

ăn và mức độ vận động thể lực thụ động.

Việc tầm soát sớm là rất quan trọng và tập trung vào việc điều trị không dùng thuốc bao gồm một loạt các thay đổi hành vi giúp nâng cao sức khỏe. Chế độ tiêu thụ rau xanh, trái cây, ngũ cốc nguyên hạt, tinh bột giàu xơ rất hiệu quả trong việc cải thiện tình trạng RLLM. Ngoài ra, cũng cần hạn chế ăn uống hàng quán bên ngoài, tiêu thụ quá nhiều đồ hộp, thịt xông khói,... Quan trọng nhất, cần tăng cường mức độ vận động thể lực, hạn chế lối sống tĩnh tại, tăng cường thời gian vận động trung bình-cao, ngay cả đi bộ cũng có ích cho việc phòng ngừa RLLM.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Blikman, T., et al.,** Reliability and validity of the Dutch version of the International Physical Activity Questionnaire in patients after total hip arthroplasty or total knee arthroplasty. *Journal of Orthopaedic Sports Physical Therapy*, 2013. 43(9): p. 650-659.
2. **Bondge, B., et al.,** Association of Physical Activity with Lipid Profile in Healthy Subjects: A Cross Sectional Study in Tertiary Care Hospital from Central Rural India. *Indian Journal of Endocrinology Metabolism: Clinical and Experimental*, 2021. 25(6): p. 520.
3. **Force, U.P.S.T.,** Final recommendation statement. *Lipid disorders in adults (cholesterol, dyslipidemia): screening*, June 2008. 2014, Current as of December.
4. **Lira, F., et al.,** The relationship between inflammation, dyslipidemia and physical exercise: from the epidemiological to molecular approach. *Current diabetes reviews*, 2014. 10(6): p. 391-396.
5. **Martínez-Hernández, A.F. and R. Chávez-Aguirre,** Prevalence of dyslipidemia in a family medicine clinic. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 2007. 45(5): p. 469-475.
6. **Pengpid, S. and K. Peltzer,** Prevalence, awareness, treatment, and control of dyslipidemia and associated factors among adults in Jordan: Results of a national cross-sectional survey in 2019. *Preventive Medicine Reports*, 2022. 28: p. 101874.
7. **Pirillo, A., et al.,** Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nature Reviews Cardiology*, 2021. 18(10): p. 689-700.
8. **Segal-Isaacson, C., J. Wylie-Rosett, and K.M. Gans,** Validation of a short dietary assessment questionnaire: the Rapid Eating and Activity Assessment for Participants short version (REAP-S). *The Diabetes Educator*, 2004. 30(5): p. 774-781.

## ĐÁNH GIÁ CHI PHÍ – HIỆU QUẢ CỦA VANCOMYCIN TRƯỚC VÀ SAU KHI ÁP DỤNG KỸ THUẬT THEO DÕI NỒNG ĐỘ THUỐC TRONG MÁU BẰNG THÔNG SỐ AUC MỤC TIÊU TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỚI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH GIAI ĐOẠN 2020-2021

Trương Thúy Quỳnh<sup>1</sup>, Huỳnh Phương Thảo<sup>1</sup>, Hà Mai Phương<sup>1</sup>,  
Châu Vinh<sup>1</sup>, Lê Thị Mỹ Vân<sup>1</sup>, Nguyễn Phan Thùy Nhiên<sup>2</sup>,  
Nguyễn Văn Vĩnh Châu<sup>3</sup>, Nguyễn Thị Hải Yến<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Giám sát nồng độ thuốc trong máu (TDM) là giải pháp giúp tối ưu hóa chế độ liều vancomycin. Nghiên cứu thực hiện nhằm đánh giá chi phí – hiệu quả của việc chuyển đổi từ TDM C<sub>trough</sub> sang TDM AUC tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu dữ liệu người bệnh sử dụng vancomycin trong hai giai đoạn áp dụng TDM C<sub>trough</sub> (01/01/2020 – 30/06/2020) và giai đoạn TDM AUC (01/01/2021 – 30/06/2021) tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt

Đới. Dữ liệu thu thập ở đây bao gồm: dữ liệu về đặc điểm nhân khẩu học, đặc điểm sử dụng vancomycin theo đợt điều trị của người bệnh, chi phí và kết quả điều trị theo đợt điều trị của người bệnh có chỉ định vancomycin. **Kết quả:** Giai đoạn TDM AUC đạt chi phí – hiệu quả so với giai đoạn TDM C<sub>trough</sub> về tiêu chí: đáp ứng lâm sàng cải thiện tại các thời điểm 24 – 48 giờ, 48 – 72 giờ và khi kết thúc sử dụng vancomycin và nguy cơ giảm độc tính trên thận. Giai đoạn TDM C<sub>trough</sub> đạt chi phí – hiệu quả so với giai đoạn TDM AUC về tiêu chí giảm thời gian điều trị vancomycin với ICER = 2.394.519 VND. **Kết luận:** Quy trình TDM AUC cần được tiếp tục triển khai thực hiện tại bệnh viện đồng thời cần điều chỉnh xây dựng mô hình được đồng học phù hợp cho dân số bệnh tại bệnh viện nói riêng và dân số Việt Nam nói chung.

**Từ khóa:** chi phí – hiệu quả, TDM vancomycin, Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới, AUC, Nồng độ đáy

### SUMMARY

#### A COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF

<sup>1</sup>Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới

<sup>2</sup>Đại học Y dược TP.HCM

<sup>3</sup>Sở Y Tế TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hải Yến

Email: haiyen@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 2.11.2023

Ngày phản biện khoa học: 15.12.2023

Ngày duyệt bài: 8.01.2024

## VANCOMYCIN THERAPEUTIC DRUG MONITORING BEFORE AND AFTER APPLYING THE TARGET AUC APPROACH AT HOSPITAL FOR TROPICAL DISEASES FROM 2020 TO 2021

**Introduction:** Therapeutic Drug Monitoring (TDM) is one recommendation for vancomycin dosing optimization. This study was conducted to evaluate the cost-effectiveness of vancomycin TDM before and after applying the target AUC approach at the Hospital For Tropical Diseases. **Materials and Methodology:** A cross-sectional, retrospective study was conducted using data of patients using vancomycin in two periods (TDM  $C_{trough}$  (January 1, 2020 - June 30, 2020) and TDM AUC (January 1, 2021 - June 30, 2021)) at the Hospital for Tropical Diseases. Data collection includes demographic characteristics, characteristics of vancomycin use, costs and treatment outcomes according to treatment course of patients indicated with vancomycin. **Results and Discussions:** The TDM AUC process was more cost-effective than the TDM  $C_{trough}$  phase in terms of criteria: improved clinical response at the time point of 24 - 48 hours, 48 - 72 hours and at the end of vancomycin course and reducing risks of nephrotoxicity. However, TDM  $C_{trough}$  achieved the cost-effectiveness against TDM AUC pertaining to reducing the length of vancomycin therapy with the ICER equals to 2.394.519 VND. **Conclusion:** The implementation process of vancomycin AUC monitoring needs to be continued at the hospital. Besides, it is necessary to adjust and build a pharmacokinetic model suitable for the patient population at the hospital as well as the Vietnamese population. **Keywords:** cost-effectiveness analysis, TDM vancomycin, Hospital for Tropical Diseases, AUC,  $C_{trough}$

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vancomycin là kháng sinh nhóm glycopeptid quan trọng trong điều trị bệnh nhiễm khuẩn nặng do chủng Gram (+) kháng thuốc và đặc biệt ưu tiên sử dụng đầu tay trong điều trị tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA). Tuy nhiên, một số báo cáo gần đây ghi nhận tỷ lệ thất bại khi điều trị MRSA bằng vancomycin lên đến 50 % do xu hướng gia tăng MIC với vancomycin trên chủng vi khuẩn này với sự xuất hiện của các chủng đề kháng mới VISA, VRSA hay hVISA và sự khác biệt về dược động học của thuốc trên từng cá thể người bệnh dẫn đến nguy cơ gây tổn thương thận cấp tính [1]. Do đó, giám sát nồng độ thuốc trong máu (TDM) là giải pháp giúp tối ưu hóa chế độ liều vancomycin, đảm bảo hiệu quả và giảm độc tính của thuốc. Năm 2020, Hiệp hội Dược sĩ Y tế Hoa Kỳ (ASHP), Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (IDSA) và Hiệp hội các Dược sĩ về các bệnh truyền nhiễm (SIDP) đã cập nhật một số nội dung về việc theo dõi điều trị vancomycin sử dụng giá trị AUC/MIC (diện tích

dưới đường cong trên nồng độ ức chế tối thiểu) thay cho hướng dẫn theo dõi nồng độ đáy trước đây [2]. Theo đó, việc sử dụng phương pháp Bayesian để ước tính AUC mang lại nhiều lợi điểm đáng kể như giảm thiểu số lần lấy mẫu, hiệu chỉnh liều thông qua tốc độ truyền,... [3]. Tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới – một bệnh viện chuyên khoa Truyền Nhiễm đầu ngành tại các tỉnh phía Nam, quy trình giám sát nồng độ vancomycin trong máu đã được triển khai với đích  $C_{trough}$  từ 10 –15 mg/L (TDM  $C_{trough}$ ) từ năm 2017 và chuyển đổi theo khuyến cáo mới với mục tiêu điều trị AUC/MIC từ 400 – 600mg.h/L (TDM AUC) thời điểm tháng 07/2020. Mục đích thực hiện nghiên cứu nhằm phân tích chi phí – hiệu quả của người bệnh điều trị bằng vancomycin trước và sau khi áp dụng kỹ thuật TDM AUC tại Bệnh Viện Bệnh Nhiệt Đới Thành Phố Hồ Chí Minh (BVBND) giai đoạn 2020 - 2021, từ đó có thể so sánh tính kinh tế, khả thi và hiệu quả thực hiện giữa quy trình cũ và quy trình mới cũng như đưa ra đề xuất cải tiến thiết thực trong thời gian tới.

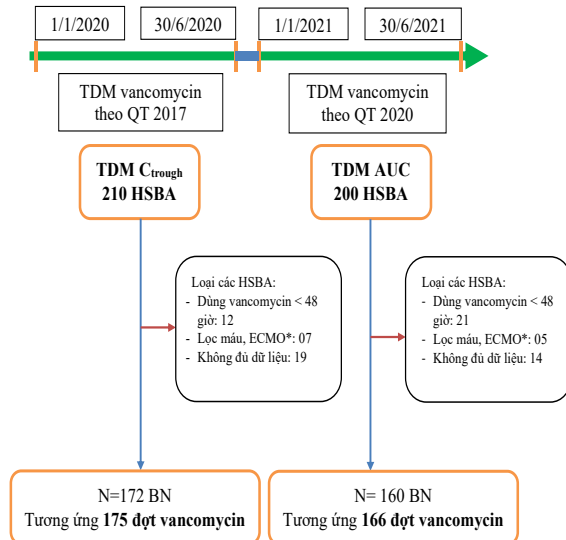
### II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Thiết kế nghiên cứu và đối tượng nghiên cứu.** Mô tả cắt ngang, hồi cứu hồ sơ bệnh án (HSBA) người bệnh dùng vancomycin trong hai giai đoạn áp dụng TDM  $C_{trough}$  (01/01/2020–30/06/2020) và TDM AUC (01/01/2021 – 30/06/2021) tại BVBND.

Những người bệnh trong hai giai đoạn trên thỏa mãn các tiêu chí sau được đưa vào nghiên cứu: (1) Điều trị với vancomycin  $\geq$  48 giờ, (2) Thực hiện TDM Vancomycin, (3) Trên 18 tuổi, (4) Không phải phụ nữ mang thai, (5) Không lọc máu liên tục, thẩm phân phúc mạc, ECMO trong thời gian sử dụng vancomycin. Tiêu chí loại trừ bao gồm (1) người bệnh thiếu hoặc sai thông tin điều trị, đặc điểm nhân khẩu học; (2) không được thanh toán bằng BHYT.

Mẫu nghiên cứu chính là đợt nhiễm trùng sử dụng vancomycin. Đối tượng nghiên cứu là chi phí trực tiếp y tế và hiệu quả điều trị của các người bệnh thực hiện TDM vancomycin trong 2 giai đoạn áp dụng TDM  $C_{trough}$  và TDM AUC trong các đợt điều trị. Dữ liệu thu thập ở đây bao gồm: dữ liệu về đặc điểm nhân khẩu học, đặc điểm sử dụng vancomycin theo đợt điều trị của người bệnh, chi phí và kết quả điều trị theo đợt điều trị của người bệnh có chỉ định vancomycin.

Hình 1 dưới đây mô tả quá trình lọc và làm sạch dữ liệu để thu được mẫu nghiên cứu.



Hình 1. Sơ đồ quá trình thu thập mẫu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. **Biến số về đặc điểm về nhân khẩu học và sử dụng vancomycin của mẫu nghiên cứu.** Nghiên cứu tiến hành phân tích đặc điểm nhân khẩu học và sử dụng vancomycin của mẫu nghiên cứu thông qua các biến số với phần biểu diễn tương ứng như sau:

- Biến liên tục (Trung vị - IQR): Tuổi, Chiều cao, BMI, Nồng độ creatinin trong máu
- Biến rời rạc (Trung vị - IQR): Tổng liều vancomycin trong ngày, Thời gian điều trị bằng vancomycin, Số lần đo nồng độ vancomycin
- Biến nhị phân (Tần suất, tỷ lệ phần trăm n,%): Giới tính
- Biến phân loại (n,%): Độ lọc cầu thận, Bệnh nền, Lý do sử dụng vancomycin,

2.2.2. **Biến số về chi phí.** Với quan điểm cơ quan chi trả, chi phí được tính toán là chi phí trực tiếp y tế gồm chi phí thuốc, xét nghiệm, kỹ thuật can thiệp và giường bệnh. Tất cả chi phí sẽ được quy đổi về giá trị năm 2021 dựa theo công thức chuyển đổi theo chỉ số giá tiêu dùng (Consumer Price Index – CPI) như sau:

$$\text{Chi phí quy đổi về năm 2021} = \frac{\text{Chi phí năm nghiên cứu}}{\text{CPI năm nghiên cứu}} \times \text{CPI năm 2021}$$

với chỉ số CPI<sub>2021</sub> bằng 171,88 và chỉ số CPI<sub>2020</sub> bằng 167,78 [4]

2.2.3. **Biến số về hiệu quả.** Hiệu quả của việc thực hiện TDM vancomycin giữa hai giai đoạn được thể hiện qua 3 phần nhóm chỉ số về hiệu quả: Nhóm chỉ số theo dõi nồng độ vancomycin, nhóm chỉ số đánh giá đáp ứng lâm sàng sau các mốc thời gian (sau 24 – 48 giờ sử dụng vancomycin, sau 48 – 72 giờ sử dụng

vancomycin, sau khi kết thúc đợt điều trị), nhóm chỉ số đánh giá nguy cơ tổn thương thận cấp. Trong đó, chỉ số đánh giá nguy cơ tổn thương thận cấp được tính toán dựa trên các chỉ số SCr và CrCl ghi nhận từ HSBA, phân làm 2 nhóm (Có nguy cơ, không có nguy cơ). Một người bệnh được cho có biểu hiện nguy cơ tổn thương thận cấp (AKI) do vancomycin khi có một trong các dấu hiệu sau:

- SCr/CrCl thay đổi 50% so với giá trị nền (qua nhiều ngày liên tiếp trước đó)
- SCr thay đổi  $\geq 0,5\text{mg/dL}$  so với giá trị nền (qua nhiều ngày liên tiếp trước đó).
- SCr thay đổi  $\geq 0,3\text{mg/dL}$  trong 48 giờ sử dụng vancomycin.

2.2.4. **Phân tích chi phí – hiệu quả.**

Nghiên cứu đánh giá chi phí – hiệu quả của TDM AUC so với TDM C<sub>trough</sub> sử dụng chỉ số ICER với công thức tính như sau:

$$\text{ICER} = \frac{\text{Chi phí}_{\text{TDM AUC}} - \text{Chi phí}_{\text{TDM C}_{\text{trough}}}}{\text{Hiệu quả}_{\text{TDM AUC}} - \text{Hiệu quả}_{\text{TDM C}_{\text{trough}}}}$$

Trong đó: Chi phí (tử số): Chi phí điều trị trung bình 1 người bệnh trong đợt nhiễm trùng sử dụng vancomycin

Hiệu quả (mẫu số): bao gồm (1) Đáp ứng lâm sàng cải thiện của người bệnh (ĐULSCT) sau 24-48 giờ sử dụng vancomycin; (2) ĐULSCT sau 48-72 giờ sử dụng vancomycin; (3) ĐULSCT khi kết thúc đợt điều trị; (4) Thời gian điều trị vancomycin; (5) Nguy cơ suy thận cấp do vancomycin

2.3. **Phân tích thống kê.** Để đánh giá sự khác biệt có ý nghĩa thống kê các biến số giữa giai đoạn TDM C<sub>trough</sub> và TDM AUC, nghiên cứu sử dụng phép kiểm t-test/Wilcoxon-Mann-Whitney đối với các biến liên tục/rời rạc; phép kiểm Chi bình phương/Fisher’s exact đối với các biến phân loại với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (YNTK) khi p-value < 0,05.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. **Đặc điểm nhân khẩu học và sử dụng vancomycin theo đợt điều trị của người bệnh.** Kết quả đặc điểm nhân khẩu học và sử dụng vancomycin của người bệnh được trình bày ở bảng 1. Tỷ lệ người bệnh nam cao hơn so với nữ ở cả 2 giai đoạn TDM AUC (tỷ lệ nam 75%) và TDM C<sub>trough</sub> (tỷ lệ nam 58,7%) (p = 0,002). Người bệnh ở hai giai đoạn có nồng độ creatinin trong máu (SCr) ban đầu tương đồng nhau, lần lượt là 73,5 $\mu\text{mol/L}$  và 71 $\mu\text{mol/L}$ , trong khoảng tham chiếu bình thường. Tỷ lệ người bệnh có chức năng thận bình thường trong giai đoạn TDM AUC và TDM C<sub>trough</sub> lần lượt là 69,4%

và 61,9%. Bốn mặt bệnh phổ biến tại bệnh viện chỉ định vancomycin ở giai đoạn TDM AUC và TDM C<sub>trough</sub> là nhiễm trùng da, mô mềm (35,0% và 48,3%), nhiễm trùng huyết (52,5% và 27,9%), viêm phổi (15% và 20,9%), viêm màng não mủ (16,9% và 14%). Tổng liều vancomycin trong ngày ở giai đoạn TDM AUC cao hơn so với TDM

C<sub>trough</sub> với trung bình lần lượt là 2,703mg/ngày và 2,456mg/ngày, p = 0.004. Khoảng cách liều trong giai đoạn TDM AUC và TDM C<sub>trough</sub> tập trung là mỗi 8 – 12 giờ với tỷ lệ lần lượt 83% và 72%. Thời gian điều trị bằng vancomycin trung bình giai đoạn TDM AUC dài hơn so với TDM C<sub>trough</sub> (9,3 ngày so với 6,8 ngày, p= 0,008).

**Bảng 1. Đặc điểm nhân khẩu học và đặc điểm sử dụng vancomycin theo đợt điều trị của người bệnh**

| Đặc điểm  | TDM AUC (160 BN)      | TDM C <sub>trough</sub> (172 BN) | p-value <sup>(1)</sup> |
|---|-----------------------|----------------------------------|------------------------|
| Đợt Rx vancomycin (n)   | 166                   | 175                              |                        |
| <b>Đặc điểm nhân khẩu học của người bệnh</b>                        |                       |                                  |                        |
| Giới tính (n, %): - Nam<br>- Nữ                                     | 120 (75%)<br>40 (25%) | 101 (58,7%)<br>71 (41,3%)        | <b>0,002</b>           |
| Tuổi (năm, trung vị IQR)  | 43,5 (37,75 – 57,25)  | 45 (34,0 – 60,0)                 | 0,3                    |
| Cân nặng (kg, trung vị IQR)   | 60,0 (52,0 – 66,25)   | 59,0 (52,0 – 65,0)               | 0,7                    |
| Chiều cao (cm, trung vị IQR)  | 163,0 (160,0 – 168,0) | 162,5 (155,0 – 170,0)            | 0,5                    |
| BMI (trung vị IQR)  | 22,21 (19,5 – 25,2)   | 23,35 (20,3 – 24,5)              | 0,8                    |
| Scr (µmol/L, trung vị IQR)  | 73,5 (60,0 – 87,0)    | 71,0 (55,0 – 93,0)               | >0,05                  |
| <b>eGFR – (n, %)</b>  |                       |                                  |                        |
| - Thân bình thường  | 110 (69,4%)           | 106 (61,6%)                      | 0,4                    |
| - Suy thận nhẹ  | 37 (23,1%)            | 45 (26,2%)                       |                        |
| - Suy thận trung bình   | 10 (6,6%)             | 17 (9,9%)                        |                        |
| - Suy thận nặng   | 2 (1,3%)              | 4 (2,3%)                         |                        |
| <b>Bệnh nền (n, %)</b>  |                       |                                  |                        |
| - Suy giảm miễn dịch  | 36 (22,5%)            | 28 (16,3%)                       | 0,2                    |
| - Tiểu đường  | 22 (13,8%)            | 29 (16,9%)                       | 0,4                    |
| - Bệnh tim mạch   | 22 (13,8%)            | 17 (9,9%)                        | 0,3                    |
| - Bệnh gan  | 17 (10,6%)            | 24 (14,0%)                       | 0,4                    |
| - Bệnh thận   | 3 (1,9%)              | 4 (2,3%)                         | >0,05                  |
| - Ung thư   | 4 (2,5%)              | 1 (0,6%)                         | 0,2                    |
| - Khác  | 42 (26,2%)            | 23 (13,4%)                       | 0,013                  |
| <b>Đặc điểm sử dụng vancomycin theo đợt điều trị</b>                |                       |                                  |                        |
| Lý do sử dụng vancomycin (n, %)                                     |                       |                                  |                        |
| - Nhiễm trùng da, mô mềm  | 56 (35,0%)            | 83 (48,3%)                       | 0,014                  |
| - Nhiễm trùng huyết   | 84 (52,5%)            | 48 (27,9%)                       | <0,001                 |
| - Viêm phổi   | 24 (15%)              | 36 (20,9%)                       | 0,2                    |
| - Viêm màng não mủ  | 27 (16,9%)            | 24 (14%)                         | 0,5                    |
| - Nhiễm trùng tiểu  | 8 (5,0%)              | 7 (4,1%)                         | >0,05                  |
| - Khác  | 7 (5,0%)              | 4 (2,4%)                         | 0,3                    |
| Tổng liều vancomycin/ngày (mg, trung vị IQR)                        | 2.910 (2.049 – 3.123) | 2.571 (2.000 – 3.000)            | 0,004                  |
| Khoảng cách liều (n, %)   |                       |                                  |                        |
| - q8h   | 116 (49%)             | 110 (37%)                        | 0,012                  |
| - q12h  | 82 (34%)              | 104 (35%)                        |                        |
| - q24h  | 14 (6%)               | 21 (7%)                          |                        |
| - Khác  | 27 (11%)              | 60 (20%)                         |                        |
| Thời gian điều trị bằng vancomycin (LOT vanco) (ngày, trung vị IQR) | 9,3 (6,3 – 13,3)      | 6,8 (4,7 – 11,5)                 | 0,008                  |
| Số lần đo Scr (trung vị IQR)  | 4 (2 – 5)             | 4 (3 – 7)                        | 0,005                  |
| Số lần hiệu chỉnh chế độ liều vancomycin (trung vị IQR)             | 1 (0 – 1)             | 1 (0 – 1)                        | >0,05                  |

**3.2. Kết quả về chi phí.** Kết quả về chi phí trung bình một đợt điều trị nhiễm trùng sử dụng

vancomycin ở giai đoạn TDM AUC và TDM C<sub>trough</sub> được trình bày ở bảng 2

Tổng chi phí điều trị trung bình của 1 đợt nhiễm trùng sử dụng vancomycin giai đoạn TDM AUC thấp hơn giai đoạn TDM C<sub>trough</sub>. Mặt khác, tổng chi phí liên quan đến sử dụng vancomycin (gồm chi phí vancomycin, chi phí xét nghiệm nồng độ và SCr) tăng so với TDM C<sub>trough</sub>. Cụ thể,

chi phí trực tiếp điều trị vancomycin trung bình ở TDM AUC và TDM C<sub>trough</sub> lần lượt là 2.986.278 VND và 2.234.418 VND, chi phí cho thuốc không phải vancomycin chiếm tỷ lệ lớn nhất trong giai đoạn TDM AUC và TDM C<sub>trough</sub> lần lượt là 87%, 91,5%.

**Bảng 2. Chi phí điều trị trung bình đợt nhiễm trùng sử dụng vancomycin ở hai giai đoạn**

| Phân nhóm chi phí (VND)                  | TDM AUC <sup>(1)</sup>                  | TDM C <sub>trough</sub> <sup>(1)</sup> | p-value <sup>(2)</sup> |
|--|---|--|------------------------|
| <b>(1) Thuốc</b>                         | 21.799.055<br>(14.270.685 - 29.327.424) | 25.022.608<br>(6.372.273 - 43.672.943) | 0,021                  |
| <b>Vancomycin</b>                        | 1.840.855<br>(1.595.589 - 2.086.122)    | 1.079.647<br>(938.296 - 1.220.998)     | <0,001                 |
| <b>Không phải là vancomycin</b>          | 19.958.199<br>(12.436.986 - 27.479.413) | 23.942.961<br>(5,324,528 - 42,561,394) | 0,2                    |
| <b>(2) Xét nghiệm nồng độ vancomycin</b> | 1.056.061<br>(962.853 - 1.149.268)      | 1.044.620<br>(943.720 - 1.145.520)     | <0,001                 |
| <b>(3) Xét nghiệm đo Scr</b>             | 89.362<br>(81.109 - 97.616)             | 110.151<br>(100.046 - 120.257)         | <0,001                 |
| <b>Tổng cộng</b>                         | 22.944.778<br>(15.416.662 - 30.472.293) | 26.177.379<br>(7.512.040 - 44.842.718) | 0,019                  |

**Chú thích:** Tất cả chi phí đều được chuyển đổi về năm 2021; <sup>1</sup>: Kết quả được trình bày dưới dạng Trung bình (95% CI), <sup>2</sup> Wilcoxon rank sum test

**3.3. Kết quả về hiệu quả điều trị**

**Bảng 2. Kết quả về hiệu quả điều trị đợt nhiễm trùng có chỉ định vancomycin ở hai giai đoạn**

| Thời điểm  | Sau 24 – 48 giờ dùng vancomycin |                         |                        | Sau 48 – 72 giờ dùng vancomycin |                         |                        | Kết thúc đợt điều trị  |                         |                        |
|--|---------------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|
|  | TDM AUC                         | TDM C <sub>trough</sub> | p-value <sup>(1)</sup> | TDM AUC                         | TDM C <sub>trough</sub> | p-value <sup>(1)</sup> | TDM AUC                | TDM C <sub>trough</sub> | p-value <sup>(1)</sup> |
| <b>Chỉ số theo dõi nồng độ vancomycin</b>                                      |                                 |                         |                        |                                 |                         |                        |                        |                         |                        |
| Đáp ứng giá trị PK/PD mục tiêu (%)   | 50%                             | 47%                     |                        | 75%                             | 70%                     |                        |                        |                         |                        |
| C <sub>trough</sub> (mg/l, trung vị IQR)                                       | 11,5<br>(8,9-14,3)              | 13,6<br>(9,3-20,0)      | <0,01                  | 13,6<br>(11,2-15,2)             | 15,4<br>(12,4-19,2)     | <0,01                  |                        |                         |                        |
| AUC <sub>24</sub> (mg.h/L, trung vị IQR)                                       | 425<br>(357-479)                | 528<br>(426-668)        |                        | 463<br>(427-508)                | 561<br>(494-666)        |                        |                        |                         |                        |
| <b>Chỉ số đánh giá đáp ứng lâm sàng</b>  |                                 |                         |                        |                                 |                         |                        |                        |                         |                        |
| <b>Cải thiện</b>   | 117(70%)                        | 121(69%)                | 0,8                    | 138(83%)                        | 135(77%)                | 0,2                    | 140<br>(84%)           | 138<br>(79%)            | 0,2                    |
| <b>Không cải thiện</b>   | 49(30%)                         | 54(31%)                 |                        | 28(17%)                         | 40(23%)                 |                        | 26<br>(16%)            | 37<br>(21%)             |                        |
| <b>Chỉ số đánh giá nguy cơ tổn thương thận cấp (Acute Kidney Injury – AKI)</b> |                                 |                         |                        |                                 |                         |                        |                        |                         |                        |
| <b>Nguy cơ AKI (n, %)</b>  |                                 |                         |                        |                                 |                         |                        | 19<br>(11%)            | 32<br>(18%)             |                        |
| <b>Không có nguy cơ AKI (n,%)</b>  |                                 |                         |                        |                                 |                         |                        | 147<br>(89%)           | 143<br>(82%)            |                        |
| <b>OR (95%CI)</b>  |                                 |                         |                        |                                 |                         |                        | 0,577<br>(0,31 – 1,07) |                         | 0,077                  |

Kết quả về hiệu quả điều trị đợt nhiễm trùng có chỉ định vancomycin ở hai giai đoạn được trình bày ở Bảng 2. Về đáp ứng giá trị PK/PD

mục tiêu, nghiên cứu cho thấy sự khác biệt có YNTK với p<0,001 ở hai giai đoạn TDM AUC và TDM C<sub>trough</sub> với các chỉ số C<sub>trough</sub> và AUC<sub>24h</sub> trung

bình tại thời điểm 24-48 giờ và 48 – 72 giờ sử dụng vancomycin. Tỷ lệ phần trăm đạt PK/PD ở giai đoạn TDM AUC (lần lượt 50% và 75%) cao hơn so với TDM C<sub>trough</sub> (lần lượt 47% và 70%). Kết quả về ĐULSCT cũng chỉ ra ở giai đoạn TDM AUC có tỷ lệ cải thiện lâm sàng cao hơn giai đoạn TDM C<sub>trough</sub> với giá trị lần lượt là 83% và 77% sau 48-72 giờ sử dụng vancomycin, 84% và 79% khi kết thúc đợt điều trị nhưng khác biệt không có ý nghĩa. Với OR (95%CI) là 0,577 (0,31 – 1,07) khi đánh giá giảm nguy cơ AKI giai đoạn TDM AUC so với TDM C<sub>trough</sub>, điều này có thể diễn giải về khả năng số ca có nguy cơ AKI xuất hiện trong giai đoạn TDM AUC giảm 42% so với giai đoạn TDM C<sub>trough</sub>.

**3.4. Phân tích chi phí – hiệu quả.** Trên quan điểm của cơ quan chi trả (Bảo hiểm Y tế), việc áp dụng TDM AUC đạt chi phí – hiệu quả

hơn so với TDM C<sub>trough</sub> theo chỉ số hiệu quả điều trị đợt nhiễm trùng sử dụng vancomycin vì chi phí điều trị trung bình ít hơn và hiệu quả lâm sàng cải thiện hơn ở tất cả các thời điểm. Tuy nhiên, với hiệu quả đầu ra là thời gian điều trị bằng vancomycin ở hai giai đoạn, TDM AUC không có ưu thế trong việc rút ngắn thời gian điều trị so với TDM C<sub>trough</sub>. Cụ thể để giảm 1 đơn vị ngày điều trị vancomycin cần thêm 2.394.519 VND khi áp dụng TDM C<sub>trough</sub>. Xét về khía cạnh an toàn, TDM AUC có thể làm giảm nguy cơ tổn thương thận cấp khi sử dụng vancomycin. Do đó, TDM AUC chiếm ưu thế khi đánh giá chi phí – hiệu quả điều trị về chỉ số nguy cơ tổn thương thận cấp (AKI).

Bảng 3 mô tả kết quả phân tích chi phí – hiệu quả giữa hai giai đoạn TDM AUC và TDM C<sub>trough</sub>.

**Bảng 3. Kết quả phân tích chi phí hiệu quả**

|          | Nội dung   | TDM AUC (1) | TDM C <sub>trough</sub> (2) | Chênh lệch giữa 2 giai đoạn (1)–(2)                                  | p-value |
|----------|--|-------------|-----------------------------|--|---------|
| <b>A</b> | <b>Chi phí (VND)</b>   |             |                             |  |         |
| 1        | Chi phí điều trị trung bình đợt nhiễm trùng sử dụng vancomycin (A <sub>1</sub> )   | 22.944.778  | 26.177.379                  | -3.232.601   | 0,019   |
| <b>B</b> | <b>Hiệu quả</b>  |             |                             |  |         |
| 1        | ĐULSCT tại thời điểm 24 – 48 giờ (B <sub>1</sub> )   | 70%         | 69%                         | 1%   | 0,8     |
| 2        | ĐULSCT tại thời điểm 48 – 72 giờ (B <sub>2</sub> )   | 83%         | 77%                         | 6%   | 0,2     |
| 3        | ĐULSCT khi kết thúc điều trị vancomycin (B <sub>3</sub> )  | 84%         | 79%                         | 5%   | 0,2     |
| 4        | Thời gian điều trị vancomycin (LOTvanco) – ngày (B <sub>4</sub> )  | 9,89        | 8,54                        | 1,35   | 0,008   |
| 5        | Nguy cơ tổn thương thận cấp (B <sub>5</sub> )  | 11%         | 18%                         | -7%  | 0,2     |
| <b>C</b> | <b>ICER TDM AUC so với TDM C<sub>trough</sub></b>  |             |                             |  |         |
| 1        | Chi phí tăng thêm cho mỗi đợt điều trị đáp ứng lâm sàng được cải thiện tại thời điểm 24 – 48 giờ (A <sub>1</sub> /B <sub>1</sub> ) |             |                             | -323.260.100<br>(TDC AUC ưu thế hơn so với TDM C <sub>trough</sub> ) |         |
| 2        | Chi phí tăng thêm cho mỗi đợt điều trị đáp ứng lâm sàng được cải thiện tại thời điểm 48 – 72 giờ (A <sub>1</sub> /B <sub>2</sub> ) |             |                             | -53.876.683<br>(TDC AUC ưu thế hơn so với TDM C <sub>trough</sub> )  |         |
| 3        | Chi phí tăng thêm cho mỗi đợt điều trị đáp ứng lâm sàng sau khi kết thúc điều trị vancomycin (A <sub>1</sub> /B <sub>3</sub> )     |             |                             | -64.652.020<br>(TDC AUC ưu thế hơn so với TDM C <sub>trough</sub> )  |         |
| 4        | Chi phí tăng thêm cho một ngày điều trị bằng vancomycin (A <sub>1</sub> /B <sub>4</sub> )  |             |                             | -2.394.519   |         |
| 5        | Chi phí tiết kiệm được do giảm nguy cơ tổn thương thận cấp (A <sub>1</sub> /B <sub>5</sub> )                                       |             |                             | 46.180.014   |         |

**IV. BÀN LUẬN**

TDM Vancomycin là một trong những can thiệp lâm sàng quan trọng của dược sĩ lâm sàng góp phần tăng hiệu quả điều trị MRSA và các chủng Gram (+). BVBNĐ là bệnh viện truyền nhiễm hạng 1 khu vực phía nam, việc triển khai và cập nhật chuyển đổi quy trình TDM C<sub>trough</sub> thành TDM AUC theo xu hướng là tất yếu. Do

đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá các mặt an toàn, hiệu quả, tính khả thi giữa hai quy trình, đồng thời điều chỉnh kịp thời, khắc phục hạn chế của quy trình TDM AUC hiện tại và cung cấp tư liệu tham khảo góp phần đẩy mạnh công tác triển khai TDM ở các đơn vị khác.

Nhìn chung, mẫu nghiên cứu khá tương đồng giữa giai đoạn TDM AUC và TDM C<sub>trough</sub>. Số

lượng người bệnh nam chiếm ưu thế hơn ở giai đoạn TDM AUC và TDM  $C_{trough}$  với tỷ lệ lần lượt là 75% và 58,7%. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Neely và cộng sự năm 2018 với tỷ lệ nam ở 2 giai đoạn tương ứng là 75% và 81% [5]. Về đặc điểm sử dụng vancomycin, tổng liều vancomycin trung bình mỗi ngày giai đoạn TDM AUC cao hơn giai đoạn TDM  $C_{trough}$ , lần lượt là 2.703mg và 2.456mg,  $p = 0,004$ . Chế độ liều này cao hơn so với nghiên cứu của Neely với tổng liều vancomycin ghi nhận là 1.818mg/ngày, 1.750mg/ngày, 1.577mg/ngày theo từng năm nghiên cứu [5]. Nguyên nhân từ việc khuyến cáo sử dụng liều tải (Loading dose - LD) vancomycin cho hầu hết các người bệnh với LD: 20-35mg/kg (tối đa 3.000mg/liều) trong giai đoạn TDM AUC và với TDM  $C_{trough}$  chỉ khuyến cáo cho các ca nhiễm trùng nặng. Tỷ lệ nhiễm trùng huyết ở giai đoạn TDM AUC cao hơn so với TDM  $C_{trough}$  (lần lượt là 52,5% và 27,9%), trong khi tỷ lệ nhiễm trùng da và mô mềm giai đoạn TDM AUC giảm so với giai đoạn TDM  $C_{trough}$  (lần lượt là 35%, 48,3%) dẫn tới liều duy trì vancomycin ở ngưỡng cao ở giai đoạn TDM AUC nhằm đảm bảo hiệu quả điều trị. Ngoài ra, giai đoạn TDM AUC có 23 người bệnh tương ứng 24 đợt điều trị vancomycin chuyển đổi từ TDM AUC sang TDM  $C_{trough}$ , các ca này có tổng liều trong ngày trung bình là 3.447mg/ngày - khoảng liều khá cao để điều trị các bệnh lý nặng như viêm màng não mủ. Do đó, tổng liều vancomycin trung bình mỗi ngày trong giai đoạn TDM AUC cao hơn TDM  $C_{trough}$  phù hợp thực tế lâm sàng. Đồng thời, đây cũng có thể là lý do gây kéo dài thời gian điều trị vancomycin khi TDM AUC. Xét chi phí điều trị, chi phí vancomycin chiếm tỷ lệ nhỏ nhất trong tổng chi phí. Chi phí điều trị trung bình của đợt nhiễm trùng sử dụng vancomycin giai đoạn TDM AUC thấp hơn trong khi tổng chi phí liên quan đến sử dụng vancomycin cao hơn ( $p < 0,001$ ). Hiện nay, rất ít nghiên cứu đánh giá lâm sàng điều trị của người bệnh khi chuyển đổi cách tiếp cận TDM vancomycin vì khó để thiết kế nghiên cứu hoặc mức chứng cứ y học yếu của các nghiên cứu hồi cứu/quan sát. Về hiệu quả rút ngắn thời gian điều trị vancomycin, giai đoạn TDM  $C_{trough}$  tốt hơn so với TDM AUC với chỉ số ICER là 2.394.519 VND. So với ngưỡng chi phí - hiệu quả (Willingness to pay - WTP) theo khuyến nghị của WHO (1-3 GDP với GDP đầu người của Việt Nam năm 2021 là 3.756 USD  $\approx$  92.284.920 VNĐ), TDM  $C_{trough}$  đạt chi phí - hiệu quả về chỉ tiêu giảm thời gian điều trị

vancomycin so với TDM AUC với ICER  $< 1WTP_{max}$  (2.394.519 VND  $<$  276.854760 VND) [6]. Song trên phương diện người thực hành dược lâm sàng và người quản lý, việc tăng đáp ứng điều trị và cải thiện lâm sàng của người bệnh vẫn được ưu tiên hơn thay vì rút ngắn thời gian điều trị, do đó quy trình TDM AUC nên được đề xuất tiếp tục thực hiện tại bệnh viện.

## V. KẾT LUẬN

Giai đoạn TDM AUC đạt chi phí - hiệu quả hơn so với giai đoạn TDM  $C_{trough}$  về tiêu chí: ĐULSCT tại các thời điểm đánh giá và khi kết thúc sử dụng vancomycin. Giai đoạn TDM AUC có tính khả thi và an toàn hơn so với TDM  $C_{trough}$ . Chi phí thuốc vancomycin tăng ở giai đoạn TDM AUC nhưng không ảnh hưởng đáng kể tới tổng chi phí điều trị/đợt nhiễm trùng. Giai đoạn TDM  $C_{trough}$  đạt chi phí - hiệu quả so với giai đoạn TDM AUC về tiêu chí giảm thời gian điều trị vancomycin. Quy trình TDM AUC cần được tiếp tục triển khai thực hiện tại bệnh viện và cần điều chỉnh xây dựng mô hình dược động học phù hợp cho dân số người bệnh tại bệnh viện nói riêng và dân số Việt Nam nói chung.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Kuilar R, Davis SL, Levine DP, Rybak MJ.** Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets. *Clin Infect Dis.* 2011;52(8):975-81.
- Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al.** Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Revised Consensus Guideline and Review by the American Society of Health-system Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases. 2020;71(6):1361-4.
- Tsutsuura M, Moriyama H, Kojima N, Mizukami Y, Tashiro S, Osa S, et al.** The monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analyses of area under the concentration-time curve-guided dosing and trough-guided dosing. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):153.
- World Bank. Consumer price index (CPI) in Vietnam from 2010 to 2022.** Available from: <https://www.statista.com/statistics/975686/vietnam-consumer-price-index/>
- Neely MN, Kato L, Youn G, Kraler L, Bayard D, van Guilder M, et al.** Prospective Trial on the Use of Trough Concentration versus Area under the Curve To Determine Therapeutic Vancomycin Dosing. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; 62(2).
- World Bank. GDP per capita (current US\$) - Vietnam.** Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD?locations=VN>