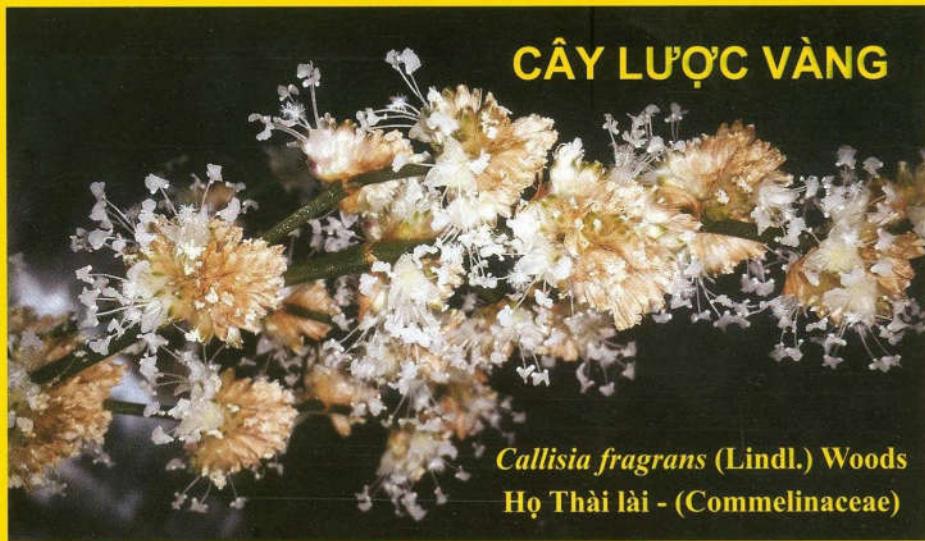


10
2016

tạp chí

DƯỢC HỌC

SỐ 486 * NĂM THỨ 56 * THÁNG RA 1 KỲ * ISSN 0866 - 7861



BỘ Y TẾ XUẤT BẢN

Địa chỉ Tòa soạn: 138A Giảng Võ - Quận Ba Đình - Hà Nội

Tel: 043.8461430 - 043.7368367

MỤC LỤC

NGHIÊN CỨU - KỸ THUẬT

- HÀ VĂN THÚY, LÊ THU THỦY: Phân tích khả năng đáp ứng các tiêu chuẩn "Thực hành tốt nhà thuốc" của một số nhà thuốc trong quá trình thẩm định tại Thành phố Hồ Chí Minh năm 2014 2
- NGUYỄN NGỌC ĐOAN TRANG, ĐÔNG THỊ XUÂN PHƯƠNG, PHẠM THỊ THÚY VÂN: Áp dụng bộ tiêu chuẩn STOPP/START 2008 trong sàng lọc các đơn thuốc có khả năng không phù hợp trên bệnh nhân cao tuổi tại một bệnh viện tuyến Trung ương ở miền Trung 7
- NGUYỄN THỊ MINH HẰNG, TÔ HẢI TÙNG, NGUYỄN THỊ TÚ OANH, CAO THỊ HUỆ, LÊ NGUYỄN THÀNH, NGUYỄN VĂN HÙNG: Nghiên cứu khả năng kháng u của cây lược vàng (*Callisia fragrans* (Lindl.) Woods) 11
- ĐINH THỊ TUYẾT LAN, TRẦN THANH TÙNG: Đánh giá độc tính của Cereneed-caps trên động vật thực nghiệm 15
- DANH MỸ THANH NGÂN, NGUYỄN MINH ĐỨC, NGUYỄN NGỌC KHÔI: Khảo sát tác dụng chống oxy hóa trên dòng tế bào HepG2 của sâm Việt Nam chế biến (*Panax vietnamensis* Ha et Grushv.) 19
- NGUYỄN THỦY DƯƠNG, NGUYỄN THU HẰNG: Đánh giá tác dụng chống viêm và giảm đau của hạt cần tây trên động vật thực nghiệm 24
- PHẠM VĂN HIỀN, NGUYỄN DUY BẮC, NGUYỄN THỊ THỦY, VŨ BÌNH DƯƠNG: Đánh giá hàm lượng adenosin và cordycepin trong các bộ phận khác nhau của đông trùng hạ thảo nuôi cấy (*Cordyceps sinensis* (Berk) Sacc) bằng phương pháp HPLC 28
- NGUYỄN THỊ THỦY AN, LUÔNG LỆ THỦY, THÁI NGUYỄN HÙNG THU, NGUYỄN THÁI AN: Phân lập moracin M, dihydromyricetin và cucumegastigman I từ lá sa kê (*Artocarpus communis* J. R. Forst. & G. Forst.) 32
- TRƯỜNG PHƯƠNG, TRẦN THỊ THẢO NGUYỄN: Nghiên cứu điều chế kẽm pyrithion 36
- HUỲNH NGỌC DUY, PHAN NGUYỄN TRƯỜNG THẮNG, NGUYỄN NGỌC VINH, TRƯỜNG THÉ KỶ: Xác định thông số được động học của dung dịch tiêm chứa 3-(2-chloropyridin-3-yl)-2-methyl)-4(3H)-quinnazolinon (NL197) trên thỏ thí nghiệm bằng phương pháp LC-MS/MS 41
- NGUYỄN THỊ THANH HƯƠNG, NGUYỄN HOÀNG ANH, TRẦN THỊ LAN ANH, LÊ THU THỦY: Phân tích một số giải pháp tăng cường hoạt động báo cáo ADR tại 10 bệnh viện tuyến tỉnh Việt Nam 45
- VĂN THỊ MỸ HUỆ, LÊ NGUYỄN THÀNH: Dẫn chất lai hóa giữa 11-azaartemisinin và 2-methoxy-6-cloroacridin: Tổng hợp và hoạt tính kháng tế bào ung thư 49
- ĐOÀN THÁI HƯNG, NGHIÊM ĐỨC TRỌNG, NGUYỄN QUÝNH NGA, MAI THỊ PHƯƠNG, NGUYỄN MINH KHỎI, PHƯƠNG THIỆN THƯƠNG: Nghiên cứu đặc điểm thực vật của cây thuốc viễn chí hoa vàng (*Polygala arillata* Buch.- Ham. ex D. Don) 54
- NGUYỄN THỊ THANH DUYÊN, DƯƠNG THỊ THUẬN: Nghiên cứu xây dựng công thức viên nén indapamide giải phóng kéo dài sử dụng Methocel K15M CR làm tá dược tạo cốt thân nước 58
- NGUYỄN THỊ KIM THU, MẶC ĐÌNH HÙNG: Tổng hợp các dẫn xuất 3-nitro-2,6-diphenyl-2H-chromen 63
- TRƯỜNG PHƯƠNG, HUỲNH VĂN THỐNG, PHẠM HOÀNG DUY NGUYỄN, LÊ THỊ NGỌC HUỆ: Tổng hợp và khảo sát hoạt tính kháng nấm, kháng khuẩn của một số dẫn 4-clorobenzothiazol 67

CONTENTS

RESEARCH - TECHNIQUES

- HÀ VĂN THÚY, LÊ THU THỦY: Analysis of actual capacity of observing the Good Pharmacy Practice (GPP) of pharmacies in Ho Chi Minh in 2014 on the basis of professional assessment documents 2
- NGUYỄN NGỌC ĐOAN TRANG, ĐÔNG THỊ XUÂN PHƯƠNG, PHẠM THỊ THÚY VÂN: Identification of the prevalence of PIP and detection of potentially inappropriate medication and potential prescribing omissions in treatment of elderly patients in a central hospital of the Central Vietnam by STOPP/START 2008 7
- NGUYỄN THỊ MINH HẰNG, TÔ HẢI TÙNG, NGUYỄN THỊ TÚ OANH, CAO THỊ HUỆ, LÊ NGUYỄN THÀNH, NGUYỄN VĂN HÙNG: Estimation of antitumor activity of the plant *Callisia fragrans* (Lindl.) Woods 11
- ĐINH THỊ TUYẾT LAN, TRẦN THANH TÙNG: Experimental study on the toxicity of Cereneed-caps 15
- DANH MỸ THANH NGÂN, NGUYỄN MINH ĐỨC, NGUYỄN NGỌC KHÔI: Antioxidant potential of the Vietnamese ginseng (*Panax vietnamensis* Ha et Grushv.) on the HepG2 cell line 19
- NGUYỄN THỦY DƯƠNG, NGUYỄN THU HẰNG: Experimental evaluation of anti-inflammatory and analgesic activities of the seed extracts of the celery *Apium graveolens* L. 24
- PHẠM VĂN HIỀN, NGUYỄN DUY BẮC, NGUYỄN THỊ THỦY, VŨ BÌNH DƯƠNG: Quantitative determination of adenosin and cordycepin in *Cordyceps sinensis* (Berk) Sacc by HPLC 28
- NGUYỄN THỊ THỦY AN, LUÔNG LỆ THỦY, THÁI NGUYỄN HÙNG THU, NGUYỄN THÁI AN: Isolation of moracin M, dihydromyricetin and cucumegastigman I from the leaves of *Artocarpus communis* (J. R. Forst. & G. Forst.) 32
- TRƯỜNG PHƯƠNG, TRẦN THỊ THẢO NGUYỄN: Synthesis of Zinc pyrithione 36
- HUỲNH NGỌC DUY, PHAN NGUYỄN TRƯỜNG THẮNG, NGUYỄN NGỌC VINH, TRƯỜNG THÉ KỶ: Study on pharmacokinetics of injection solutions of 3-(2-chloropyridin-3-yl)-2-methyl)-4(3H)-quinnazolinon (NL197) in experimental rabbits by LC-MS/MS 41
- NGUYỄN THỊ THANH HƯƠNG, NGUYỄN HOÀNG ANH, TRẦN THỊ LAN ANH, LÊ THU THỦY: Essential pharmacovigilant solutions for effective ADR reporting in 10 Vietnam provincial hospitals 45
- VĂN THỊ MỸ HUỆ, LÊ NGUYỄN THÀNH: Synthesis and cytotoxicity of hybrid derivatives of 11-azaartemisinin and 2-methoxy-6-cloroacridin 49
- ĐOÀN THÁI HƯNG, NGHIÊM ĐỨC TRỌNG, NGUYỄN QUÝNH NGA, MAI THỊ PHƯƠNG, NGUYỄN MINH KHỎI, PHƯƠNG THIỆN THƯƠNG: Study on the botanic morphology of the species *Polygala arillata* (Buch.- Ham. ex D. Don) 54
- NGUYỄN THỊ THANH DUYÊN, DƯƠNG THỊ THUẬN: Designation and preparation of sustained-release systems for indapamide with Methocel K15M CR as the hydrophilic matrix expedient 58
- NGUYỄN THỊ KIM THU, MẶC ĐÌNH HÙNG: Synthesis of some 3-nitro-2,6-diphenyl-2H-chromen derivatives 63
- TRƯỜNG PHƯƠNG, HUỲNH VĂN THỐNG, PHẠM HOÀNG DUY NGUYỄN, LÊ THỊ NGỌC HUỆ: Synthesis and antifungal, microbicidal acitivity of some derivatives of 4-clorobenzothiazol 67

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

Phân tích một số giải pháp tăng cường hoạt động báo cáo ADR tại 10 bệnh viện tuyến tỉnh Việt Nam

Nguyễn Thị Thanh Hương^{1*}, Nguyễn Hoàng Anh²

Trần Thị Lan Anh¹, Lê Thu Thủy¹

¹Trường Đại học Dược Hà Nội

²Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc

* E-mail: thanhhuong.duochn@gmail.com

Summary

With regard that under-reporting of spontaneous adverse drug reactions (ADR) has been regarding as one of the most drawbacks of pharmacovigilance systems all over the world, exploration of primary limitations and proposal of solutions to improve ADR reporting were undertaken involving 10 sentinel hospitals. Some solution groups were found, of which the key ones were management, human resources, education and training. Further, of these, the most appropriate solution to address this issue were education and training (92.3%), followed by establishment of rules and procedures (88.2%). Specifically noteworthy, training courses in pharmacovigilance covering topic-based trainings and expert experience sharings were essentially required to be organized more and more frequently for variably diverse medical staffs. Besides, designing health staffs specialized in ADR to maintain the relevant activities in hospitals and enhancing online reporting channels were also encouraged.

Keywords: ADR, adverse drug reaction, health staff, solution.

Đặt vấn đề

Báo cáo phản ứng có hại của thuốc (ADR) gửi đến Trung tâm Cảnh giác Dược Quốc gia được coi là hoạt động quan trọng nhất để phát hiện các tín hiệu an toàn thuốc, là bước đầu tiên của quy trình Cảnh giác Dược. Tuy nhiên, không phải tất cả các ADR xảy ra trong thực hành được báo cáo tới Trung tâm Cảnh giác Dược^[7]. Thực trạng báo cáo thiếu đã trở thành hạn chế lớn nhất của hoạt động báo cáo tự nguyện ADR từ cán bộ y tế (CBYT) ở tất cả các quốc gia. Các nghiên cứu về hoạt động báo cáo ADR của CBYT trên thế giới và tại Việt Nam thường tập trung khảo sát, phân tích các khó khăn, nguyên nhân không tham gia báo cáo ADR và chỉ ra những biện pháp can thiệp giúp tăng cường một cách hệ thống hoạt động này^[1,5]. Hiện nay, chưa có nghiên cứu nào ở trong nước phân tích để đưa ra các giải pháp can thiệp phù hợp với thực tế của bệnh viện đa khoa tuyến tỉnh Việt Nam. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu *Đưa ra một số giải pháp tăng cường hoạt động báo cáo ADR tại 10 bệnh viện tuyến tỉnh Việt Nam* thông qua việc phân tích những hạn chế của các giải pháp đã triển khai tại bệnh viện.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, kết hợp định lượng và định tính được tiến hành từ tháng 4/2015 đến tháng 12/2015 tại 10 bệnh viện đa khoa

(BVĐK) tuyến tỉnh bao gồm BVĐK Quảng Ninh, BVĐK tỉnh Thanh Hóa, BV Hữu Nghị Việt Tiệp (Hải Phòng), BV Thanh Nhàn (Hà Nội), BVĐK Xanh Pôn (Hà Nội), BV Đà Nẵng, BV Nhân dân Gia Định (TPHCM), BVĐK tỉnh Đồng Nai, BVĐK tỉnh Đồng Tháp, BVĐK Trung tâm An Giang.

Nghiên cứu định lượng: Cỡ mẫu cho phỏng vấn cán bộ y tế

$$n = \frac{p_0(1-p_0) \left(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta} \sqrt{\frac{p_0(1-p_0)}{p_0(1-p_0)}} \right)^2}{(p_a - p_0)^2}$$

Trong đó: lực kiểm định = 90%; $\alpha = 0,05$;

p_0 : tỷ lệ kỳ vọng từ mẫu nghiên cứu (chọn $p_0 = 0,30$);

p_a : tỷ lệ CBYT có nhận thức đúng về ADR từ 1 nghiên cứu trước,

$p_a = 0,27$ ^[1]. Tính được $n = 2361$.

Tính dư 10% và làm tròn → Cỡ mẫu nghiên cứu là: 2600.

Sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện, số lượng CBYT (bác sĩ, dược sĩ, điều dưỡng) phỏng vấn bằng bộ câu hỏi tại mỗi bệnh viện được tính dựa trên số khoa lâm sàng. Bộ câu hỏi sẽ được gửi đến CBYT tại các khoa phòng ở bệnh viện sau đó sẽ được thu thập lại và gửi về nhóm nghiên cứu (qua đường bưu điện) để tiến hành xử lý số liệu. Số liệu được làm sạch, nhập vào phần mềm Epi info 7 và phân tích bằng phần mềm Stata 12.

Nghiên cứu định tính: 30 cuộc phỏng vấn sâu (PVS) và 10 buổi thảo luận nhóm (TLN) được thực hiện. Đối tượng PVS là các cán bộ làm công tác quản lý và chuyên môn ở Khoa Dược,

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

Khoa Lâm sàng, Phòng Điều dưỡng, Phòng Kế hoạch tổng hợp và Ban Giám đốc bệnh viện. Mỗi buổi TLN tại bệnh viện gồm 8 CBYT tham gia hoạt động báo cáo ADR. Tất cả các cuộc PVS và TLN đều được ghi âm, gõ bằng toàn bộ và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu. Số liệu được mã hoá và phân tích theo chủ đề sử dụng phần mềm Nvivo 7.

Kết quả nghiên cứu

Các giải pháp được CBYT lựa chọn trong bộ câu hỏi cũng như được đề xuất trong PVS và TLN được nhóm nghiên cứu tổng hợp lại bao gồm giải pháp liên quan đến: quy trình, cơ sở vật chất, nhân lực và vai trò quản lý.

Kết quả khảo sát bằng bộ câu hỏi từ 2600 CBYT về các giải pháp được trình bày trong bảng dưới đây.

Bảng 1: Giải pháp giúp tăng cường hoạt động báo cáo ADR

Giải pháp	Tần suất	Tỷ lệ (%)
Có cơ chế quy định, quy trình rõ ràng về hoạt động BC ADR trong BV	2180	88,2
Đào tạo, tập huấn về Cảnh giác Dược và sử dụng thuốc hợp lý, an toàn	2288	92,3
Phối hợp với 1 cán bộ đầu mối của BV để giúp hoàn thành BC ADR	1974	79,7
Phản hồi thông tin kết quả đánh giá ADR cho CBYT đã gửi BC ADR	1877	75,8
Có nhiều kênh, hình thức BC (điện thoại, báo cáo trực tuyến, email)	1663	67,3
Có kinh phí hỗ trợ hoạt động BC ADR	1376	55,6

Giải pháp liên quan đến quy trình

Ban hành quy định rõ ràng về báo cáo ADR: 10 bệnh viện khảo sát đều đã ban hành và phổ biến quy trình báo cáo ADR đến khoa phòng bằng nhiều hình thức khác nhau (phổ biến trong giao ban, gửi văn bản, tập huấn). Ý kiến của một số lãnh đạo bệnh viện trong PVS cho biết hoạt động báo cáo ADR là một tiêu chí trong nội dung kiểm tra của bệnh viện nhưng chưa có biện pháp để đánh giá việc thực hiện quy trình của CBYT và chưa có chế tài cụ thể cho hoạt động này.

Kết quả khảo sát cũng cho thấy có tới 88,2% CBYT được khảo sát cho rằng cần phải “có cơ chế quy định và quy trình rõ ràng về hoạt động báo cáo ADR trong bệnh viện”.

Giải pháp về cơ sở vật chất

Cải tiến mẫu báo cáo ADR hiện hành, xây dựng mẫu báo cáo riêng phù hợp

Với mẫu báo cáo ADR hiện nay, một số CBYT cho rằng mục “mô tả biểu hiện ADR” và “cách xử trí phản ứng” nên chuyển sang dạng câu trả lời sẵn giúp tiết kiệm thời gian: “...liệt kê một hội chứng luôn thí dụ như tụt huyết áp, nổi ban dị ứng chẳng hạn... Bác sĩ, điều dưỡng chỉ tích vào có hay không có.” - (TLN-BV2).

Ý kiến khác cho rằng nên đơn giản hóa mẫu báo cáo, tuy nhiên cần cân nhắc để đảm bảo đủ thông tin cần thiết cho việc đánh giá mối quan hệ thuốc nghi ngờ và phản ứng: “Việc báo cáo cần nhiều thông tin quá nêu rõ, chính vì thế cần đơn giản hóa bao nhiêu thì tốt bấy nhiêu nhưng đơn giản hóa thì phải đủ thông tin.” - (BGĐ-BV8).

Một số bệnh viện hiện nay đã xây dựng mẫu báo cáo riêng phù hợp với khoa phòng như mẫu báo cáo của Khoa Dị ứng hay mẫu báo cáo riêng biệt cho các thuốc có nguy cơ cao như thuốc cản quang chứa iod sử dụng trong chẩn đoán hình ảnh cũng mang lại nhiều thuận lợi cho CBYT trong công tác ghi nhận, báo cáo ADR: “Với Xenetic khoa Dược đã có mẫu báo cáo riêng cho thuận tiện” - (DS-BV9).

Tăng cường hình thức báo cáo trực tuyến hoặc tùy theo trường hợp ADR mà lựa chọn hình thức báo cáo phù hợp

Đa dạng hóa các hình thức báo cáo như báo cáo giấy, báo cáo trực tuyến, điện thoại, email được nhiều CBYT đề xuất khi được khảo sát theo bộ câu hỏi (67,3%) hoặc TLN: “Nếu báo cáo hết các trường hợp thì báo cáo qua mạng hay hơn” - (TLN-BV2).

Hỗ trợ kinh phí và trang thiết bị, tài liệu

55,6% CBYT được khảo sát cho rằng có kinh phí hỗ trợ sẽ giúp tăng cường hoạt động báo cáo ADR. Với kinh phí hoạt động hiện nay, nhiều bệnh viện chưa thể có chế tài khen thưởng cho hoạt động này. Tuy nhiên, tỷ lệ CBYT lựa chọn giải pháp này thấp nhất cho thấy đây không phải là giải pháp ưu tiên giúp tăng cường hoạt động báo cáo ADR.

Ngoài ra, CBYT cũng đề cập trong PVS, TLN đó là trang bị đầy đủ thiết bị, tài liệu về Cảnh giác Dược và ADR cho các khoa phòng trong bệnh viện.

Giải pháp liên quan đến nhân lực

Thay đổi kiến thức và thái độ của CBYT về hoạt động báo cáo ADR

Kết quả TLN cho thấy một bộ phận CBYT chưa nhận thức đầy đủ về phản ứng có hại và các ADR cần báo cáo, đối với ADR đã biết (đã có trong y văn) hoặc ADR nhẹ thì CBYT sẽ không báo cáo: “Những phản ứng trong y văn ghi rồi thì không báo

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

cáo nữa, đọc tờ rơi của thuốc đã ghi những tác dụng như vậy rồi" - (TLN-BV8).

Cán bộ y tế cũng gặp khó khăn do thiếu kiến thức lâm sàng liên quan đến ADR như: khó phát hiện ADR do triệu chứng không điển hình, khó phân biệt với triệu chứng bệnh, hoặc dấu hiệu của tuổi tác.

CBYT còn có nhận thức chưa đúng về tầm quan trọng ADR và một số cán bộ còn e ngại vấn đề quy kết trách nhiệm, lo sợ bị đánh giá là sai phạm hay năng lực yếu kém.

Như vậy, cần có những giải pháp giúp nâng cao kiến thức và thay đổi thái độ của CBYT về hoạt động Cảnh giác Dược và báo cáo ADR.

Tăng cường đào tạo, tập huấn về Cảnh giác Dược để thay đổi kiến thức, thái độ của CBYT

Đào tạo, tập huấn cũng là giải pháp được CBYT tham gia khảo sát lựa chọn nhiều nhất trong số các giải pháp đưa ra (92,2%). Hiện tại, các bệnh viện đã có đào tạo, tập huấn, tuy nhiên các ý kiến cho rằng cần tăng cường đào tạo, tập huấn cho CBYT hơn.

Tổ chức đào tạo theo khoa phòng, chuyên môn và có sự hỗ trợ của chuyên gia

Cần tổ chức đào tạo, tập huấn theo nhu cầu của khoa lâm sàng để đảm bảo được tính chuyên sâu và thu hút CBYT tham gia đầy đủ hơn.

Cán bộ tập huấn nếu được sự hỗ trợ của các chuyên gia thì sẽ hiệu quả hơn.

"Đào tạo tập huấn của trung tâm DI & ADR Quốc gia nên có. Ở bệnh viện có tự đào tạo nhưng

có đào tạo của trung tâm thì sẽ tin tưởng hơn." - (DS-BV1).

Đối tượng được đào tạo cần được mở rộng cho cả điều dưỡng do đây là người trực tiếp chăm sóc người bệnh và thường là người đầu tiên phát hiện ADR:

Giải pháp về quản lý

Tăng cường nhân lực, có cán bộ phụ trách và cán bộ hỗ trợ hoạt động báo cáo ADR

Nhân lực là điều kiện thiết yếu để triển khai, duy trì và tăng cường hoạt động báo cáo ADR trong bệnh viện. Tuy nhiên các cán bộ phụ trách, đầu mối về báo cáo ADR thường phải kiêm nhiệm nhiều công việc. Vì vậy cần thiết có cán bộ chuyên trách cảnh giác dược và cán bộ hỗ trợ là điều dưỡng trưởng tại các khoa phòng với vai trò là "chân rết".

Kết quả khảo sát bằng bộ câu hỏi cho thấy việc phối hợp cán bộ dược với một cán bộ đầu mối sẽ giúp tăng cường hoạt động báo cáo ADR (tỷ lệ 79,7%).

Cơ quan quản lý cần phản hồi kịp thời, rộng rãi và nội dung về chuyên môn hơn

75,8% CBYT được khảo sát lựa chọn giải pháp "Phản hồi thông tin kết quả đánh giá ADR cho cán bộ y tế đã gửi báo cáo ADR". Kết quả TLN và PVS cho thấy cần cải thiện công tác phản hồi.

Bên cạnh đó, hình thức phản hồi cần nhanh chóng, kịp thời và phổ biến rộng rãi, thông báo các phản hồi về ADR trong giao ban chung toàn bệnh viện để tất cả CBYT đều biết từ đó sẽ rút kinh nghiệm cho việc sử dụng thuốc trong các trường hợp tương tự.

Bảng 2: Tóm tắt các biện pháp để xuất tăng cường hoạt động báo cáo ADR

Yếu tố	Rào cản	Biện pháp đề xuất	
Quy trình	Chưa có chế tài và quy định	- Cần ban hành quy định rõ ràng về hoạt động báo cáo ADR và phổ biến đến tất cả CBYT	
Mẫu báo cáo phức tạp	- Đơn giản hóa mẫu báo cáo hiện hành - Xây dựng một số mẫu báo cáo riêng phù hợp với đặc thù của phản ứng có hại hoặc các thuốc có nguy cơ cao		
Cơ sở vật chất	Hình thức báo cáo chưa phù hợp, chưa linh hoạt Chưa có hỗ trợ về kinh phí, tài liệu, trang thiết bị đầy đủ	- Rà soát cập nhật các quy trình báo cáo tại BV, tăng cường phổ biến đến CBYT các hình thức báo cáo trực tuyến, điện thoại, fax...	- Có chế tài khen thưởng phù hợp - Trang bị đầy đủ thiết bị và tài liệu
Dược, báo cáo ADR	Có kiến thức chưa đầy đủ và thái độ chưa tích cực về hoạt động cảnh giác	- Đào tạo, tập huấn cho CBYT	
		- Ban hành quy định, quy trình và có chế tài khen thưởng với hoạt động báo cáo, giám sát ADR tại các đơn vị	
	Tần suất đào tạo, tập huấn còn ít	- Tăng tần suất đào tạo, tập huấn	
Nhân lực	Đào tạo, tập huấn toàn viện, nội dung còn rộng, chung chung	- Rà soát, chuẩn hoá, chuyên sâu hóa nội dung đào tạo tập huấn định hướng phục vụ thực hành lâm sàng	
	Bệnh viện tự đào tạo nên chưa đáp ứng yêu cầu CBYT	- Phù hợp với các cơ sở đào tạo Y Dược; trung tâm DI & ADR Quốc gia và Khu vực hỗ trợ hoạt động đào tạo	
	Đối tượng tham gia tập huấn còn hạn chế, chủ yếu bác sĩ và dược sĩ	- Mở rộng đối tượng (tập huấn cho tất cả CBYT liên quan đến sử dụng thuốc trong bệnh viện)	

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

	Thiếu cán bộ phụ trách và đầu mối	- Triển khai mạng lưới an toàn thuốc trong bệnh viện bao gồm cán bộ chuyên trách về ADR và các chẩn đoán đầu mối tại các khoa, phòng điều trị
Quản lý	Phản hồi còn chậm, nội dung còn chung chung	Phản hồi kịp thời, nội dung chuyên môn tập trung sâu hơn vào nguyên nhân, các yếu tố nguy cơ và biện pháp xử trí dự phòng ADR
	Mới chỉ phản hồi cho người báo cáo	Phản hồi tập trung cho đầu mối tại BV, tổng kết rút kinh nghiệm các ca lâm sàng và báo cáo ADR trong từng giai đoạn để phục vụ công tác sử dụng thuốc hợp lý - an toàn

Bàn luận

Để tăng cường hoạt động báo cáo ADR tự nguyện từ CBYT cần có quy định bắt buộc CBYT báo cáo khi phát hiện ADR như một phần hoạt động chuyên môn thường quy. Song khi mẫu báo cáo ADR phức tạp cũng gây khó khăn cho việc viết báo cáo [1]. Vì thế việc thiết kế mẫu báo cáo riêng với một số khoa phòng hoặc nhóm thuốc đặc trưng là cần thiết tạo điều kiện thuận lợi cho CBYT. Một số nghiên cứu trong nước và trên thế giới cho thấy mẫu báo cáo phức tạp là một trong các nguyên nhân gây khó khăn cho CBYT [1,5]. Đa dạng hình thức báo cáo khác ngoài hình thức báo cáo giấy sẽ gia tăng số lượng báo cáo ADR. Nghiên cứu tại Thụy Điển năm 2009 cũng đã chỉ ra đây là biện pháp tốt giúp tăng tỷ lệ báo cáo [8]. Hiện nay, trung tâm DI & ADR Quốc gia đã triển khai hỗ trợ CBYT sử dụng nhiều hình thức để báo cáo ADR (qua website, điện thoại, giấy...).

Nhân lực mà một trong những yếu tố quan trọng quyết định sự thành công của các giải pháp. Theo kết quả nghiên cứu của tác giả Trần Thị Lan Anh và cộng sự cho thấy tại các bệnh viện có sự tham gia tích cực của dược sĩ trong hoạt động báo cáo ADR, số lượng và chất lượng báo cáo có cải thiện rõ rệt [2]. Trong điều kiện hạn chế về nguồn nhân lực như hiện nay, biện pháp cụ thể có thể triển khai được đó là tăng cường vai trò của dược sĩ đặc biệt vai trò là đầu mối trong hoạt động báo cáo ADR. Giải pháp có cán bộ đầu mối phụ trách cũng là giải pháp được lựa chọn với tỉ lệ cao trong nghiên cứu tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương (88,3%) hay Trung Quốc (32,9%) [3,10]. Thực trạng bệnh viện không chỉ thiếu về nhân lực mà CBYT còn có kiến thức chưa đầy đủ và thái độ thiếu tích cực. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng kiến thức, thái độ có mối liên quan đến hiện tượng báo cáo thiếu [4,5]. Kết quả từ PVS và TLN cho thấy CBYT chưa nhận thức được tầm quan trọng của báo cáo ADR, những trường hợp ADR cần báo cáo. Ở nhiều nước không biết ADR cần báo cáo là một trong những lý do chủ yếu khiến CBYT không báo cáo [5]... Do đó cần đào tạo, tập huấn cho CBYT, đây là giải pháp được CBYT tham gia khảo sát trong nghiên cứu lựa chọn cao nhất (chiếm 92,3%). Tỷ lệ này tương tự với

một nghiên cứu thực hiện tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương (94,4%) [3]. Đào tạo và tập huấn cũng là giải pháp được đề xuất chủ yếu trong nhiều nghiên cứu trước đây [8]. Đào tạo, tập huấn về ADR và vai trò của báo cáo tự nguyện cũng được coi là một trong những chiến lược lâu dài để tăng cường Cảnh giác Dược và hạn chế tình trạng báo cáo thiếu trong hệ thống báo cáo tự nguyện [9]. Trong quá trình thực hành lâm sàng, 69,7% CBYT tham gia nghiên cứu khi người bệnh gặp ADR khó xác định ADR [1]. Điều này xảy ra do nhiều nguyên nhân khác nhau như: triệu chứng ADR không điển hình, thiếu các máy móc xét nghiệm cần thiết giúp chẩn đoán phân biệt, bệnh nhân tự dùng thuốc và chưa có thái độ phản ánh mọi biểu hiện lâm sàng với CBYT. Ngoài ra, CBYT phải chịu áp lực công việc và tâm lý lớn từ bệnh nhân và xã hội. Bệnh nhân đông, khối lượng công việc nhiều, e ngại quy kết trách nhiệm cùng với làm báo cáo mất thời gian là những lý do góp phần làm cho CBYT thường bỏ qua, không báo cáo đặc biệt là những phản ứng nhẹ, những phản ứng đã biết rõ của thuốc.

Thêm vào nữa, để tăng cường công tác báo cáo ADR cần cho CBYT phải thấy được hiệu quả của hoạt động này, phản hồi từ trung tâm DI & ADR cần mang lại những ý nghĩa thực tế trên lâm sàng, đáp ứng mong muốn của CBYT, tập trung vào những nội dung như: nguyên nhân gây ra phản ứng, hướng dẫn xử trí, tỷ lệ phản ứng trong và ngoài đơn vị. Tuy nhiên, để phản hồi có hiệu quả không thể thiếu sự hợp tác tích cực từ phía bệnh viện bằng cách báo cáo ADR đầy đủ, kịp thời và chất lượng. Vì vậy, thông tin hai chiều từ trung tâm DI & ADR Quốc gia và các đơn vị là vô cùng quan trọng.

Kết luận

Một số giải pháp tăng cường hoạt động báo cáo ADR quan trọng đã được xác định bởi nghiên cứu gồm: có cán bộ đầu mối là dược sĩ tại các bệnh viện, tăng cường hình thức báo cáo trực tuyến; tăng cường tần suất, mở rộng đối tượng đào tạo, tập huấn; nội dung phản hồi từ trung tâm DI & ADR Quốc gia cần đưa ra những thông tin mang tính chất chuyên môn hơn.

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Thị Thanh Hương, Nguyễn Hoàng Anh (2015), "Nghiên cứu kiến thức, thái độ, thực hành (KAP) của cán bộ y tế về Cảnh giác Dược tại một số bệnh viện", *Báo cáo nghiên cứu do quỹ GF tài trợ, Trường Đại học Dược Hà Nội*.
2. Trần Thị Lan Anh, Trần Ngân Hà, Phạm Thúy Vân, Nguyễn Thị Thanh Hương, Nguyễn Hoàng Anh (2015), "Phân tích thực trạng hoạt động Cảnh giác Dược tại một số bệnh viện đa khoa tuyến tỉnh giai đoạn 2010-2012", *Tạp chí Nghiên cứu Dược và Thông tin thuốc*, 5, tr. 1-7.
3. Vũ Minh Duy, Nguyễn Huy Tuân (2015), "Khảo sát nhận thức, thái độ và thực hành báo cáo phản ứng có hại của thuốc của nhân viên y tế Bệnh viện Phụ sản Trung ương", *Tạp chí Y Dược học quân sự*, 40(4), tr. 23-28.
4. Joseph O. Fadare et al (2011), "Knowledge, attitude and practice of adverse drug reaction reporting among healthcare workers in a tertiary centre in Northern Nigeria", *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 10(3), pp. 235-242.
5. Varallo F. R. et al (2014), "Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: a systematic review", *Rev. Esc. Enferm. USP*, 48(4), pp. 739-747.
6. Bäckström Elisabet Ekman (2009), "Attitudes among hospital physicians to the reporting of adverse drug reactions in Sweden", *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 65, pp. 43-46.
7. Hazell L. S. S. (2006), "Under reporting of adverse drug reactions: A systematic review", *Drug Saf.*, 29(5), pp. 385-3968. Rehan H. S., Sah Ravinder Kumar, Chopra Deepa (2012), "Comparison of knowledge, attitude and practices of resident doctors and nurses on adverse drug reaction monitoring and reporting in a tertiary care hospital", *Indian Journal of Pharmacology*, 44(6), pp. 599-703.
8. S. B. Rawson Nigel (2015), "Canada's adverse drug reaction reporting system: a failing grade", *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 22(2), pp. 167-172.
9. Su Changhai, Ji Hui, Su Yixin (2010), "Hospital pharmacists' knowledge and opinions regarding adverse drug reaction reporting in Northern China", *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 19(3), pp. 217-22.

(Ngày nhận bài: 19/08/2016 - Ngày duyệt đăng: 03/10/2016)

Dẫn chất lai hóa giữa 11-azaartemisinin và 2-methoxy-6-cloroacridin: Tổng hợp và hoạt tính kháng tế bào ung thư

Văn Thị Mỹ Huệ^{1*}, Lê Nguyễn Thành²

¹ Trường Đại học Dược Hà Nội

² Viện Hóa sinh biển, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

* E-mail: vanmyhue2@yahoo.com

Summary

A new series of hybrid derivatives via amide linkage (**8a-d**) were obtained by a reaction between 11-azaartemisinin carboxylic acid (**7**) and 2-methoxy-6-chloroacridine diamine (**6a-d**). The cytotoxicity of the synthesized compounds was evaluated against the Hep-G2 (hepatocellular carcinoma) and MCF-7 (human breast carcinoma) cancer cell lines. Of the tested compounds, the hybrid derivative **8d** exhibited the strongest anticancer activity on both cancer cell lines with IC_{50} value of 2.03-2.21 $\mu\text{g/ml}$.

Keywords: Hybrid, 11-azaartemisinin, 2-methoxy-6-chloroacridine, anticancer, cytotoxicity.

Đặt vấn đề

Artemisinin là một hợp chất sesquiterpen được phân lập từ cây thanh hao hoa vàng (*Artemisia annua* L.), được phát triển và sử dụng làm thuốc điều trị sốt rét. Gần đây, artemisinin cùng với các dẫn chất được phát hiện có nhiều tác dụng sinh học khác như kháng virus, kháng ung thư. Cơ chế kháng ung thư của artemisinin có thể dựa trên phản ứng của cầu nối peroxyd trong phân tử artemisinin và ion Fe tạo thành gốc tự do tiêu diệt các tế bào

ung thư. Ưu điểm của artemisinin và các dẫn chất là tính chọn lọc trong việc tiêu diệt các tế bào ung thư. Hoạt tính kháng ung thư của artemisinin và các dẫn chất được tăng cường khi kết hợp với các phân tử khác dựa trên phương pháp lai hóa. Đã có một số báo cáo về các hợp chất lai hóa chống ung thư được phát triển như các hợp chất artemisinin-chalcon, artemisinin-acridin [1-3].

Lai hóa giữa các phân tử có hoạt tính sinh học là một hướng tiếp cận trong phát triển thuốc