

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hamburger, J.**, Renal transplantation; theory and practice. 1972, Baltimore,: Williams and Wilkins. xx, 326 p.
2. **Simforoosh, N., et al.**, Right laparoscopic donor nephrectomy and the use of inverted kidney transplantation: an alternative technique. *BJU Int*, 2007. 100(6): p. 1347-50.
3. **Gyawali P, P.S., Chapagain S, Luitel B, Chalise P, Sharma U.** Upside-down kidney transplantation using single-suture single-knot technique. *Indian Journal of Transplantation*. 2019;13:264.
4. **Bueno Jimenez, A., et al.**, Upside-down kidney placement: An alternative in pediatric renal transplantation. *J Pediatr Surg*, 2021. 56(8): p. 1417-1420.
5. **Wakita, T., et al.**, Upside-Down Kidney Transplantation in a Recipient with Severe Arteriosclerosis: A Case Report. *Transplant Proc*, 2023. 55(4): p. 1059-1061.
6. **Simforoosh, N., et al.**, Long-Term Follow-up After Right Laparoscopic Donor Nephrectomy and Inverted Kidney Transplant. *Exp Clin Transplant*, 2016. 14(1): p. 27-31.

## PHÂN TÍCH CHI PHÍ – HIỆU QUẢ CỦA CLOPIDOGREL BRANDNAME SO VỚI GENERIC TRONG PHÒNG NGỪA BIẾN CỐ TIM MẠCH SAU CAN THIỆP QUẠ DA Ở NGƯỜI BỆNH HỘI CHỨNG VÀNH CẤP TẠI VIỆT NAM

Nguyễn Thị Thu Thủy<sup>1</sup>, Võ Ngọc Yến Nhi<sup>2</sup>,  
Bùi Hoàng Lan Anh<sup>2</sup>, Bùi Minh Trạng<sup>3</sup>, Nguyễn Chí Thanh<sup>3</sup>

## TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Clopidogrel là thuốc chống kết tập tiểu cầu đóng vai trò then chốt trong phòng ngừa biến cố tim mạch ở người bệnh (NB) hội chứng vành cấp (HCVC) sau can thiệp mạch vành qua da (PCI). **Mục tiêu:** Phân tích chi phí – hiệu (CP-HQ) quả giữa clopidogrel brandname với generic trong dự phòng biến cố tim mạch sau PCI ở NB HCVC. **Phương pháp:** Phân tích CP-HQ trên quan điểm xã hội với mô hình Markov được sử dụng để ước lượng giá trị ICER trên toàn thời gian sống của NB và dữ liệu đầu vào dựa trên tổng quan y văn, tham vấn ý kiến chuyên gia và dữ liệu mô tả cắt ngang chi phí điều trị các trạng thái tại Viện tim Thành phố Hồ Chí Minh nửa đầu năm 2024. **Kết quả:** Nghiên cứu ghi nhận so với clopidogrel generic, clopidogrel brandname giúp gia tăng 0,012 QALY, đồng thời làm tăng 3,04 triệu VND. ICER được ghi nhận có giá trị 254,10 triệu VND/QALY và đạt CP-HQ khi so với ngưỡng chi trả 3GDP năm 2023 tại Việt Nam (305,7 triệu VND). Phân tích độ nhạy một chiều ghi nhận hiệu quả lâm sàng ảnh hưởng nhiều nhất đến ICER và xác suất clopidogrel brandname đạt CP-HQ trên 50%. **Kết luận:** Phác đồ clopidogrel brandname đạt CP-HQ so với clopidogrel generic trên nền aspirin trong phòng ngừa biến cố tim mạch trên NB HCVC sau PCI.

**Từ khóa:** chi phí-hiệu quả, thuốc chống kết tập tiểu cầu, hội chứng vành cấp, can thiệp qua da

## SUMMARY

## COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF

<sup>1</sup>Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

<sup>2</sup>Viện Nghiên cứu ứng dụng và đánh giá công nghệ y tế

<sup>3</sup>Viện Tim Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Thủy

Email: thuyntt1@hiu.vn

Ngày nhận bài: 26.6.2024

Ngày phản biện khoa học: 22.8.2024

Ngày duyệt bài: 10.9.2024

### ANTIPLATELET DRUGS IN PREVENTING CARDIOVASCULAR EVENTS AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME IN VIETNAM

**Introduction:** Clopidogrel, is an antiplatelet drug, plays a crucial role in preventing cardiovascular events in patients (pts) with acute coronary syndrome (ACS) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Objective:** To analyze the cost-effectiveness (CEA) of clopidogrel brandname and generic in preventing cardiovascular events after PCI in ACS pts. **Methods:** A CEA from a social perspective was conducted using a Markov model to estimate the lifetime ICER of pts and input data based on literature review, expert consultation, and cross-sectional cost data for treatment of states at the Ho Chi Minh City Heart Institute in the first half of 2024. **Results:** The study found that compared to generic clopidogrel, brand-name clopidogrel increased QALYs by 0.012 and increased costs by VND 3.04 million. The ICER was found to be VND 254.10 million/QALY and was cost-effective when compared to the 2023 3GDP payment threshold in Vietnam (VND 305.7 million). One-way sensitivity analysis found that clinical efficacy had the greatest impact on the ICER, and the probability of brand-name clopidogrel being cost-effective was over 50%. **Conclusion:** Brand-name clopidogrel is cost-effective compared to generic clopidogrel on aspirin regimen in the prevention of cardiovascular events in ACS pts after PCI. **Keywords:** cost-effectiveness, antiplatelet drugs, acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng vành cấp (HCVC) bao gồm một loạt các tình trạng như nhồi máu cơ tim ST chênh lên (STEMI), nhồi máu cơ tim không ST chênh lên (NSTEMI) và đau thắt ngực không ổn

định. Đây là biến cố nặng của bệnh lý động mạch vành, là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong tim mạch và các biến chứng nặng về sau, với tỉ lệ mắc bệnh bị ảnh hưởng bởi sự chênh lệch về tuổi tác và giới tính [5]. Tại Pháp, tỉ lệ HCVC hàng năm hơn 280 trên 100.000 nam và 60 trên 100.000 nữ với tỉ lệ tử vong trong 1 tháng khoảng 50% và tăng mạnh theo độ tuổi [2]. Tại Việt Nam, xu hướng tử vong do bệnh tim mạch đang ngày càng tăng và ngày càng có xu hướng trẻ hóa ở những người trong độ tuổi lao động, gây ra gánh nặng bệnh tật to lớn cho ngành y tế. Can thiệp mạch vành qua da (PCI) là một trong những phương pháp điều trị hiệu quả cho người bệnh (NB) HCVC nhưng phương pháp này có thể dẫn đến các biến chứng bao gồm: tách thành động mạch vành, huyết khối thuyên tắc đoạn xa và các biến chứng nghiêm trọng khác liên quan tim mạch [7]. Thuốc chống kết tập tiểu cầu (CKTTC) đóng vai trò quan trọng trong việc ngăn ngừa biến cố tim mạch sau PCI. Clopidogrel là chất ức chế P2Y<sub>12</sub>, ngăn chặn tiểu cầu kết tập và giảm nguy cơ hình thành cục máu đông có thể gây ra đau tim hoặc đột quỵ. Clopidogrel đã được sử dụng từ lâu trong thực hành lâm sàng và hồ sơ an toàn đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu. Tuy nhiên, với giá thành và hiệu quả khác nhau giữa brandname và generic, dẫn đến nhiều băn khoăn cho các nhà hoạch định chính sách và bác sĩ trong việc lựa chọn. Phân tích chi phí – hiệu quả (CP-HQ) là công cụ được sử dụng để đánh giá chi phí và hiệu quả tương đối của các chiến lược hoặc biện pháp can thiệp khác nhau, được áp dụng trong việc xác định can thiệp hiệu quả và có lợi nhất [6]. Trên thế giới, đã có nhiều nghiên cứu thực hiện nhằm đánh giá CP –HQ của các thuốc CKTTC trong phòng ngừa biến cố tim mạch sau PCI ở NB HCVC [3, 8]. Tuy nhiên, việc đánh giá giữa clopidogrel brandname và generic vẫn chưa được thực hiện. Vì vậy, nghiên cứu được thực hiện nhằm cung cấp dữ liệu về tính CP –HQ tại Việt Nam theo quan điểm người chi trả với các mục tiêu cụ thể sau:

1. Xây dựng mô hình phân tích CP-HQ giữa các thuốc CKTTC trong dự phòng biến cố tim mạch sau PCI ở NB HCVC.

2. Phân tích CP-HQ giữa clopidogrel brandname với generic trong dự phòng biến cố tim mạch sau PCI ở NB HCVC tại Việt Nam.

3. Phân tích độ nhạy của mô hình đánh giá CP-HQ giữa clopidogrel brandname với generic trong dự phòng biến cố tim mạch sau PCI ở NB HCVC tại Việt Nam.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Đối tượng nghiên cứu:** CP-HQ clopidogrel brandname với generic sau PCI ở NB HCVC.

### Đối tượng khảo sát:

- Dữ liệu thanh toán điện tử và phiếu phỏng vấn NB sau PCI trên NB hội chứng vành cấp tại Viện tim Thành phố Hồ Chí Minh (TP HCM) từ tháng 01/2024-05/2024.

- Dữ liệu về chi phí và hiệu quả từ các y văn liên quan.

### Phương pháp nghiên cứu

**a) Xây dựng mô hình phân tích CP-HQ giữa các thuốc CKTTC trong dự phòng biến cố tim mạch sau PCI ở NB HCVC**

- Mô hình phân tích CP-HQ được xây dựng với các đặc điểm sau:

+ Dân số mục tiêu: NB HCVC trưởng thành sau PCI.

+ Khung thời gian và chu kì: toàn thời gian sống của NB với chu kì 1 năm.

+ Tỉ lệ chiết khấu: 3%

- Để mô hình trở nên hoàn thiện hơn và phản ánh đúng thực trạng tại Việt Nam, mô hình sẽ được hiệu chỉnh bởi nhóm chuyên gia lâm sàng hoặc kinh tế y tế có kinh nghiệm trong điều trị và dự phòng các bệnh lý tim mạch tại Việt Nam với 5 chuyên gia thỏa mãn các tiêu chí lựa chọn (có kinh nghiệm trong đánh giá kinh tế y tế, đồng ý tham gia nghiên cứu) và tiêu chí loại trừ (không cung cấp đầy đủ các thông tin cho buổi phỏng vấn).

- Thông số đầu vào của mô hình bao gồm hiệu quả lâm sàng, chi phí (CP) các trạng thái và hệ số chất lượng sống được đưa vào mô hình. Trong đó, dữ liệu hiệu quả lâm sàng và xác suất dịch chuyển dựa trên thử nghiệm PLATO invasive và tổng quan y văn. CP các trạng thái từ tổng quan y văn, hồi cứu dữ liệu và phỏng vấn NB tại Viện tim. Hệ số thỏa dụng nền của NB HCVC sau PCI được tính toán thông qua phỏng vấn NB trả lời bảng câu hỏi EQ-5D-5L và điểm số quy đổi dựa trên hệ số nghiên cứu ở Việt Nam [4]. Độ giảm hệ số ở các trạng thái được trích xuất từ tổng quan y văn.

- Dữ liệu thanh toán điện tử và phiếu phỏng vấn của NB tại Viện tim TP HCM thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu (ICD Code: HCVC (Mã ICD-10: I20, I21); NB được chỉ định can thiệp mạch vành; NB sử dụng bảo hiểm y tế trong điều trị) và tiêu chuẩn loại trừ (Hồ sơ bệnh án không đầy đủ thông tin hoặc không hoàn thành phiếu phỏng vấn; NB tử vong hoặc chuyển viện trong quá trình điều trị) với cỡ mẫu là toàn bộ NB.

- CP được đánh giá và quy đổi về đơn vị tiền

tệ VND 2024 dựa trên chỉ số giá tiêu dùng (CPI) thông qua công cụ CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter [9].

$$CP_{2024} = CP_{\text{năm nghiên cứu}} * (CPI_{2024} / CPI_{\text{năm nghiên cứu}})$$

**b) Phân tích CP-HQ giữa clopidogrel brandname với generic trong dự phòng biến cố tim mạch sau PCI ở NB HCVC tại Việt Nam**

- Phân tích CP-HQ đánh giá thông qua các chỉ số kinh tế được bằng chỉ số gia tăng chi phí – hiệu quả (ICER) biểu thị CP phải chi trả thêm cho một đơn vị hiệu quả tăng thêm và được đánh giá theo công thức:

$$ICER = \frac{DC1 - DC2}{QALY1 - QALY2}$$

Trong đó: ICER: chỉ số gia tăng CP-HQ; DC1: CP trực tiếp của can thiệp đánh giá; DC2: CP trực tiếp của can thiệp so sánh; QALY1: chỉ số hiệu quả của can thiệp đánh giá; QALY2: chỉ số hiệu quả của can thiệp so sánh

- Để đánh giá mức độ khả thi của thuốc trong thực tế lâm sàng, chỉ số gia tăng CP-HQ được so sánh với ngưỡng chi trả (WTP). Theo WHO, một can thiệp có thể được xem là có CP-HQ nếu chỉ số ICER nằm trong khoảng từ 1 – 3 lần GDP bình quân đầu người (GDP per capita) [1]. Theo Tổng cục Thống kê (2023), 1 GDP bình quân đầu người ở Việt Nam có giá trị 101.9 triệu VND.

**c) Phân tích độ nhạy của mô hình đánh giá CP-HQ giữa clopidogrel brandname với generic trong dự phòng biến cố tim mạch sau PCI ở NB HCVC tại Việt Nam**

- Phân tích độ nhạy một chiều nhằm đánh giá sự thay đổi của chỉ số ICER dựa trên sự thay đổi của các yếu tố ảnh hưởng. Trong đó giá trị của các yếu tố này thay đổi trong khoảng từ -20% đến +20% hoặc từ giá trị nhỏ nhất (min) đến giá trị cao nhất.

- Phân tích độ nhạy xác suất được thực hiện cho phép xem xét sự bất định của tất cả các yếu tố của mô hình cùng một lúc. Do đó tất cả các giá trị thông số mô hình sẽ thay đổi cùng một lúc dựa vào phân phối của thông số đó. Các biến số về chi phí có đặc điểm là luôn lớn hơn hoặc bằng 0 và khoảng giá trị là [0, +∞], do đó sử dụng phân phối gamma cho chi phí. Còn các biến số về hệ số chất lượng sống thường nằm trong khoảng [0,1] nên có thể dùng phân phối beta. Quá trình này sẽ được tái lặp 5,000 lần, kết quả cho ra tương ứng với 5,000 giá trị ICER khác nhau. Tập hợp của các giá trị ICER này được biểu diễn bằng biểu đồ tán xạ. Dựa trên biểu đồ này và ngưỡng chi trả, biểu đồ biểu hiện mối tương quan giữa mức chi trả và phần trăm đạt

CP-HQ được xây dựng bằng đường cong chấp nhận CP-HQ.

**Thông kê và xử lý số liệu.** Đề tài dùng phần mềm Microsoft Excel 365, cùng các phương pháp trong nghiên cứu kinh tế được để xử lý và phân tích số liệu trong quá trình thực hiện. Kết quả được trình bày ở dạng hình và bảng.

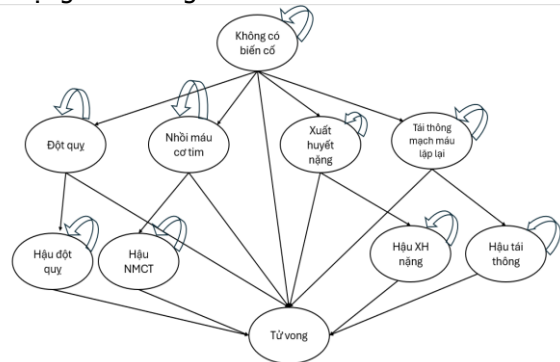
**Đạo đức trong nghiên cứu.** Nghiên cứu được tiến hành bảo đảm tuân thủ các nguyên tắc về đạo đức trong nghiên cứu y học. Các thông tin riêng của đối tượng nghiên cứu được đảm bảo bí mật. Lợi ích kết quả nghiên cứu được sử dụng cho cộng đồng.

Nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1. Xây dựng mô hình phân tích chi phí – hiệu quả**

**Cấu trúc mô hình.** Sau khi thực hiện tổng quan y văn và tham vấn ý kiến chuyên gia, mô hình Markov được xây dựng để đánh giá CP-HQ các thuốc CKTTC trong phòng ngừa tim mạch sau PCI ở NB HCVC với cấu trúc được trình bày trong Hình 2 với khoảng thời gian nghiên cứu là vòng đời NB trong đó chu kì là một năm. Quần thể bước vào mô hình với trạng thái “không có biến cố” được sử dụng phác đồ phối clopidogrel (CLO) (liều nạp: 300 mg; sau đó duy trì 75 mg x 1 lần/ngày) phối hợp với ASA để dự phòng biến cố thứ phát, NB có nguy cơ gặp các biến cố khác bao gồm: nhồi máu cơ tim, đột quy, tái thông mạch máu lặp lại, xuất huyết nặng và tử vong. “Sau tái thông”, “Sau đột quy” và “Sau NMCT”, “sau xuất huyết” và “tử vong” được mô hình hóa thành các trạng thái sức khỏe mà NB có thể chuyển sang, tùy theo sự xuất hiện của một sự kiện lâm sàng. Khi gặp biến cố NB không thể trở lại trạng thái “Không có biến cố”. NB chỉ trải qua 1 trạng thái trong mỗi chu kì.



**Hình 2. Cấu trúc mô hình  
Giả định của mô hình:**

- Liệu pháp phối hợp kháng kết tập tiểu cầu kép được duy trì trong 1 năm sau khi chuyển sang trạng thái "Tái thông máu lặp lại" với chi phí thuốc là như nhau ở các can thiệp; sau đó NB sẽ chuyển sang trạng thái "Hậu PCI" với nguy cơ xảy ra các biến cố lâm sàng, chi phí theo dõi và hệ số thoả dụng cũng giống như ở những NB ở trạng thái "không có biến cố".

- Không có sự khác biệt về tỉ lệ xuất huyết nặng và tái thông mạch máu lặp lại giữa chu kì đầu tiên khi dùng thuốc và các chu kì sau khi

không sử dụng thuốc.

- Hệ số chất lượng sống ở từng trạng thái là như nhau ở các can thiệp.

**Thông số của mô hình.** Các thông số của mô hình Markov được trình bày trong Bảng 5 và Bảng 6

Từ năm 2 trở đi, vì người bệnh không còn dùng thuốc, tỉ lệ các biến cố sẽ giống nhau giữa các thuốc và dựa trên tỉ lệ của clopidogrel brandname.

**Bảng 5. Thông số đầu vào hiệu quả của mô hình**

	Giá trị	Nguồn		
<b>Tỉ lệ biến cố của clopidogrel brandname (%)</b>				
Tỉ lệ đột quy năm 1	0,0081	L.Wallentin et .al. (2009)		
Tỉ lệ đột quy năm 2+	0,0026			
Tỉ lệ NMCT năm 1	0,0559			
Tỉ lệ NMCT năm 2+	0,0170			
Tỉ lệ tử vong do mọi nguyên nhân năm 1	0,0498			
Xuất huyết nặng	0,0014	Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002)		
Tái thông mạch máu lặp lại	0,0390	Wisløff T et.al. (2012)		
Tỉ lệ sử dụng CABG trong tái thông mạch máu	0,0164	T.M.Rhee et.al. (2023)		
Tỉ lệ xuất huyết nặng tử vong	0,0019	Wisløff T et.al. (2011)		
Tỉ lệ tử vong trong quá trình PCI	0,0050	P.Mølstad et.al. (2007)		
Tỉ lệ tử vong trong quá trình CABG	0,0080			
<b>Tỉ số nguy cơ so với clopidogrel brandname (RR)</b>				
Tử vong do mọi nguyên nhân	1,01(0,9 - 1,13)	J.Yang et.al. (2024)		
Đột quy	1,04(0,75 - 1,24)			
Nhồi máu cơ tim	1,04(0,77 - 1,19)			
Xuất huyết nặng	1,01(0,81 - 1,21)			
Tái thông mạch máu lặp lại	1,00(0,87 - 1,14)			
<b>Hệ số nhân tỉ lệ tử vong*</b>				
Do mọi nguyên nhân của "không biến cố"	1,28	C.Prugger et.al. (2023)		
Đột quy	7,43	E.Nikolic et.al (2012)		
Sau đột quy	2,03	C.Prugger et.al. (2023)		
NMCT	6,00	L.Wallentin et .al. (2009)		
Sau NMCT	2,19	C.Prugger et.al. (2023)		
<b>Hệ số thoả dụng</b>		<b>Thời gian</b>	<b>Nguồn</b>	
Hệ số nền (60-69 tuổi)	0,93	Mỗi năm	*\$	
<b>Độ giảm hệ số</b>			A.Szende et.al (2014)	
Độ tuổi 70 – 79 tuổi	0,045			
Độ tuổi ≥ 80 tuổi	0,028			
Đột quy	0,151		L.Wallentin et .al. (2009)	
NMCT	0,054			
Xuất huyết nặng	0,16	30 ngày	H.Abdel et.al (2015)	
PCI	0,095	7 ngày	D.Hwang et.al. (2023)	
CABG	0,175	30 ngày		

**Ghi chú:** NMCT: nhồi máu cơ tim; \*so với tỉ lệ tử vong chung của quần thể từ life table của WHO; PCI: can thiệp mạch vành qua da; CABG: phẫu thuật bắc cầu động mạch vành; \*\$ phòng vấn NB

Nghiên cứu ghi nhận chi phí thuốc mỗi ngày

của clopidogrel brandname cao gấp 20 lần so với generic. Chi phí điều trị biến cố cấp dao động từ 24,08 triệu đến 190,71 triệu VND và chi phí điều trị biến cố duy trì dao động từ 20,30 đến 24,38 triệu VND. Thông số chi tiết được trình bày trong bảng 6.

**Bảng 6. Thông số đầu vào chi phí của mô hình**

CP thuốc	Giá thuốc/ viên (VND) <sup>##</sup>	Liều sử dụng (mg)	Thời gian sử dụng (ngày) <sup>a</sup>	CP thuốc (VND)
Clopidogrel B (75mg)	16.819	75	245	4.120.655
Clopidogrel G (75mg)	1.048	75	245	256.760
<b>CP theo dõi quản lý bệnh</b>	<b>Số lần tái khám*#</b>		<b>CP (VND)</b>	
Một đợt				2.066.356
Năm 1		7		14.464.489
Năm 2+		2		4.132.711
<b>CP TTYT điều trị biến cố</b>	<b>CP (VND)</b>		<b>Nguồn</b>	
Đột quy				
Năm 1		33.622.975		Bùi Thị Mỹ Hạnh et.al. (2017)
Năm 2+		20.303.051		Nguyễn Thị Thu Thủy et.al. (2017)
Nhồi máu cơ tim				
Năm 1		92.046.744		Nguyễn Thuỷ Anh et.al. (2017)
Năm 2+		27.883.710		Nguyễn Thị Thu Thủy et.al. (2017)
Xuất huyết		24.038.823		Nguyễn Cao Đức Huy et.al. (2024)
PCI		63.172.587		Dữ liệu bệnh viện
CABG		190.707.894		
<b>CP TTYT</b>				
Chi phí một đợt can thiệp		1.294.954		*\$
Chi phí một đợt tái khám		502.340		
Chi phí đột quy/ NMCT năm đầu tiên		10.060.563		Bùi Thị Mỹ Hạnh et.al. (2017)
Chi phí "không biến cố" năm đầu tiên		3.516.378		CP=CP một đợt tái khám * số lần tái khám/năm
Chi phí "không biến cố" năm 2+		1.004.679		
<b>CP GT</b>				
Chi phí sau can thiệp năm đầu tiên		4.941.972		*\$
Chi phí sau can thiệp năm 2+		502.340		
Chi phí đột quy/ NMCT năm đầu tiên		6.179.113		Bùi Thị Mỹ Hạnh et.al. (2017)

**Ghi chú:** ##: Đơn giá thuốc được sử dụng tại Viện tim Thành phố Hồ Chí Minh; \*#-Tham vấn ý kiến chuyên gia, \*\$: phỏng vấn NB, NMCT: nhồi máu cơ tim; PCI: can thiệp mạch vành qua da; CABG: phẫu thuật bắc cầu động mạch vành, TTYT: trực tiếp y tế

**3.2. Kết quả phân tích chi phí – hiệu quả.** Dựa vào kết quả chi phí và hiệu quả trên toàn thời gian sống của bệnh nhân ở mỗi phác đồ, các chỉ số phân tích CP-HQ được tính toán và trình bày trong Bảng 3.

**Bảng 7. Kết quả phân tích chi phí-hiệu quả**

	Giá trị
ΔTổng CP (VND)	3.043.708
ΔQALY	0,0120
ICER/QALY (VND/QALY)	254.099.902
Kết luận	Đạt CP-HQ

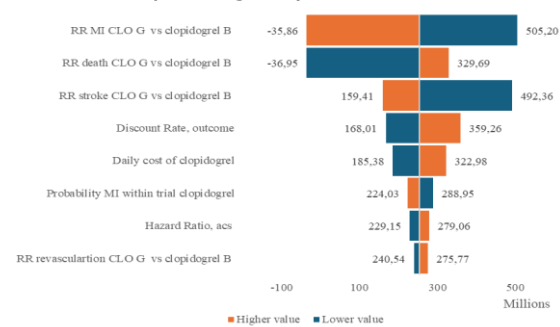
Ghi chú: CP: chi phí; ICER: Tỷ số chi phí hiệu quả tăng thêm; QALY (quality adjusted life years): số năm sống điều chỉnh theo chất lượng; LYG: số năm sống tích lũy được

Kết quả ghi nhận với mỗi năm sống có chất lượng đạt được, clopidogrel brandname làm gia tăng 254,10 triệu VND so với clopidogrel generic. So với GDP của Việt Nam năm 2023 tương ứng với 101,9 triệu VND, chỉ số ICER này thấp hơn 3

lần GDP (305,7 triệu VND). Vì vậy, clopidogrel B đạt CP-HQ so với clopidogrel G.

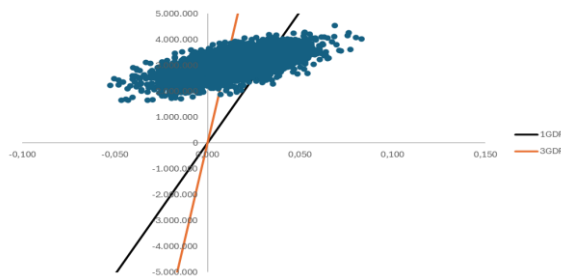
**3.3. Kết quả phân tích độ nhạy**

**Phân tích độ nhạy xác định.** Phân tích độ nhạy một chiều ghi nhận khi thay đổi phần lớn các giá trị các thông số đầu vào, tính CP-HQ của các can thiệp không thay đổi.



**Hình 3. Phân tích độ nhạy xác định**

**Phân tích độ nhạy xác suất.** Kiểm tra tính bất định của kết quả bằng phương pháp phân tích độ nhạy xác suất. Kết quả của quá trình tái lặp 5.000 lần được trình bày trong Hình 4. Theo đó, giữa clopidogrel B với clopidogrel G, các điểm phân tán nằm ở mặt phẳng chi phí và hiệu quả cao hơn.



**Hình 4. Biểu đồ phân tán chi phí – hiệu quả**

Đường cong chấp nhận chi trả được thực hiện ghi nhận tại ngưỡng chi trả 3GDP, xác suất đạt CP-HQ ở ngưỡng chi trả 3GDP (305,7 triệu VND) của clopidogrel brandname so với generic đạt 55%.

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu đánh giá CP-HQ của các thuốc chống kết tập tiểu cầu trong dự phòng biến cố tim mạch trên NB HCVC sau PCI từ góc nhìn xã hội. Dựa trên thử nghiệm lâm sàng PLATO và mô hình được xây dựng phù hợp với thực tế lâm sàng ở Việt Nam với dữ liệu chi phí đã được địa phương hóa dựa trên nguồn dữ liệu sẵn có và thu thập dữ liệu của NB tại Viện tim TP HCM, nghiên cứu đánh giá CP-HQ giữa clopidogrel brandname so với generic, clopidogrel brandname gia tăng chi phí điều trị so với clopidogrel generic tuy nhiên giúp gia tăng QALY. Kết quả ICER được ghi nhận có giá trị 254,10 triệu VND/QALY và đạt CP-HQ khi so với ngưỡng chi trả tại Việt Nam. Đây là nghiên cứu đầu tiên tiến hành đánh giá giữa hai can thiệp brandname và generic của clopidogrel.

Phân tích độ nhạy được tiến hành nhằm xác minh tính ổn định của mô hình và độ tin cậy của kết quả tính toán. Phân tích độ nhạy một chiều và phân tích độ nhạy xác suất được áp dụng để đánh giá tính bất định của kết quả và xác định các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả kinh tế của các phác đồ kết tập tiểu cầu trong dự phòng biến cố tim mạch ở NB HCVC sau can thiệp qua da tại Việt Nam. Phân tích độ nhạy một chiều ghi nhận dữ liệu hiệu quả lâm sàng ảnh hưởng nhiều nhất đến kết quả nghiên cứu, và làm thay đổi tính CP-HQ. Bổ sung cho phân tích độ nhạy một chiều, phân tích độ nhạy xác suất được thực hiện nhằm cung cấp thông tin toàn diện về mức độ tin cậy của kết quả nghiên cứu. Việc thay đổi đồng thời các tham số đầu vào và tái ước tính chỉ số ICER trong 5.000 lần mô phỏng đã củng cố cho kết quả nghiên cứu ban đầu. Phân tích độ nhạy xác suất cho thấy clopidogrel brandname có xác suất đạt CP-HQ so với generic cao hơn 50%, cho thấy tiềm năng, lợi ích cho hệ thống y tế và NB.

Nghiên cứu đã tiến hành điều chỉnh và chuẩn hóa, cập nhật mô hình theo tình hình tại Việt Nam, bổ sung thêm bức tranh về tổng quan phòng ngừa biến cố tim mạch trên NB HCVC sau can thiệp qua da trên thế giới. Chi phí can thiệp được tính toán dựa trên các nguồn dữ liệu đáng tin cậy, hiệu quả can thiệp được đo lường bằng chỉ số QALY và tính đến tính không chắc chắn của dữ liệu. Mặc dù một số giả định của mô hình về hiệu lực và an toàn của thuốc có thể ảnh hưởng đến kết quả phân tích nền, tuy nhiên phân tích độ nhạy với các thay đổi tiềm tàng của tham số đầu vào cho thấy tính ổn định của kết quả.

#### V. KẾT LUẬN

Trong phòng ngừa biến cố tim mạch trên toàn thời gian sống của NB HCVC sau can thiệp qua da, giữa clopidogrel brandname và generic, nghiên cứu ghi nhận phác đồ clopidogrel brandname đạt CP-HQ so với phác đồ generic.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Thu Thủy (2014), Kinh tế dược trong thực hành lâm sàng, Tp Hồ Chí Minh, NXB đại học Quốc gia TP Hồ Chí Minh.
2. Danchin, N. và các cộng sự. (2010), "[Epidemiology of acute coronary syndromes in France and in Europe]", Ann Cardiol Angeiol (Paris). 59 Suppl 2, tr. S37-41.
3. Li, Y. và các cộng sự. (2022), "Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome undergoing complex percutaneous coronary intervention", Catheter Cardiovasc Interv. 99 Suppl 1, tr. 1395-1402.
4. Mai, V. Q. và các cộng sự. (2020), "An EQ-5D-5L Value Set for Vietnam", Qual Life Res. 29(7), tr. 1923-1933.
5. Bueno, Héctor và các cộng sự. (2018), "Epidemiology of acute coronary syndromes", trong James, Stefan, chủ biên, The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, Oxford University Press, tr. 0.
6. Josselin, Jean-Michel, Le Maux, Benoît, Josselin, Jean-Michel và Le Maux, Benoît (2017), "Cost Effectiveness Analysis", Statistical Tools for Program Evaluation: Methods and Applications to Economic Policy, Public Health, and Education, tr. 325-383.
7. Mahilmaran, Asha, "Complications of PCI and its Management", Indian Journal of Cardiovascular Disease in Women. 8.
8. Ryagina, VA, Matrenin, KI, Shchurov, DG và Teptsova, TS (2023), "Pharmacoeconomic analysis of antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome and patients with atrial fibrillation who underwent percutaneous coronary intervention", FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 15(4), tr. 407-417.
9. Shemilt, Ian, James, Thomas và Marcello, Morciano (2010), "A web-based tool for adjusting costs to a specific target currency and price year", Evidence & Policy. 6(1), tr. 51-59.

# KHẢO SÁT MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐA HÌNH GEN ITGB3 VỚI ĐÁP ỨNG NGỪNG TẬP TIỂU CẦU CỦA CLOPIDOGREL VÀ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN ĐƯỢC CAN THIỆP ĐẶT STENT ĐỘNG MẠCH VÀNH

Tạ Anh Hoàng<sup>1</sup>, Nguyễn Duy Toàn<sup>1</sup>,  
Hoàng Văn Tổng<sup>2</sup>, Trương Đình Cẩm<sup>3</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Khảo sát đặc điểm đa hình gen ITGB3 và mối liên quan với đáp ứng ngưng tập tiểu cầu (NTTC) của clopidogrel cũng như một số đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân được can thiệp đặt stent động mạch vành (ĐMV). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện trên 171 bệnh nhân được điều trị can thiệp đặt stent ĐMV thành công có điều trị với clopidogrel tại Bệnh viện Quân Y 175 và Bệnh viện Quân Y 103 từ 09/2021 đến 12/2022. **Kết quả:** Chiếm tỉ lệ chủ yếu là giới nam (74,86%) và trên 60 tuổi (59,07%), có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với giới nữ với  $p < 0,05$ . Hút thuốc lá cũng chiếm tỉ lệ cao (36,26%) và cao hơn ở nhóm bệnh nhân dưới 60 tuổi ( $p < 0,05$ ). Kiểu gen chủ yếu là TT với 91,23%, kiểu gen TC chiếm 8,77% và không ghi nhận trường hợp đồng hợp tử CC. Tần số alen T và C tương ứng là 95,61% và 4,39%. Chưa ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh độ NTTC cũng như kháng clopidogrel theo kiểu gen TT và TC với  $p > 0,05$ . Có sự khác biệt về số nhánh ĐMV tổn thương khi so sánh giữa các kiểu gen TT ( $1,71 \pm 0,77$ ) và TC ( $2,27 \pm 0,88$ ) với  $p < 0,05$ . **Kết luận:** Tần số alen T và C của SNP ITGB3 T1565C tương ứng là 95,61% và 4,39%. Chưa ghi nhận mối liên quan giữa kiểu gen và độ NTTC cũng như kháng clopidogrel. Số nhánh ĐMV tổn thương ở bệnh nhân có kiểu gen TC cao hơn so với kiểu gen TT có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Từ khóa:** ITGB3, đa hình gen, ngưng tập tiểu cầu, clopidogrel, bệnh động mạch vành.

## SUMMARY

### INVESTIGATING THE ITGB3 GENETIC POLYMORPHISM CHARACTERISTICS IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY STENTING INTERVENTION

**Objects:** Survey of ITGB3 gene polymorphism characteristics and relationship with clopidogrel platelet aggregation response as well as some clinical and paraclinical features in patients undergone coronary artery stenting intervention. **Subjects and methods:** Cross-sectional descriptive study with 171 patients over 18 years old who were successfully intervened coronary artery stenting and treated with

clopidogrel at 175 Military Hospital and 103 Military Hospital from 09/2021 to 12/2022. **Results:** The majority were men (74.86%) and over 60 years old (59.07%), significant difference compared to women with  $p < 0.05$ . Smoking also accounts for a high rate (36.26%) and is higher in patients under 60 years old ( $p < 0.05$ ). The main genotype of ITGB3 T1565C was TT with 91.23%, TC genotype accounts for 8.77% and no cases of homozygous recessive CC were recorded. The T and C allele frequencies are 95.61% and 4.39%, respectively. No statistically significant difference was noted when comparing platelet aggregation and clopidogrel resistance by genotype with  $p > 0.05$ . There is a difference in the amount of damaged coronary artery vessels when comparing TT ( $1.71 \pm 0.77$ ) and TC ( $2.27 \pm 0.88$ ) genotypes with  $p < 0.05$ . **Conclusion:** The allele frequencies of ITGB3 T1565C were 95.61% for T and 4.39% for C. No association had been observed between the genotype and the platelet aggregation or clopidogrel resistance. The amount of coronary artery vessel lesions in patients with the TC genotype is higher compared to those with the TT genotype, with  $p < 0.05$ . **Keywords:** ITGB3, genetic polymorphisms, platelet aggregation, clopidogrel, coronary artery disease.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Điều trị chống ngưng tập tiểu cầu (NTTC) sau can thiệp đặt stent động mạch vành (ĐMV) là liệu pháp nền tảng trong điều trị nhằm làm giảm các biến cố tim mạch nặng. Việc cá thể hóa sử dụng các thuốc chống NTTC đang đặt ra những thách thức lớn nhằm cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ của việc sử dụng thuốc. Hiện nay, đã có những nhóm thuốc chống NTTC thông qua ức chế thụ thể P2Y<sub>12</sub> mới được ra đời như ticagrelor hoặc prasugrel, tuy nhiên sử dụng các thuốc này có thể liên quan đến các biến cố xuất huyết nặng hay gia tăng chi phí điều trị [1]. Do đó, thuốc clopidogrel vẫn là sự lựa chọn phổ biến trong thực hành lâm sàng tại Việt Nam.

Việc sử dụng clopidogrel trên thực tế vẫn còn liên quan đến một số biến cố nặng như tử vong, nhồi máu cơ tim, tái hẹp trong stent hoặc huyết khối stent. Đã có một số bằng chứng cho thấy tình trạng này có liên quan đến kiểu gen mà đặc biệt là đa hình gen liên quan đến chuyển hóa clopidogrel là CYP2C19. Tuy vậy, đa hình gen này cũng chỉ giải thích được khoảng 30% các trường hợp có tình trạng kháng clopidogrel [2]. Điều này cho thấy tình trạng đáp ứng của

<sup>1</sup>Bệnh viện Quân Y 103, Học viện Quân Y

<sup>2</sup>Viện nghiên cứu Y Dược quân sự, Học viện Quân Y

<sup>3</sup>Bệnh viện Quân Y 175

Chịu trách nhiệm chính: Trương Đình Cẩm

Email: truongcam1967@gmail.com

Ngày nhận bài: 26.6.2024

Ngày phản biện khoa học: 22.8.2024

Ngày duyệt bài: 11.9.2024