNG 222
2. THUỐC TÁC DỤNG LÊN THỰC QUẢN 223
3. CÁC THUỐC ẢNH HƯỞNG ĐẾN HOẠT ĐỘNG CỦA DẠ DÀY ... 224
4. THUỐC TẨY – NHUẬN TRÀNG (Laxativa, Purgativa) 228
5. THUỐC CẦM TIÊU CHẢY (Antidiarrhoica) 231
6. CÁC MEN TIÊU HOÁ 234
7. THUỐC TÁC DỤNG ĐẾN HOẠT ĐỘNG CỦA GAN VÀ MẬT .. 234

Chương 5. THUỐC TÁC DỤNG LÊN HỆ HÔ HẤP 238
1. THUỐC LÀM THAY ĐỔI DỊCH TIẾT CỦA PHẾ QUẢN (Secretolytica, Myolytica, Expectorantia) 238
2. THUỐC CHỮA HO (Antitussiva) 241
3. THUỐC DÃN PHẾ QUẢN 241
4. THUỐC CHỐNG VIÊM 242
5. THUỐC DÙNG HỒI SỨC HÔ HẤP 242

Chương 6. THUỐC TÁC DỤNG LÊN HỆ THỐNG TIẾT NIỆU 243
1. KHÁI QUÁT CHUNG 243
2. ĐIỂM LẠI QUÁ TRÌNH VẬN CHUYỂN NƯỚC, MỘT SỐ CHẤT KHI QUA THẬN 243
3. CÁC THUỐC ĐƯỢC SỬ DỤNG ĐỂ ĐIỀU HOÀ HỆ TIẾT NIỆU ... 244

Chương 7. DƯỢC LÝ HỌC VIÊM 252
1. MỘT SỐ KHÁI NIỆM CƠ BẢN VỀ VIÊM 252
2. CÁC THUỐC KÍCH VIÊM (Phlogistica) 254
3. CÁC THUỐC CHỐNG VIÊM (Antiphlogistica Antiinflammatorica) .. 255

Chương 8. CÁC THUỐC TÁC DỤNG LÊN HOẠT ĐỘNG CỦA HỆ MIỄN DỊCH 266
1. MỘT SỐ KHÁI NIỆM CƠ BẢN 266
2. NHỮNG ĐỊNH HƯỚNG CƠ BẢN CỦA MIỄN DỊCH ĐIỀU TRỊ 267
3. MỘT SỐ ỨNG DỤNG CỤ THỂ 267

Chương 9. HORMON TRONG ĐIỀU TRỊ THÚ Y 271
1. KHÁI QUÁT CHUNG 271
2. PHÂN LOẠI HORMON 271
3. PHƯƠNG THỨC CHỈ ĐẠO CHUNG VỀ ỨNG DỤNG CỦA HORMON TRONG THÚ Y 273
4. MỘT SỐ HORMON QUAN TRỌNG TRONG LÂM SÀNG THÚ Y. 273

Chương 10. CÁC CHẤT ẢNH HƯỞNG ĐẾN HOẠT ĐỘNG CỦA BỘ MÁY SINH SẢN 276
1. CÁC CHẤT TÁC DỤNG LÊN CÁC GONADO 276
2. CÁC HORMON SINH DỤC 278
3. CÁC PROSTAGLANDIN 282
4. CÁC THUỐC TÁC DỤNG ƯU TIÊN LÊN TỬ CUNG 285

Chương 11. CÁC THUỐC TÁC DỤNG ĐẾN QUÁ TRÌNH TRAO ĐỔI CHẤT ... 288
1. CÁC VITAMIN 288
2. CÁC CHẤT KHOÁNG 294

Chương 12. THUỐC TĂNG TRỌNG 302
1. THUỐC TĂNG TRỌNG KHÁNG KHUẨN 302
2. THUỐC TĂNG TRỌNG DO TÁC DỤNG TRỰC TIẾP ĐẾN TRAO ĐỔI CHẤT 305

TÀI LIỆU THAM KHẢO 308