

huyết khối đường động mạch thấy: Bệnh nhân BAO lâm sàng nặng hơn, vào viện muộn hơn, kết cục lâm sàng kém hơn so với nhóm tắc ACLVO được lấy huyết khối. Mặc dù thời gian thực hiện kỹ thuật, kết quả tái thông, biến chứng là không khác biệt về thống kê ở hai nhóm BAO và tắc động mạch lớn thuộc tuần hoàn não trước.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đặng Minh Đức, Đỗ Đức Thuận, Phạm Đình Đài et al** (2019), "Lấy huyết khối bằng dụng cụ cơ học trên bệnh nhân tắc động mạch lớn hệ tuần hoàn não trước có tổn thương gốc động mạch cảnh trong cùng bên", Tạp chí Y học Việt Nam, Tập 482, Tháng 9- Số đặc biệt 2019(1859-1868), pp.
2. **Nguyễn Công Thành, Nguyễn Văn Tuyển, Lê Văn Trường et al** (2021), "Nghiên cứu biến chứng của phương pháp lấy huyết khối bằng dụng cụ cơ học ở bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não cấp do BAO", Tạp chí Y - Dược học Quân sự Số 2-2021, pp. 40-46.
3. **Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R. et al**

- (2014), "Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack", Stroke, 45(7), pp. 2160-2236.
4. **Chen X., Zhao X., Xu F. et al** (2021), "A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing FAST and BEFAST in Acute Stroke Patients", Front Neurol, 12, pp. 765069.
5. **Dornak T., Herzig R., Sanak D. et al** (2014), "Management of acute basilar artery occlusion: should any treatment strategy prevail?", Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 158(4), pp. 528-34.
6. **Meinel T.R., Kaesmacher J., Chaloulos-Iakovidis P. et al** (2019), "Mechanical thrombectomy for basilar artery occlusion: efficacy, outcomes, and futile recanalization in comparison with the anterior circulation", Journal of NeuroInterventional Surgery, 11(12), pp. 1174-1180.
7. **Mbroh J., Poli K., Tünnerhoff J. et al** (2021), "Comparison of Risk Factors, Safety, and Efficacy Outcomes of Mechanical Thrombectomy in Posterior vs. Anterior Circulation Large Vessel Occlusion", Frontiers in Neurology, 12, pp.

ĐÁNH GIÁ CHI PHÍ – HIỆU QUẢ THUỐC ACTILYSE TRONG ĐIỀU TRỊ ĐỘT QUỴ THIẾU MÁU NÃO CỤC BỘ CẤP TÍNH TẠI VIỆT NAM

Nguyễn Minh Văn¹, Trần Thi Phụng¹, Hoàng Văn Minh¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Đột quỵ não là một trong những nguyên nhân gây tử vong và tàn tật hàng đầu trên thế giới. Tại Việt Nam, hàng năm có khoảng 200.000 ca đột quỵ, với chi phí điều trị trực tiếp dao động từ 5 triệu tới hơn 120 triệu đồng. Hiện nay, tiêu sợi huyết là lựa chọn hàng đầu trong điều trị đột quỵ thiếu máu não cục bộ cấp tính. Nghiên cứu được thực hiện nhằm đánh giá chi phí-hiệu quả của thuốc tiêu sợi huyết Actilyse so với không sử dụng Actilyse trong điều trị đột quỵ thiếu máu não cục bộ cấp tính lần đầu tại Việt Nam. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu sử dụng phương pháp mô hình hóa gồm cây quyết định kết hợp mô hình Markov, với quan điểm phân tích xã hội với khung thời gian phân tích trọn đời. Các tham số về hiệu quả lâm sàng, chi phí điều trị và thỏa dụng được tổng hợp từ các nguồn y văn trong nước và quốc tế, kết hợp tham vấn ý kiến chuyên gia lâm sàng tại Việt Nam. **Kết quả:** Điều trị sử dụng thuốc Actilyse gia tăng chi phí điều trị trọn đời là 5.260.331 VND và 0,08 QALY, tương đương với chỉ số ICER là 69.063.527 VND/QALY. Phân tích độ nhạy một chiều cho thấy tham số có ảnh hưởng tới kết quả là chi phí phục hồi chức năng, chi phí thuốc, tỉ lệ đồng chi trả bảo hiểm,

tham số về hiệu quả điều trị. Tuy nhiên, các thay đổi trong phân tích độ nhạy không thay đổi kết luận về tính chi phí-hiệu quả của can thiệp. **Kết luận:** Điều trị đột quỵ nhồi máu não cấp tính lần đầu sử dụng Actilyse tại Việt Nam gia tăng chi phí và số năm sống chất lượng cho bệnh nhân, và lựa chọn điều trị này rất có chi phí – hiệu quả so với điều trị không sử dụng Actilyse khi so sánh với ngưỡng chi phí – hiệu quả là 3 lần thu nhập bình quân đầu người của Việt Nam.

Từ khóa: đột quỵ nhồi máu não cấp tính, tiêu sợi huyết, Chi phí – hiệu quả

SUMMARY

ACUTE ISCHEMIC STROKE TREATMENT WITH ACTILYSE IN VIETNAM: A COST-UTILITY ANALYSIS

Background and Objectives: Ischemic stroke is one of the leading causes for mortality and disability globally. In Vietnam, there are 200,000 stroke cases annually, and the direct medical cost for each episode varied from 5 million to over 120 million dong. Nowadays, thrombolysis is one of the best treatment options for acute ischemic stroke. This study aimed to evaluate the cost-effectiveness of thrombolysis with Actilyse in treating first-time acute ischemic stroke in Vietnam, compared to non-Actilyse treatment. **Methods:** The study used a model-based approach, with the combination of decision tree and Markov model. Societal perspective with lifetime time horizon was used. Efficacy, costs and utility parameters were synthesized from Vietnamese and international literature, combining with Vietnamese clinicians

¹Trường Đại học Y tế công cộng

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Minh Văn

Email: nmv@huph.edu.vn

Ngày nhận bài: 4.01.2023

Ngày phản biện khoa học: 16.3.2023

Ngày duyệt bài: 30.3.2023

opinion. **Results:** Treatment with Actilyse increases cost by 5,206,331 VND and 0.08 QALY, equivalent to ICER of 69,063,527 VND/QALY gained. One-way sensitivity analysis showed that cost parameters such as rehabilitation cost, drug cost, health insurance co-payment rate and efficacy parameters had the most impact. However, the conclusion about the cost-effectiveness of the intervention did not change. **Conclusions:** Acute ischemic stroke treatment with Actilyse in Vietnam is very cost-effective, increase patient's quality of life, compared with non-Actilyse treatment, when using the willingness-to-pay threshold of 3GDP per QALY.

Keywords: Acute ischemic stroke, thrombolysis, Actilyse, cost-effectiveness

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quỵ não được coi là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ ba sau bệnh tim mạch và ung thư, đồng thời là nguyên nhân gây tàn tật hàng đầu tại các nước phát triển. Trong năm 2019, toàn cầu có khoảng 12,2 triệu ca đột quỵ mắc mới và 6,5 triệu ca tử vong do đột quỵ, trong đó, đột quỵ nhồi máu não cấp tính chiếm 7,6 triệu ca mắc mới và 3,3 triệu ca tử vong¹. Số liệu từ nghiên cứu Gánh nặng bệnh tật quốc tế cũng chỉ ra rằng, 83% số ca đột quỵ nhồi máu não trên toàn thế giới được báo cáo tại các quốc gia thu nhập trung bình – thấp¹. Vào năm 2010, ước tính tổng chi phí dành cho đột quỵ, bao gồm chi phí y tế trực tiếp và chi phí gián tiếp 53,9 tỷ USD tại Mỹ và 64,1 tỷ Euro tại Châu Âu^{2,3}. Tại Việt Nam, hàng năm có khoảng 200.000 ca mắc đột quỵ, và theo một nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định năm 2020, chi phí trực tiếp điều trị nội trú cho người bệnh đột quỵ cấp dao động lớn từ 5.250.087 đồng đến 120.521.658 đồng⁴.

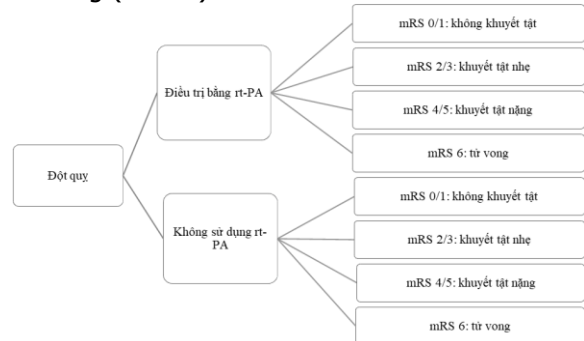
Hiện nay, chiến lược điều trị tái tưới máu bằng chất hoạt hóa plasminogen mô tái tổ hợp rtPA (với tên gọi Alteplase) đường tĩnh mạch vẫn đóng vai trò nền tảng và mang tính cấp thiết trong cấp cứu đột quỵ nhồi máu não cấp với cửa sổ thời gian cho phép 4,5 giờ. Bằng chứng về lợi ích của điều trị tiêu huyết khối đã rõ ràng từ năm 1995, dựa vào các nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, so sánh với giả dược, điển hình là các thử nghiệm NINDS (1995) ở Hoa Kỳ và ECASS (2008) ở châu Âu⁵. Hiện nay, tiêu sợi huyết cũng là một trong những lựa chọn điều trị đột quỵ nhồi máu não cấp tính, nếu bệnh nhân đủ điều kiện chỉ định thuốc tiêu sợi huyết. Tuy nhiên, trong bối cảnh hạn chế về các nguồn lực y tế, việc ra quyết định của cơ quan chi trả các dịch vụ y tế cũng cần cân nhắc những bằng chứng về tính chi phí – hiệu quả của các phương

pháp điều trị này. Do đó, nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu đánh giá chi phí – hiệu quả của thuốc Actilyse trong điều trị đột quỵ thiếu máu não cục bộ cấp tính tại Việt Nam, so với điều trị không sử dụng thuốc Actilyse.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

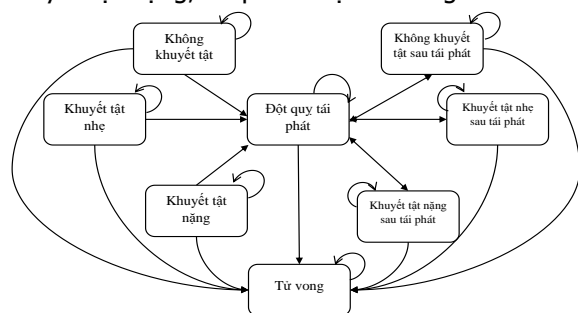
Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện dựa trên phương pháp phân tích chi phí – thỏa dụng sử dụng mô hình đánh giá kinh tế. Tham số sử dụng trong mô hình được tổng hợp từ y văn trong nước và quốc tế và tham vấn ý kiến chuyên gia lâm sàng. Quan điểm phân tích sử dụng trong nghiên cứu này là quan điểm xã hội, trong đó, các chi phí phát sinh được ước tính trong mô hình: chi phí trực tiếp dành cho y tế, chi phí trực tiếp không dành cho y tế và chi phí gián tiếp trong điều trị đột quỵ (lần đầu và tái phát) và chi phí chăm sóc sau đột quỵ (phục hồi chức năng). Khung thời gian phân tích trọn đời, với tỉ lệ chiết khấu 3% đối với chi phí và hiệu quả được sử dụng. Ngưỡng chi phí – hiệu quả trong nghiên cứu được sử dụng là 3 lần thu nhập bình quân đầu người tại Việt Nam mới nhất năm 2021 và hiệu chỉnh theo chỉ số giá tiêu dùng năm 2022, theo công bố của Tổng cục Thống kê, tương đương với 258.246.000 đồng/QALY tăng thêm.

Mô hình nghiên cứu: Mô hình cây quyết định kết hợp mô hình Markov được xây dựng để mô phỏng sự dịch chuyển giữa các trạng thái sức khỏe của bệnh nhân. Mô hình cây quyết định mô phỏng trạng thái sức khỏe của bệnh nhân điều trị có hoặc không điều trị bằng thuốc Actilyse trong vòng 4,5 giờ kể từ khi xuất hiện các triệu chứng sau 3 tháng kể từ lúc xuất viện. Trạng thái sức khỏe của bệnh nhân được xác định dựa trên đánh giá tình trạng trạng thái khuyết tật của bệnh nhân đột quỵ theo thang điểm Rankin (mRS): Không khuyết tật (mRS 0/1); Khuyết tật nhẹ (mRS 2/3); Khuyết tật nặng (mRS 4/5) và Tử vong (mRS 6).



Hình 1. Mô hình cây quyết định
Trạng thái sức khỏe của các bệnh nhân sẽ

tiếp tục được mô phỏng thông qua mô hình Markov, bao gồm 8 trạng thái: Không khuyết tật; Khuyết tật nhẹ; Khuyết tật nặng; Đột quỵ tái phát; Không khuyết tật sau tái phát; Khuyết tật nhẹ sau tái phát; Khuyết tật nặng sau tái phát; và Tử vong (Hình 2). Bệnh nhân sẽ bắt đầu mô hình Markov dựa trên trạng thái sức khỏe từ mô hình cây quyết định. Trong mô hình Markov, bệnh nhân có thể tiếp tục ở trạng thái sức khỏe ban đầu, đột quỵ tái phát và tử vong. Khi bệnh nhân đột quỵ tái phát, bệnh nhân có thể chuyển dịch tới các trạng thái sức khỏe sau tái phát có mức độ khuyết tật tương đương hoặc thấp hơn trạng thái ban đầu, tái phát một lần nữa hoặc tử vong. VD: Nếu bệnh nhân từ trạng thái khuyết tật nhẹ và đột quỵ tái phát, bệnh nhân sẽ chỉ có thể chuyển tới trạng thái khuyết tật nhẹ hoặc khuyết tật nặng, tái phát hoặc tử vong.



Hình 2. Mô hình Markov

Tham số mô hình: Tham số lâm sàng về hiệu quả điều trị của thuốc Actilyse so với không sử dụng thuốc Actilyse được nhóm nghiên cứu sử dụng từ kết quả thử nghiệm ECASS 3⁵. Tham số về tỉ lệ mắc biến cố bất lợi, tỉ lệ tử vong, tỉ lệ tái phát được nhóm nghiên cứu trích xuất từ kết quả tham vấn 04 chuyên gia lâm sàng đến từ Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Tim Hà Nội.

Tham số về chi phí được nhóm nghiên cứu ước tính và tổng hợp từ nhiều nguồn. Đối với các chi phí điều trị đột quỵ lần đầu, nhóm nghiên cứu ước tính chi phí trực tiếp dành cho y tế thông qua phương pháp micro-costing, dựa trên kết quả tham vấn chuyên gia lâm sàng về nguồn lực y tế cần sử dụng và chi phí đơn vị của các nguồn lực y tế, dựa trên các thông tin từ Bộ Y Tế (Thông tư 13/2019, thông tư 01/2020, Cổng công khai y tế). Ngoài ra, đối với chi phí gián tiếp trong quá trình điều trị, nhóm nghiên cứu sử dụng kết quả nghiên cứu công bố bởi Phạm Lan Tran và cs.⁶ Đối với các chi phí chăm sóc sau đột quỵ và chi phí điều trị khi tái phát đột quỵ, nhóm nghiên cứu sử dụng kết quả nghiên cứu lần lượt của tác giả Nguyễn Hoàng Lan⁷ và

Nguyễn Quỳnh Anh⁴. Tất cả các tham số chi phí sử dụng từ các nguồn y văn đều được nhóm nghiên cứu hiệu chỉnh về giá năm 2022 dựa trên chỉ số giá tiêu dùng các năm, công bố bởi Tổng cục Thống kê.

Tham số về thỏa dụng được nhóm nghiên cứu sử dụng trực tiếp từ nghiên cứu của Phạm Lan Tran và cs. Đây là giá trị thỏa dụng được thu thập trên bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định, tương ứng với từng mức độ khuyết tật của bệnh nhân (điểm mRS).

Phân tích độ nhạy: Nhằm đánh giá tính không chắc chắn của mô hình, phân tích độ nhạy một chiều và xác suất. Trong phân tích độ nhạy một chiều, nhóm nghiên cứu sẽ thay đổi giá trị của từng tham số trong mô hình từ ngưỡng thấp tới ngưỡng cao (vd. trong khoảng tin cậy 95% nếu có thông tin, hoặc $\pm 20\%$ giá trị nền của tham số đối với những tham số không có thông tin về KTC 95%). Đối với một số tham số cụ thể, ngưỡng thấp và ngưỡng cao được xác định trước, ví dụ: Tỉ lệ chiết khấu chi phí và hiệu quả sẽ có ngưỡng thấp và ngưỡng cao lần lượt là 0% và 6% so với giá trị 3% trong phân tích nền. Trong phân tích độ nhạy xác suất, các tham số sẽ được lựa chọn ngẫu nhiên dựa trên phân bố của tham số đó (phân bố chuẩn, phân bố beta, hoặc phân bố gamma). Đối với những tham số không có thông tin về phân bố, nhóm nghiên cứu giả định rằng tham số đó tuân theo phân bố chuẩn, với độ lệch chuẩn tương đương với 20% giá trị nền của tham số đó. Mô phỏng Monte Carlo được sử dụng với 1,000 vòng lặp.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Kết quả phân tích nền: Kết quả phân tích nền cho thấy tổng chi phí điều trị trung bình của một bệnh nhân điều trị bằng thuốc Actilyse là 26.429.132 VNĐ và không điều trị bằng thuốc Actilyse là 15.059.422 VNĐ.

Chi phí phát sinh sau lần đột quỵ đầu tiên (chi phí trực tiếp dành cho y tế, chi phí trực tiếp không dành cho y tế, chi phí gián tiếp và chi phí PHCN trong các lần điều trị đột quỵ tái phát tiếp theo) của nhóm bệnh nhân sử dụng Actilyse thấp hơn nhóm bệnh nhân không sử dụng Actilyse là 6.109.379 VNĐ. Tổng số QALY trung bình một bệnh nhân nhánh can thiệp Actilyse đạt được là 1,83 QALY so với 1,76 QALY ở nhánh so sánh. Tỉ số ICER/QALY tương ứng là 69.063.527 VNĐ/QALY. Phân tích nền cho thấy điều trị đột quỵ thiếu máu não cục bộ cấp tính bằng thuốc Actilyse có kết quả ICER thấp hơn 1 lần GDP, từ đó gợi ý rằng can thiệp rất có chi phí – hiệu quả.

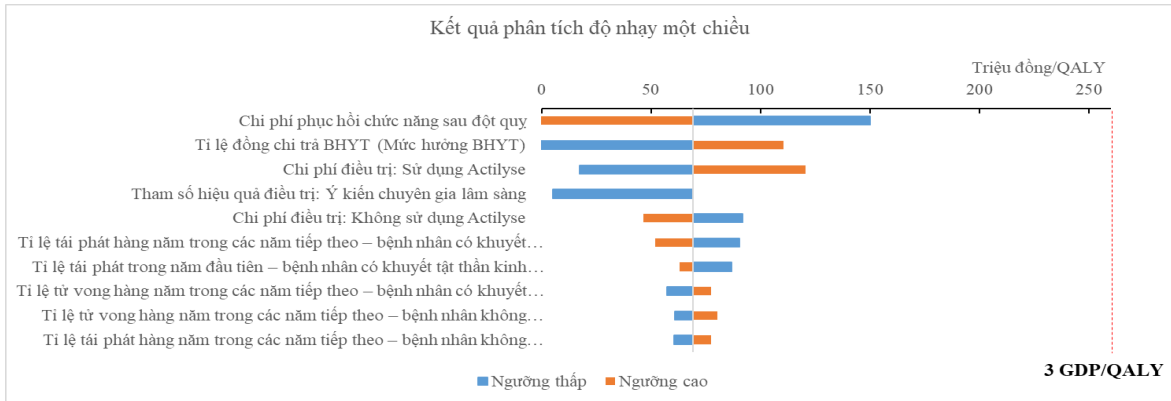
Bảng 2. Kết quả phân tích nền

	Trong điều trị	Sau điều trị	Tổng
Chi phí khi sử dụng Actilyse (VNĐ)	26.429.132	73.244.063	99.673.194
Chi phí khi không sử dụng Actilyse (VNĐ)	15.059.422	79.353.441	94.412.863
Chênh lệch chi phí (VNĐ)	11.369.710	-6.109.379	5.260.331
Tổng số QALY khi sử dụng Actilyse	0,18	1,66	1,83
Tổng số QALY khi không sử dụng Actilyse	0,17	1,59	1,76
Chênh lệch hiệu quả (QALY)	0,01	0,07	0,08
Tỉ số chi phí tăng thêm trên hiệu quả tăng thêm (VNĐ/QALY)			69.063.527

Kết quả phân tích độ nhạy một chiều

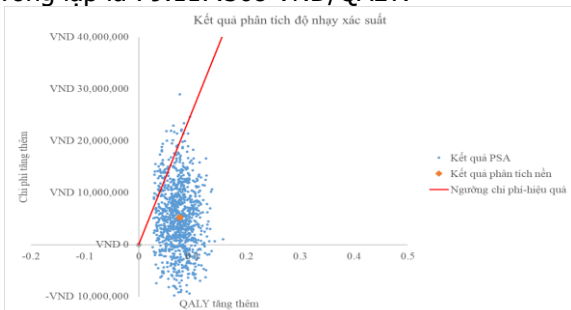
Kết quả phân tích độ nhạy một chiều cho thấy, kết quả ICER theo QALY có thay đổi lớn nhất khi chi phí PHCN sau đột quỵ giao động từ ngưỡng thấp tới ngưỡng cao (0 – 23.862.939 VNĐ), và chi phí PHCN càng cao thì việc điều trị với Actilyse càng có tính chi phí-hiệu quả, thậm chí, có tính chi phí-hiệu quả vượt trội (tiết kiệm chi phí, tăng thêm QALY). Tham số có sự ảnh hưởng lớn thứ hai tới kết quả ước tính của mô hình đó là tỉ lệ đồng chi trả BHYT (hay mức hưởng BHYT) của người bệnh. Các tham số về chi phí

khác như chi phí điều trị khi sử dụng Actilyse, chi phí điều trị khi không sử dụng Actilyse, tham số về hiệu quả điều trị đều có ảnh hưởng tới kết quả của mô hình. Một số tham số khác có ảnh hưởng tới kết quả phân tích như Tỉ lệ tái phát và tử vong hàng năm, chi phí điều trị không sử dụng Actilyse (Hình 5). Mặc dù có sự giao động lớn theo một số tham số mô hình, tuy nhiên, trong tất cả các trường hợp, kết luận về tính chi phí-hiệu quả của thuốc Actilyse so với không sử dụng thuốc Actilyse đều không thay đổi (Có chi phí-hiệu quả, hoặc có chi phí-hiệu quả vượt trội).



Hình 5. Kết quả phân tích độ nhạy một chiều

Kết quả phân tích độ nhạy xác suất. Kết quả phân tích độ nhạy xác suất cho thấy, tỉ lệ điều trị sử dụng Actilyse có chi phí – hiệu quả so với không sử dụng Actilyse với ngưỡng chi trả 3GDP là 94%. Giá trị ICER trung bình sau 1,000 vòng lặp là 79.117.368 VNĐ/QALY.



Hình 6. Kết quả phân tích độ nhạy xác suất

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, nhóm nghiên cứu đã thực hiện đánh giá chi phí – hiệu quả thuốc Actilyse trong điều trị bệnh nhân đột quỵ nhồi máu não cục bộ cấp tính lần đầu so với điều trị không sử dụng thuốc Actilyse tại Việt Nam.

Kết quả phân tích nền cho thấy, điều trị sử dụng Actilyse trong đột quỵ thiếu máu não cục bộ lần đầu gia tăng chi phí là 5.260.331 VNĐ so với điều trị không sử dụng Actilyse, tuy nhiên, điều trị này cũng có gia tăng số năm sống chất lượng là 0,08 QALY. Kết quả này cho thấy việc sử dụng Actilyse rất có chi phí – hiệu quả so với việc không sử dụng Actilyse khi áp dụng ngưỡng chi phí – hiệu quả là 3GDP/QALY tăng thêm. Kết quả ICER trong phân tích nền là 69.063.527 VNĐ/QALY tăng thêm, thấp hơn ngưỡng

1GDP/QALY tăng thêm. Kết luận này không thay đổi với các kết quả từ các phân tích độ nhạy như phân tích độ nhạy một chiều, phân tích độ nhạy xác suất.

Kết quả về chi phí và QALY tăng thêm trong nghiên cứu này có sự khác biệt so với các nghiên cứu tương tự được thực hiện ở các quốc gia khác. Lí do dẫn tới sự khác biệt này có thể đến từ những sự khác nhau trong thiết kế nghiên cứu, cấu trúc mô hình đánh giá kinh tế y tế, tham số đầu vào về hiệu quả điều trị đến từ các thử nghiệm, chi phí y tế tại các quốc gia, bối cảnh nghiên cứu khác nhau. Tuy nhiên, kết luận về tính chi phí – hiệu quả từ nghiên cứu này tương đồng với nhiều nghiên cứu tương tự khác, thực hiện tại các quốc gia khác trên thế giới. Tại Mỹ, điều trị đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính sử dụng Actilyse có chi phí – hiệu quả so với việc không sử dụng Actilyse, với chi phí tăng thêm là khoảng 1.495 - 3.941 USD, và QALY tăng thêm là 0,24-0,55 QALY^{8,9}. Một số nghiên cứu được thực hiện tại Trung Quốc và Iran cũng kết luận rằng việc sử dụng Actilyse có chi phí – hiệu quả. Đặc biệt, trong một số nghiên cứu, tính chi phí – hiệu quả của điều trị sử dụng Actilyse nổi trội hơn điều trị không sử dụng Actilyse (giảm thiểu chi phí và gia tăng QALY) tại các quốc gia như Mỹ, Tây Ban Nha, Canada.

Bệnh nhân mắc đột quỵ, đặc biệt những bệnh nhân có di chứng về khuyết tật thần kinh nặng, chịu ảnh hưởng nặng nề tới tuổi thọ và chất lượng cuộc sống. Do đó, lựa chọn điều trị Actilyse nên được tiếp tục BHYT chi trả, bởi đây là một phương pháp điều trị có hiệu quả trong việc cải thiện kết cục điều trị đột quỵ, giảm thiểu tỉ lệ có di chứng khuyết tật thần kinh, từ đó cải thiện tuổi thọ và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Ngoài ra, nhiều bằng chứng từ nhiều quốc gia trên thế giới, trong đó bao gồm nghiên cứu này, cho thấy điều trị đột quỵ thiếu máu cục bộ cấp tính có tính chi phí – hiệu quả.

Nghiên cứu có một số điểm mạnh như sau. Thứ nhất, nhiều tham số sử dụng trong mô hình đã được hiệu chỉnh cho bối cảnh Việt Nam. Ngoài tham số chi phí được ước tính và hiệu chỉnh từ các nghiên cứu trước đây được thực hiện tại Việt Nam, mô hình đánh giá kinh tế y tế của nhóm còn sử dụng tham số về thỏa dụng dựa trên điểm mRS trên bệnh nhân đột quỵ Việt Nam, đến từ nghiên cứu của Phạm Lan Tran và cộng sự tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định⁶. Thứ hai, sự không chắc chắn của mô hình đã được nhóm nghiên cứu đánh giá qua các phân tích độ nhạy xác suất và độ nhạy một chiều. Các kết quả từ

các phân tích độ nhạy không làm thay đổi kết luận về tính chi phí – hiệu quả của điều trị sử dụng Actilyse so với điều trị không sử dụng Actilyse khi sử dụng ngưỡng chi phí – hiệu quả là 3GDP/QALY tăng thêm.

Tuy nhiên, nghiên cứu này cũng còn một số điểm hạn chế như sau. Thứ nhất, nghiên cứu sử dụng kết quả từ thử nghiệm ECASS 3, là một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng được thực hiện tại Châu Âu, do đó, hiệu quả điều trị sử dụng Actilyse có thể chưa hoàn toàn chính xác đối với bệnh nhân tại Việt Nam và tham số về hiệu quả điều trị là một trong các tham số có ảnh hưởng lớn tới kết quả đánh giá chi phí – hiệu quả. Tuy nhiên, khi sử dụng ước tính về hiệu quả điều trị thông qua tham vấn ý kiến chuyên gia, kết quả ICER còn giảm thiểu mạnh và tính chi phí – hiệu quả được cải thiện rõ rệt, do đó, tham số về hiệu lực điều trị từ thử nghiệm ECASS 3 có thể là ngưỡng thấp của kết quả điều trị và việc sử dụng những tham số về hiệu lực khác từ những thử nghiệm khác có thể cũng sẽ không thay đổi tính chi phí – hiệu quả của can thiệp được đánh giá. Thứ hai, nghiên cứu thực hiện tham vấn ý kiến từ 04 chuyên gia lâm sàng tại Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Tim Hà Nội, do đó, tính khái quát của kết quả tham vấn còn hạn chế. Tuy nhiên, các kết quả ước tính này cũng có tương đồng với kết quả đã công bố trong nghiên cứu trước đó bởi Nguyễn Quỳnh Anh và cộng sự¹⁰ về chi phí điều trị trực tiếp cho bệnh nhân đột quỵ thiếu máu não.

V. KẾT LUẬN

Điều trị đột quỵ nhồi máu não cấp tính lần đầu sử dụng Actilyse tại Việt Nam gia tăng chi phí và số năm sống chất lượng cho bệnh nhân, và lựa chọn điều trị này rất có chi phí – hiệu quả so với điều trị không sử dụng Actilyse khi so sánh với ngưỡng chi phí – hiệu quả là 3 lần thu nhập bình quân đầu người của Việt Nam.

Xung đột lợi ích: Nghiên cứu này được thực hiện với sự tài trợ từ Công ty TNHH Boehringer Ingelheim Việt Nam. Nhóm nghiên cứu tuyên bố không có bất cứ xung đột lợi ích nào khi thực hiện nghiên cứu và mọi vấn đề về kỹ thuật và nội dung nghiên cứu không có sự can thiệp của nhà tài trợ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795-820. doi:10.1016/S1474-4422(21)00252-0

2. **Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, et al.** Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(8):933-944. doi:10.1161/CIR.0b013e31820a55f5
3. **A G, M S, F J, et al.** Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2011;21(10). doi:10.1016/j.euroneuro.2011.08.008
4. **Nguyễn Quỳnh Anh VVT.** Chi phí trực tiếp cho đợt điều trị nội trú nhóm bệnh đột quỵ cấp tại khoa nội thần kinh, bệnh viện Nhân Dân Gia Định năm 2020 và một số yếu tố ảnh hưởng. *Tạp Chí Khoa Học Nghiên Cứu Sức Khỏe Và Phát Triển*. 2021; 5(3):19-27.
5. **Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al.** Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317-1329. doi:10.1056/NEJMoa0804656
6. **Pham Lan Tran.** Occurrence, Presentation, Costs and Three-Month Outcomes of Stroke in Viet Nam. University of Tasmania; 2015.
7. **Nguyen HL.** Cost analysis of home based rehabilitation for the disabled after stroke in Hue city. *J Med Pharm*. 7(1). doi:10.34071/jmp.2017.1.9
8. **Joo H, Wang G, George MG.** Age-specific Cost Effectiveness of Using Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Treating Acute Ischemic Stroke. *Am J Prev Med*. 2017;53(6S2):S205-S212. doi:10.1016/j.amepre.2017.06.004
9. **Boudreau DM, Guzauskas G, Villa KF, Fagan SC, Veenstra DL.** A model of cost-effectiveness of tissue plasminogen activator in patient subgroups 3 to 4.5 hours after onset of acute ischemic stroke. *Ann Emerg Med*. 2013;61(1):46-55. doi:10.1016/j.annemergmed.2012.04.020
10. **Nguyễn Quỳnh Anh VVT.** Chi phí trực tiếp cho đợt điều trị nội trú nhóm bệnh đột quỵ cấp tại khoa nội thần kinh, bệnh viện Nhân Dân Gia Định năm 2020 và một số yếu tố ảnh hưởng. *Tạp Chí Khoa Học Nghiên Cứu Sức Khỏe Và Phát Triển*. 2021;5(3):19-27.

NGHIÊN CỨU ĐIỀU CHẾ MICROEMULGEL CHỨA DIOSMIN VÀ QUERCETIN

Vũ Lê Hà¹, Nguyễn Đức Hạnh¹

TÓM TẮT

Diosmin và quercetin là hai hoạt chất có tác dụng kháng viêm, làm bền thành mạch, có tiềm năng ứng dụng bào chế dạng thuốc dùng qua da hỗ trợ điều trị suy giãn tĩnh mạch. Cả hai hoạt chất diosmin và quercetin đều có độ tan trong nước kém. Vì vậy, đề tài nghiên cứu phát triển dạng bào chế microemulgel chứa diosmin và quercetin (DQE). Độ tan của diosmin và quercetin trong các tá dược được xác định bằng phương pháp quá bão hoà để lựa chọn tá dược cho công thức vi nhũ tương (VNT). Giảm độ pha được xây dựng sử dụng phương pháp chuẩn độ nước. Hoạt chất được tải vào công thức VNT được chọn và đánh giá cảm quan, pH, độ nhớt, kích thước tiểu phân. Độ bền vật lý của VNT chứa diosmin và quercetin (DQM) được đánh giá qua 6 chu kỳ nhiệt, mỗi chu kỳ bao gồm 2 giai đoạn: $4 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 48 giờ và $45 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 48 giờ và ly tâm tốc độ 10.000 vòng/ phút trong 30 phút. DQE được điều chế từ DQM và khảo sát phối hợp với các tá dược tạo gel khác nhau (HPMC, Sepinov Derm, Sepimax Zen). Tính chất của DQE được đánh giá gồm: cảm quan, pH, độ nhớt, độ đàn mỏng. DQM được chọn có kích thước giọt là $165,6 \pm 2,0$ nm ($\text{PDI}=0,267$) và bền với thử nghiệm sốc nhiệt và ly tâm. DQE có thành phần công thức gồm Plurol oleique

CC479; Cremophor RH 40; Transcutol P; Nước: Sepinov Derm với tỷ lệ lần lượt là 15 %: 16,67 %: 8,33 %: 60 %: 0,1 % (kl/kl). Hàm lượng diosmin và quercetin trong DQE lần lượt là 0,005 % và 0,01 % (kl/kl). DQE có pH là 3,95 và có tính chất lưu biến phi Newton kiểu giả dẻo. Nghiên cứu đã xây dựng thành công công thức DQE chứa 0,005% diosmin và 0,01% quercetin. Kết quả nghiên cứu có thể làm tiền đề cho việc phát triển dạng bào chế dùng ngoài để hỗ trợ điều trị suy giãn tĩnh mạch.

Từ khóa: Microemulgel, diosmin, quercetin, vi nhũ tương.

SUMMARY

DEVELOPMENT OF MICROEMULGEL CONTAINING DIOSMIN AND QUERCETIN

Diosmin and quercetin are active ingredients, possess anti-inflammatory effects, stabilize blood vessels, and could be the potential API for transdermal formulations for the treatment of varicose veins. Both diosmin and quercetin have poor water solubility. This study aimed at developing a microemulgel dosage form containing diosmin and quercetin (DQE). The solubility of diosmin and quercetin in excipients was investigated by using the saturation method to select excipients of microemulsion. The phase diagram was constructed using the water titration method. Active ingredients were loaded into selected microemulsion formulations and evaluated for organoleptic, pH, viscosity, and particle size. The physical stability of microemulsion containing diosmin and quercetin (DQM) was evaluated through 6 thermal cycles, each cycle

¹Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đức Hạnh

Email: duchanh@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 2.01.2023

Ngày phản biện khoa học: 17.3.2023

Ngày duyệt bài: 30.3.2023