

Nghiên cứu tổng hợp benzyloxyacetaldehyd làm nguyên liệu tổng hợp mạch nhánh của taxoter

Nguyễn Thị Hà, Nguyễn Thị Thu Trang, Nguyễn Văn Tài*

Viện Dược liệu

E-mail: nguyenvantai1111@gmail.com

Summary

Benzyloxyacetaldehyde, an important intermediate in the synthesis of the branched chain of β -phenyl-isoserine of Taxotere (widely used in the treatment of a variety of cancers including breast, lung, prostate, gastric, head and neck, and ovarian cancer) was synthesized from 2-benzyloxyethanol by oxidizing with another catalyst. Benzyloxyacetaldehyde was synthesized from benzylobromide through a two-step pathway: First, nucleophilic substitution with ethylglycol (10.43 gr; 168 mmol; 10 eqv.) in the presence of NaH (0.48 gr; 120 mmol; 1.05 eqv.) and benzylobromide (2.8 gr; 16.8 mmol; 1.0 eqv.) (reaction temp. = -15°C , reaction time - 30mins) to give 2-(benzyloxy)ethanol (1) (yield = 81.1%); followed by subsequent oxidation of (1) (1.0 gr; 6.57 mmol; 1.0 eqv.) in DCM solvent, by 1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (Dess-Martin periodinan) (4.18 g; 9.85 mmol; 1.5 eqv.) at room temperature for 4.0 hrs (yield: 57.6%), and other oxidant agent as pindiniumchlorocro-at (PCC), DMSO/DCC; DMSO/(COCl)₂/Et₃N; SO₂/pyridin/Et₃N; DMSO/P₂O₅/Et₃N, 2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-1-yl)oxyl (TEMPO)/NaClO in organic solvents. The synthesis showed simple and practically applicable to larger scales.

Keywords: 2-Benzyloxyethanol, benzyloxyacetaldehyde, β -phenyl-isoserine, taxotere.

Đặt vấn đề

Benzyloxyacetaldehyd là nguyên liệu quan trọng trong ngành công nghiệp Dược phẩm và các quá trình sản xuất các hóa chất trong nông nghiệp [10]. Theo các công trình nghiên cứu trước đây, benzyloxyacetaldehyd là nguyên liệu trung gian để tổng hợp một số chất có hoạt tính sinh học cao như (+)-bullatacin một chất có tác dụng ức chế tế bào ung thư [9], Patulin một chất kháng sinh chống lại vi khuẩn Gram dương và Gram âm [8], hydroxyethylamino sulfonamid chất có tác dụng ức chế virus HIV gây suy giảm miễn dịch ở người [8]. Đặc biệt trong quá trình tổng hợp mạch nhánh của taxoter, hoạt chất có tác dụng chống ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư dạ dày [9]. Hiện nay trên thị trường benzyloxyacetaldehyd có giá thành khá cao, trên thế giới có một vài công trình nghiên cứu tổng hợp dẫn xuất này, tuy nhiên điều kiện phản ứng chưa phù hợp ở Việt Nam. Trong nước cũng đã có một số công trình nghiên cứu tổng hợp taxoter [1, 2], tuy nhiên hầu hết các tác giả đều chưa nghiên cứu tổng hợp benzyloxyacetaldehyd để làm nguyên liệu cho tổng hợp mạch nhánh taxoter. Vì vậy, trong đề tài

cấp Sở KHCN Hà Nội: "Nghiên cứu quy trình bán tổng hợp taxoter từ 10-DAB III" chúng tôi đã nghiên cứu tổng hợp benzyloxyacetaldehyd làm nguyên liệu cho quá trình tổng hợp mạch nhánh taxoter. Bài báo này thông báo kết quả lần đầu tiên nghiên cứu tổng hợp benzyloxyacetaldehyd bằng cách sử dụng các chất oxi hóa khác nhau để làm tăng hiệu suất của phản ứng.

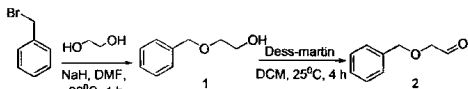
Nguyên vật liệu và phương pháp nghiên cứu

Nguyên vật liệu

Dung môi và hóa chất được cung cấp bởi các hãng Merck, Fisher, AK Scientific hoặc Trung Quốc và được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. Sắc ký lớp mỏng được tiến hành trên bản mỏng silica gel GF₂₅₄ của Merck. Phổ cộng hưởng từ ¹H-NMR và ¹³C-NMR được đo trên máy Bruker AV500. Phổ hồng ngoại được đo trên máy Impact 410 Nicolet. Phổ khối lượng đo trên máy Shimadzu Model 2010 EV.

Phương pháp nghiên cứu

Quy trình tổng hợp benzyloxyacetaldehyd được chúng tôi thực hiện thông qua hai giai đoạn như sơ đồ 1 sau:



Sơ đồ 1: Sơ đồ tổng hợp benzyloxyacetaldehyd

Theo sơ đồ trên quá trình tổng hợp benzyloxyacetaldehyd được thực hiện qua hai giai đoạn đi từ chất đầu là benzylobromid, thực hiện phản ứng thế nucleophilin với ethylglycol, sử dụng base mạnh là NaH trong dung môi DMF, thu được sản phẩm là 2-(benzyloxy)ethanol (1)^[9], tiếp theo là giai đoạn thực hiện phản ứng oxi hóa rượu bậc 1 của 2-(benzyloxy)ethanol với các tác nhân oxi hóa khác nhau như là 1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (Dess-Martin periodinan), piridiniumchlorocro-at (PCC), DMSO/DCC, DMSO/(COCl)₂/Et₃N, SO₂/piridin/Et₃N, DMSO/P₂O₅/Et₃N, 2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-1-yl)oxyyl (TEMPO)/NaClO, trong dung môi hữu cơ để thu được benzyloxyacetaldehyd (2).

Thực nghiệm

Tổng hợp 2-(benzyloxy)ethanol (1)

Trong bình 3 cổ dung tích 50 ml có lắp sinh hàn, que khuấy từ, nhiệt kế, thêm vào đó NaH (0,48 g; 120 mmol; 1,05 eqv.) làm lạnh phản ứng xuống -15°C, ethylenglycol (10,43 g; 168 mmol; 10 eqv.) được thêm vào và duy trì nhiệt độ phản ứng ở nhiệt độ này trong thời gian 30 phút. Tiếp tục thêm vào đó benzylobromid (2,8 g; 16,8 mmol; 1 eqv.) và duy trì nhiệt độ ở -15°C trong thời gian 1 giờ. Nâng dần nhiệt độ phản ứng lên 85-90°C trong thời gian 4 giờ. Kết thúc phản ứng đưa về nhiệt độ phòng, chiết bằng dung môi DCM (4 × 15 ml), pha hữu cơ được rửa với H₂O và làm khan bằng Na₂SO₄, cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được 2,5 g sản phẩm thô 2-(benzyloxy)ethanol, tinh chế sản phẩm bằng phương pháp sắc kí cột với hệ dung môi n-hexan/ethylacetat = 8:2 (v/v) thu được 2,07 g 2-(benzyloxy)ethanol tinh khiết (1) ở dạng dầu ^[9]. Hiệu suất phản ứng 81,1%.

IR (KBr, cm⁻¹): ν = 3423 (-OH), 3036 (=CH), 2967, 2988 (CH₂), 1456 (C=C), 1098 (C-OH).

LCMS-ESI: [M + Na]⁺ = 175,00; [M-H]⁻ 151,05; [M] = 152,08^[9].

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz), δ (ppm): 7,26 (5H, m, -C₆H₅); 4,54 (2H, s, H-7); 3,55 (2H, t, J = 5 Hz, H-8); 3,71 (2H, t, J = 4,5 Hz, H-9); 2,66 (1H, brs, -OH)^[9].

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz), δ (ppm):

137,9 (C-1); 127,5 (C-3,5); 128,3 (C-2,6); 127,6 (C-4), 73,1 (C-7); 71,3 (C-8); 61,6 (C-9)^[9].

Tổng hợp benzyloxyacetaldehyd (2)

Trong bình cầu đáy tròn 2 cổ có que khuấy từ, thêm vào đó 2-(benzyloxy)ethanol (1 g; 6,57 mmol; 1 eqv.), và 10 ml dung môi DCM. Thêm vào đó xúc tác Dess-Martin periodinan (4,18 g; 9,85 mmol; 1,5 eqv.) hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 4 giờ, kết thúc phản ứng lọc bỏ phần cặn không tan, phần dung dịch còn lại được chiết với dung môi DCM, rửa bằng H₂O và làm khan bằng Na₂SO₄, cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được 1,5 g sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm bằng phương pháp sắc kí cột với hệ dung môi n-hexan/ethylacetat = 9:1 (v/v) thu được 0,56 g sản phẩm benzyloxyacetaldehyd tinh khiết (2) ở dạng dầu ^[9]. Hiệu suất 57,6%.

IR (KBr, cm⁻¹): ν = 3031 (=CH), 2924 (-CH₂), 2875 (-CHO), 1727 (C=O), 1504, 1457 (C=C)
LCMS-ESI: [M]⁺ = 150,05; [M-H]⁻ = 149,05; [M] = 150,07

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) = 9,74 (1H, s, -CHO); 7,36 (m, 5H); 4,65(2H, s, H-7); 4,12 (2H, s, H-8)^[9].

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) = 200,5 (C=O); 136,8 (C-1); 128,6 (C-2, C-6); 128,3 (C-4); 127,9 (C-3, C-5); 75,3 (C-7); 73,7 (C-8).

Kết quả và bàn luận

Theo sơ đồ trên quá trình tổng hợp benzyloxyacetaldehyd được thực hiện qua hai bước, giai đoạn đầu là tổng hợp 2-(benzyloxy)ethanol bằng phản ứng thế nucleophilin giữa ethylenglycol và benzylobromid, với base mạnh là NaH, quá trình nhỏ giọt benzylobromid được thực hiện ở nhiệt độ ở -15°C, và tiếp tục giữ ở nhiệt độ này trong thời gian là 1 giờ, nâng dần nhiệt độ phản ứng lên 85-90°C trong thời gian là 4 giờ. Sản phẩm thô thu được sau khi chiết hỗn hợp phản ứng với dung môi ethylacetat được tinh chế sản phẩm bằng phương pháp sắc kí cột, thu được sản phẩm 2-(benzyloxy)ethanol ở dạng dầu với hiệu suất là 81,1% tinh theo benzylobromua.

Giai đoạn hai là khảo sát quá trình oxi hóa của

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

các tác nhân oxy hóa khác nhau là DMSO/DCC, DMSO/(COCl)₂/Et₃N, SO₂/pindin/Et₃N, DMSO/P₂O₅/Et₃N, 2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-1-yl)oxyl (TEMPO)/NaClO^[9], cũng với một số tác nhân oxy hóa êm dịu được chúng tôi lựa chọn như Dess-Martin periodinan, PCC với nhóm -OH của 2-(benzyloxy)ethanol để thu được sản phẩm là benzyloxyacetaldehyd.

Theo đó, để oxy hóa 2-(benzyloxy)ethanol có thể sử dụng tác nhân oxy hóa là DMSO/(COCl)₂/Et₃N, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ -78°C trong điều kiện khí trơ^[10], tuy nhiên ở điều kiện nhiệt độ thấp như trên rất khó có thể áp dụng ở quy mô lớn, do đó chúng tôi không tiến hành khảo sát với tác nhân này. Theo đó, một tác nhân oxy hóa khác được sử dụng để oxy hóa là DMSO/SO₂/pindin/Et₃N, phản ứng được thực hiện ở 25°C, so với DMSO/(COCl)₂/Et₃N thì đây là chất oxy hóa êm dịu hơn, đặc biệt theo tác giả với chất oxy hóa này cho hiệu suất phản ứng khá cao, tuy nhiên ở đây cũng không thu được sản phẩm như mong muốn. Kết quả thu được tương tự như khi sử dụng DMSO/P₂O₅/Et₃N ở nhiệt độ phòng, phản ứng cũng được thực hiện trong điều kiện khí trơ, và cũng không thu được sản phẩm benzyloxyacetaldehyd

Như vậy với hai tác nhân oxy hóa trên, không thu được sản phẩm như mong muốn, do đó chúng tôi đã sử dụng tác nhân oxy hóa DMSO/DCC/CH₃COOH, phản ứng được thực hiện ở trong môi trường acid, ở nhiệt độ 100°C trong thời gian là 1 giờ trong điều kiện khí trơ^[9], tuy nhiên cũng tương tự như các tác nhân oxy hóa ở trên, không thu được sản phẩm mong muốn. Việc sử dụng chất oxy hóa là 2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-1-yl)oxyl (TEMPO)/NaClO được sử dụng để oxy hóa 2-(benzyloxy)ethanol tạo thành sản phẩm benzyloxyacetaldehyd^[8], phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong thời gian là 15 giờ, phản ứng có sự chuyển hóa, tuy nhiên không tạo thành sản phẩm benzyloxyacetaldehyd, có lẽ tác nhân oxy hóa này đều khá mạnh, có thể làm chuyển hóa sang các sản phẩm khác không mong muốn.

Tiếp theo chúng tôi đã khảo sát với tác nhân oxy hóa là PCC^[11], là tác nhân oxy hóa êm dịu, được điều chế bằng phản ứng tạo phức giữa pindin đã được acid hóa bằng HCl đặc với kalidicromat ở nhiệt độ 0-5°C thu được PCC. Quá trình trình oxy hóa trên là sự thay đổi điện tích của Cr⁶⁺ trong PCC thành Cr⁴⁺, đồng thời nguyên tử C⁻¹ trong 2-(benzyloxy)ethanol sẽ chuyển thành C⁺¹ trong benzyloxyacetaldehyd.

Kết quả thu được đáng khích lệ, phản ứng đã cho sản phẩm benzyloxyacetaldehyd với hiệu suất là 15,6% tính theo 2-(benzyloxy)ethanol. Tuy nhiên hiệu suất phản ứng còn rất thấp, có thể do PCC có môi trường acid nên các liên kết trong 2-(benzyloxy)ethanol kém bền, làm giảm hiệu suất của phản ứng.

Với các khảo sát trên có thể ở điều kiện môi trường kiềm hay acid sẽ làm ảnh hưởng đến hiệu suất cũng như các liên kết trong 2-(benzyloxy)ethanol, do đó để hạn chế điều này, chúng tôi đã lựa chọn tác nhân oxy hóa là Dess-Martin periodinan^[11]. Xét về khả năng oxy hóa của xúc tác thì Dess-Martin periodinan là tác nhân oxy hóa êm dịu, có thể oxy hóa được nhóm -OH bậc 1 trên mà không làm ảnh hưởng đến liên kết ether, hơn nữa có nhiều lợi thế hơn hẳn so với các tác nhân oxy hóa trên đó là phản ứng được thực hiện ở điều kiện nhẹ nhàng ở nhiệt độ phòng, môi trường thực hiện phản ứng ở pH trung tính, thời gian phản ứng oxy hóa nhanh, quá trình thực hiện phản ứng đơn giản không phải thực hiện trong điều kiện trơ, đặc biệt là phản ứng sẽ cho hiệu suất cao. Quá trình oxy hóa xảy ra khi I⁵⁺ trong Dess-Martin periodinan sẽ chuyển thành I³⁺, thực chất là sự thay thế một nhóm -OAc trong Dess-Martin periodinan bằng nhóm 2-(benzyloxy)ethylat để tạo thành diacetoxyalkoxy periodinan và acetat (CH₃COO⁻). Đây là giai đoạn chậm quyết định đến hiệu suất của phản ứng, CH₃COO⁻ sinh ra có vai trò như một base kết hợp với H₂ trong diacetoxyalkoxy periodinan để tạo thành sản phẩm cuối cùng là inodinan, benzyloxyacetaldehyd và CH₃COOH, đã thu được sản phẩm benzyloxyacetaldehyd với hiệu suất cao hơn hẳn so với các tác nhân khác là 56,7% tính theo 2-(benzyloxy)ethanol. Việc sử dụng tác nhân oxy hóa là Dess-Martin periodinan tỏ ra hiệu quả hơn hẳn so với các tác nhân oxy hóa khác, do đó để điều chế benzyloxyacetaldehyd làm nguyên liệu đầu cho quá trình tổng hợp mạch nhánh taxoter, chúng tôi đã sử dụng tác nhân oxy hóa này để oxy hóa 2-(benzyloxy)ethanol.

Kết luận

Từ nguyên liệu đầu là benzylobromid đã tổng hợp thành công benzyloxyacetaldehyd qua hai giai đoạn, với hiệu suất toàn bộ quá trình là 46,7%. Quy trình thực hiện đơn giản, có thể thực hiện ở quy mô lớn khi tiến hành tổng hợp mạch nhánh của taxoter, ngoài ra còn có thể áp dụng để tổng hợp làm nguyên liệu hóa được sau này.

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

Lời cảm ơn Các tác giả xin cảm ơn Sở KH-CN Hà Nội đã cấp kinh phí để thực hiện đề tài (Mã số đề tài 01C-08/07-212-2).

Tài liệu tham khảo

1. Vương Chí Hùng (2010), Báo cáo tổng hợp kết quả khoa học công nghệ đề tài "Nghiên cứu quy trình công nghệ tách chiết hoạt chất sinh học từ lá cây thông đỏ và cây dứa cạn Việt Nam phục vụ sản xuất thuốc chống ung thư và xuất khẩu", mã số KC. 10.01/06.10

2. Trần Văn Sung, Trần Văn Lộc, Trần Đức Quân, Phạm Văn Lý, Trần Văn Chiến (2004), "Nghiên cứu tổng hợp taxol và taxotene làm thuốc điều trị ung thư", *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, tập 8, tr. 27-30.

3. Armando Cordova, Pawel Dzedzic, Martin Kullberg (2010), "A catalytic asymmetric method for the preparation of the paclitaxel (taxol) C-13 side-chain derivatives and its use in the preparation of taxane derivatives", *WO 2010062239A1*.

4. David Cunei, Paul D. Beer, Alberto Tarraga, Pedro Molina (2009), "Electrochemically-induced intermolecular anion transfer", *Chemistry-A European Journal*, 15(31), pp. 7534-7538.

5. Jennifer M. Tinsley, Eric Mertz, Pek Y. Chong, Robert-

André F. Rarig, and William R. Roush (2005), "Synthesis of (+)-hullatalacin via the highly diastereoselective annulation reaction of a racemic aldehyde and a non-racemic allylsilane", *Org. Lett.*, 7(19), pp. 4245-4248.

6. John Boukouvalas, François Maltais (1995), "An efficient total synthesis of the antibiotic patulin", *Tetrahedron Letters*, 36(40), pp. 7175-7176.

7. K Eszter Borbas, Vanampally Chandrasher, Chinnasamy Muthiah, Hooi Ling Kee, Dewey Holten and Jonathan S. Lindsey (2008), "Design, synthesis, and photophysical characterization of water-soluble chlorins", *J. Org. Chem.*, 73 (8), pp 3145-3158

8. Scott L. Harbeson, Cang E. Masse (2011), Hydroxyethylamino Sulfonamide Derivatives, *US20110257111A1*.

9. Silvia Gosiewska, Rina Soni, Guy J. Clarkson, Martin Wills (2010), "Synthesis and use of a stable aminal derived from TsDPEN in asymmetric organocatalysis", *Tetrahedron Letters*, 51(32), pp 4214-4217

10. Tonhara, Masahiro, Kitakanbara-gun, Niigata (2002), "Process for the preparation of benzyloxy acetaldehyde", *EP1170276A1*.

11. Gabriel Tojo and Marcos Fernández (2006), "Oxidation of alcohols to aldehydes and ketones", *Printed in the United States of America*.

(Ngày nhận bài: 19/01/2015 - Ngày duyệt đăng: 04/08/2015)

Đánh giá độc tính cấp... (Tiếp theo trang 58)

nhuộm bằng dung dịch nhuộm Hematoxylin eosin (He) và Perloric acid Schiff (PAS) và quan sát dưới kính hiển vi điện tử. Các tổ thử nghiệm đều có gan và thận không bị tổn thương, hình ảnh cấu trúc trong giới hạn bình thường. Cấu trúc gan không bị đảo lộn, nhận rõ các tiểu thùy. Các tế bào gan sắp xếp hướng tâm, hình thái tế bào gan trong giới hạn bình thường, không thấy hoại tử. Vùng khoảng cửa không thấy xơ hóa, không thấy xâm nhập viêm. Về thận, các cầu thận có cấu trúc bình thường, không thấy hiện tượng thoái hóa đầu xi, không thấy tăng sinh các tế bào các tế bào cuộn mao mạch cầu thận. Màng đáy mao mạch cầu thận không dày, khoang Bowman không hẹp. Các tế bào ống thận không thoái hóa, hoại tử. Mô đệm không thấy xâm nhập tế bào viêm. Không phát hiện có các triệu chứng bất thường liên quan đến mẫu thử với 2 mức liều khác nhau so với nhóm chứng.

Kết luận

Kết quả thu được trong nghiên cứu này cho thấy moxifloxacin hydrochlorid tổng hợp được có

liều gây chết 50% chuột nhắt trắng qua đường uống là $LD_{50} = (2,386 \pm 0,211)$ g mẫu thử/kg chuột. Khi cho thử uống moxifloxacin hydrochlorid tổng hợp được với 2 mức liều là 24,8 mg và 74,4 mg/kg thể trọng trong 28 ngày không thấy có ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến thể trạng, chức năng tạo máu và mô bệnh học gan thận trong suốt quá trình uống. Chỉ số chỉ số men gan ALT ở nhóm thử uống thuốc liều cao 28 ngày tăng khác biệt so với nhóm chứng, tuy nhiên khi xét nghiệm lại sau 14 ngày ngừng uống thuốc chỉ số men gan có giảm xuống và không còn khác biệt có ý nghĩa so với thử không uống thuốc. Các kết quả này cho thấy moxifloxacin hydrochlorid tổng hợp là an toàn và có thể được sử dụng để nghiên cứu trên người bệnh.

Lời cảm ơn: Công trình này được thực hiện trong khuôn khổ đề tài cấp Nhà nước thuộc Chương trình Hoá dược, mã số CNHD.ĐT.038/12-14.

Tài liệu tham khảo

1. Đỗ Trung Đàm (2014), Phương pháp xác định độc tính cấp của thuốc, Nxb. Y học, Hà Nội.

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

2. Lê Nguyễn Thành, Trần Hữu Giáp, Nguyễn Anh Dũng, Văn Thị Mỹ Huệ, Nguyễn Thị Minh Hằng, Nguyễn Văn Hùng (2014), "Nghiên cứu tổng hợp kháng sinh florquinolon moxifloxacin", *Tạp chí Hóa học*, 52 (6), 775-779.

3. Adrone V. T. (2000), *The Quinolones*, Academic Press.

4. Behrens B. and Kaber G. (1983), *Mathematics for Naturalists and Agriculturalists*, PWN, Warszawa, p.218.

5. Douglas S. J., Li J. J. (2007), *The Art of Drug Synthesis*, Wiley Interscience

6. GHS 1st Edition (2003), *Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS)*, United Nations

7. OECD guidelines for testing of chemical (2008), Repeated dose 28 - days oral toxicity study in rodents, OECD 407.

8. Sharma V. and McNeill J. H. (2009), "To scale or not to scale: The principles of dose extrapolation", *British Journal of Pharmacology*, 157, 907-921.

(Ngày nhận bài: 31/03/2015 - Ngày duyệt đăng: 04/08/2015)

Phân tích thực trạng... (Tiếp theo trang 54)

theo dõi bệnh nhân trong thời gian dài. Tuy nhiên thực tế sau khi bệnh nhân xuất viện thì thường không được theo dõi tiếp. Kháng sinh là nhóm thuốc gây ADR nói chung và sốc phản vệ nói riêng nhiều nhất. Nguyên nhân của vấn đề này có lẽ là do tình trạng sử dụng lạm dụng kháng sinh. Theo báo cáo của WHO về tình hình kê đơn kháng sinh cho bệnh nhân trong giai đoạn 2004-2006 là khoảng 80% ở các nước đang phát triển^[9]. Tại Việt Nam, phần lớn chi phí về tiền thuốc là của kháng sinh, theo báo cáo của Cục Quản lý Dược tỷ lệ tiền thuốc kháng sinh trong tổng số tiền thuốc đã sử dụng năm 2010 là 37,7% và tại các bệnh viện kháng sinh chiếm khoảng 36% tổng chi phí mua thuốc, hoá chất^[1,3]. Đồng thời, sự đa dạng của các nhóm thuốc khác nhau có khả năng gây sốc phản vệ cũng góp phần cảnh báo cho cán bộ y tế trong sử dụng thuốc an toàn.

Tỷ lệ báo cáo ADR có thông tin đầy đủ và chính xác so với thông tin ghi nhận trong bệnh án tương ứng tại Bệnh viện tăng đáng kể qua 2 năm đã ghi nhận sự quan tâm của cán bộ y tế trong Bệnh viện với hoạt động báo cáo ADR.

Kết luận

Trong 2 giai đoạn nghiên cứu với tổng số 441 báo cáo ADR tại Bệnh viện Bạch Mai chủ yếu ghi nhận ở mức độ nhập viện/kéo dài thời gian nằm viện (21,4% và 44,4%) và không nghiêm trọng (37,5% và 25,4%). Ceftriaxon và cefoperazon là hai kháng sinh có nhiều báo cáo ADR. Số báo cáo ADR ghi nhận nghi ngờ sốc phản vệ do kháng sinh so với tổng số báo cáo ADR sốc phản

vệ cao nhất (9/12 trong giai đoạn 1 và 11/19 trong giai đoạn 2).

Tỷ lệ báo cáo ADR có nội dung phù hợp với thông tin trong bệnh án tương ứng tăng đáng kể ở giai đoạn 2 so với giai đoạn 1 (từ 2,1% lên 57,8%).

Tài liệu tham khảo

1. Nhóm đối tác y tế Bộ Y tế Việt Nam (2010), Báo cáo chung tổng quan ngành y tế năm 2010.

2. H.T. Mai (2009), "Hệ thống cảnh giác Dược Việt Nam từ 1994-2009", Training on Pharmacovigilance: Trường Đại học Dược Hà Nội

3. Nhóm nghiên cứu quốc gia của GARP-Việt Nam (2010), "Phân tích thực trạng sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh ở Việt Nam" Bệnh viện Nhiệt đới Trung ương.

4. Trung tâm DI & ADR quốc gia (2011), "Báo cáo hoạt động 2012 của Trung tâm DI & ADR quốc gia"

5. Hug BL, W.D, Sox CM, et al. (2010), "Adverse drug event rates in Six community Hospitals and the potential impact of computerized physician order entry for prevention". *J Gen. Intern. Med.*, 25(1): p. 31-8

6. Management Science for Health (2009), "Introduction to Pharmacovigilance. Overview of Pharmacovigilance", *Training on Pharmacovigilance*: Hanoi University of Pharmacy.

7. Management Science for Health (2009), "Introduction to Pharmacovigilance. Pharmacovigilance in Public Health Programs.", *Training on Pharmacovigilance*: Hanoi University of Pharmacy.

8. Takeshi M, S.M, Matsui K, et al. (2010), "Incidence in of adverse drug events and medication errors in Japan. the JADE study", *J. Gen Intern. Med.*, 26(2) p. 148-53.

9. World Health Organization. (2011), "The World Medicines Situation 2011-Rational Use of Medicines", URL

(Ngày nhận bài: 15/04/2015 - Ngày duyệt đăng: 04/08/2015)