Vietnam Journal of Community Medicine, Vol 62, No 5 (2021) 8-15

CARBAPENEM ANTIBIOTIC DOSE MODE FOR PEDIATRIC PATIENT AT CAN THO CHILDREN'S HOSPITAL

Bui Dang Lan Huong[1,*], Le Thi Kim Ngan[2], Doan Thanh Truc[3], Bui Tung Hiep[3]

[1]*Tu Du Hospital*
[2]*Tay Do University*
[3]*University of Medicine Pham Ngoc Thach*

Received 01/05/2021
Revised 30/05/2021; Accepted 01/07/2021

ABSTRACT

Objective: Analyzing the dose regimen of carbapenem antibiotics used in pediatric patients at Can Tho Children's Hospital.

Objects and methods: retrospective-descriptive study on 140 medical records of patients being treated at departments of Can Tho Children's Hospital during the period from June 1st, 2020 to December 31st, 2020.

Results: Regarding the dosage regimen characteristics of meropenem showed that 20.3% and 10.8% of meropenem's indications for the dose of meropenem for non-central nervous system infections and meningitis treament was appropriate according to the recommendations. Meanwhile, up to 63.5% of the dose was higher than the recommended dose and 5.5% of the treatment dose was lower than the recommended dose. Regarding imipenem dosage regimen characteristics from the results showed that 71.2% of the dose of imipenem for the treatment of infections non-central nervous system complied with recommendations according to the literature. However, more than 20% of the recommended dose for patients was lower than recommended dose.

Conclusion: The meropenem dose regimen was consistent with the recommendation was low. The imipenem dose regimen was consistent with the relatively high recommendation.

Keywords: Antibiotic dose regimen, carbapenem, children.

*Corressponding author
Email address: bsthaihuong@gmail.com
Phone number: (+84) 903 981 966
https://doi.org/10.52163/yhcd.v62i5.133

CHẾ ĐỘ LIỀU KHÁNG SINH CARBAPENEM SỬ DỤNG TRÊN BỆNH NHÂN NHI TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG CẦN THƠ

Bùi Đặng Lan Hương[1,*], Lê Thị Kim Ngân[2], Đoàn Thanh Trúc[3], Bùi Tùng Hiệp[3]

[1]Bệnh viện Từ Dũ
[2]Trường Đại học Tây Đô
[3]Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Ngày nhận bài: 01 tháng 05 năm 2021
Chỉnh sửa ngày: 30 tháng 05 năm 2021; Ngày duyệt đăng: 01 tháng 07 năm 2021

TÓM TẮT

Mục tiêu: Phân tích về chế độ liều của kháng sinh carbapenem sử dụng trên bệnh nhân nhi tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 140 bệnh án của bệnh nhân nằm điều trị tại các khoa của Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ trong thời gian từ 01/06/2020 đến 31/12/2020.

Kết quả: Về đặc điểm chế độ liều của meropenem cho thấy có 20,3% và 10,8% chỉ định liều dùng của meropenem điều trị nhiễm khuẩn ngoài hệ thần kinh trung ương và điều trị viêm màng não là phù hợp theo khuyến cáo. Trong khi đó, có tới 63,5% liều dùng cao hơn khuyến cáo và có 5,5% liều điều trị là thấp hơn khuyến cáo. Về đặc điểm chế độ liều dùng của imipenem từ kết quả cho thấy có 71,2% liều dùng của imipenem điều trị các nhiễm khuẩn ngoài hệ thần kinh trung ương phù hợp với khuyến cáo theo các tài liệu. Tuy nhiên vẫn có hơn 20% chỉ định liều dùng cho bệnh nhân thấp hơn khuyến cáo.

Kết luận: Chế độ liều của meropenem sử dụng phù hợp theo khuyến cao ở mức thấp. Chế độ liều dùng của imipenem sử dụng phù hợp với khuyến cáo ở mức tương đối cao.

Từ khóa: Chế độ liều kháng sinh, carbapenem, trẻ em.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay trên thế giới, tình hình đề kháng của vi khuẩn nói chung đang ngày càng gia tăng [1]. Đặc biệt, trong môi trường hồi sức tích cực (HSTC), các bác sĩ điều trị đang phải đối mặt với nhiều vi khuẩn đa kháng cao hơn các đơn vị điều trị khác. Các bệnh nhân điều trị tại khoa HSTC thường là quần thể dễ nhiễm khuẩn, đặc biệt là các nhiễm khuẩn nặng và các chủng vi khuẩn đa kháng do tình trạng bệnh nặng, suy giảm miễn dịch và các

*Tác giả liên hệ
Email address: bsthaihuong@gmail.com
Điện thoại: (+84) 903 981 966
https://doi.org/10.52163/yhcd.v62i5.133

biện pháp điều trị can thiệp [2]. Carbapenem là nhóm kháng sinh có hoạt phổ rộng và giữ vai trò cốt lõi trong nhiều phác đồ điều trị vi khuẩn đa kháng và toàn kháng hiện nay, đặc biệt là imipenem và meropenem. Tuy nhiên, vai trò của các kháng sinh nhóm carbapenem ngày càng bị đe dọa trước tình trạng nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của vi khuẩn gây bệnh có xu hướng ngày càng gia tăng. Trong tương lai, các quốc gia có thể phải đối mặt với khả năng không có thuốc để điều trị hiệu quả các bệnh truyền nhiễm nếu không có các biện pháp can thiệp phù hợp [3]. Cả vi khuẩn gram dương và gram âm đều có khả năng đề kháng lại các thuốc điều trị vi sinh vật. Các chủng vi khuẩn đề kháng kháng sinh (một số lớn trong đó có khả năng đã đề kháng) xuất hiện gần đây là nguyên nhân gây tử vong do nhiễm trùng hàng đầu trên thế giới. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *"Phân tích về chế độ liều của kháng sinh carbapenem sử dụng trên bệnh nhân nhi tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ".*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 140 bệnh án của bệnh nhân nằm điều trị tại các khoa của Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ trong thời gian từ 01/06/2020 đến 31/12/2020 và ba tài liệu tham khảo. Các tài liệu tham khảo này được lựa chọn dựa trên việc sử dụng rộng rãi trong thực tế tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ cùng như khả năng sẵn có của nguồn thông tin mà người nghiên cứu có thể tham khảo:

- HDSD thuốc của hãng phát minh meropenem và imipenem.

- BNF for Children 2014-2015.

- Martindale 36: The Complete Drug Reference.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu. Dựa trên kết quả khảo sát hồi cứu và trong các tài liệu nghiên cứu đã chọn để xây dựng tiêu chí đánh giá cách dùng, liều dùng. Sau đó, dựa vào tiêu chí đã xây dựng đánh giá cách dùng, liều dùng thuốc đã được sử dụng trên bệnh nhân.

Chỉ tiêu nghiên cứu:

- Chế độ liều carbapenem:

+ Liều dùng và khoảng cách đưa liều

+ Liều dùng đối với bệnh nhân suy giảm chức năng thận

- Đường dùng và thời gian tiêm truyền.

- Tiêu chí đánh giá mức liều, liều dùng của meropenem và imipenem theo các chỉ tiêu sau:

+ Liều dùng 1 lần, liều dùng/24 giờ.

+ Khoảng cách đưa liều.

- Thông tin từ các tài liệu tham khảo về chỉ định và liều dùng của meropenem và imipenem được tổng hợp như sau:

Meropenem			
Chỉ định	**Tờ HDSD**	**BNF for Children 2014- 2015**	**Martindale 36**
Viêm phổi/ viêm phế quản phổi/viêm màng phổi. LD:10-20mg/kg/8h	x	x	x
Viêm màng não. LD: 40mg/kg/8h	x	x	x
Nhiễm khuẩn huyết. LD:10-20mg/kg/8h	x	x	x
Nhiễm khuẩn khác. LD:10-20mg/kg/8h	x	x	x
Imipenem			
Viêm phổi/ viêm phế quản phổi/viêm màng phổi	x	x	x
LD: 10-20mg/kg/8h	x	x	x
Viêm màng não	x	x	x
LD: 40mg/kg/8h	x	x	x

Cách thức đánh giá

- Chế độ liều: "phù hợp khuyến cáo", "cao hơn khuyến cáo" hoặc "thấp hơn khuyến cáo".

2.3. Phương pháp xử lý số liệu: Số liệu thu thập được nhập và xử lý trên phần mềm thống kê y sinh học SPSS 22.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Liều meropenem và khoảng cách đưa liều trong ngày

Liều dùng/1 lần	Số lần/ ngày	Tần suất	Tỷ lệ (%)
10 - 20mg/kg/8h	3	10	13,51
10 - 20mg/kg/6h	4	38	51,35
40mg/kg/12h	2	3	4,05
40mg/kg/6h	4	3	4,05
40mg/kg/8h	3	6	8,11
20 - 40mg/kg/8h	3	12	16,22
500mg/8h	3	2	2,70
Tổng số		74	100

Nhận xét:

Trong mẫu nghiên cứu, khoảng liều meropenem từ 10-20mg/kg/6h được chỉ định chiếm tỉ lệ cao nhất với 51,35%. Các khoảng liều còn lại được chỉ định với tỉ lệ thấp hơn. Riêng chế độ liều 40mg/kg/6h được dùng 4 lần trong ngày chiếm tỉ lệ 4,05% và 500mg/8h được dùng 3 lần trong ngày chiếm tỉ lệ 2,70%.

Bảng 2. Liều imipenem và khoảng cách đưa liều trong ngày

Liều dùng/1 lần	Số lần/ ngày	Tần suất	Tỷ lệ (%)
< 15mg/kg/12h	2	8	12,12
< 15mg/kg/6h	4	6	9,09
15mg/kg/8h	3	7	10,61
15mg/kg/6h - 25mg/kg/6h	4	41	62,12
25mg/kg/8h	3	4	6,06
Tổng		66	100

Nhận xét:

Về đặc điểm chế độ liều imipenem trong khoảng 15-25mg/kg/6h được chỉ định chiếm tỉ lệ cao nhất (62,12%). Riêng chế độ liều dưới 15mg/kg/12h chiếm 12,12% và chế độ liều dưới 15mg/kg/6h chiếm 9,09% bệnh nhân được chỉ định ở mức liều này. Mức liều 25mg/kg/8h chiếm tỉ lệ thấp nhất với 6,06%.

Bảng 3. Đường dùng của meropenem và imipenem

Đường dùng	Meropenem		Imipenem		Tổng	
	Tần suất (n)	Tỷ lệ (%)	Tần suất (n)	Tỷ lệ (%)	Tần suất (n)	Tỷ lệ (%)
Tiêm tĩnh mạch chậm	5	6,8	3	4,5	8	5,7
Tiêm truyền TM	11	14,9	12	18,2	23	16,4
Bơm tiêm điện	58	78,4	51	77,3	109	77,9
Tổng	**74**	**100,0**	**66**	**100,0**	**140**	**100,0**

Nhận xét:

Đặc điểm đường dùng của kháng sinh nhóm carbapenem trong mẫu nghiên cứu thì đường dùng chủ yếu của meropenem và imipenem chủ yếu được chỉ định bằng bơm tiêm điện, chỉ một số ít bệnh nhân được chỉ định tiêm tĩnh mạch chậm và truyền tĩnh mạch.

Bảng 4. Thời gian tiêm truyền thuốc của bệnh nhân

Thời gian tiêm truyền	Meropenem		Imipenem		Tổng	
	Tần suất (n)	Tỷ lệ (%)	Tần suất (n)	Tỷ lệ (%)	Tần suất (n)	Tỷ lệ (%)
Truyền 30 - 60 phút	64	89,2	53	80,3	119	85,0
Không rõ (Tiêm TMC)	8	10,8	13	19,7	21	15,0
Tổng số	**74**	**100,0**	**66**	**100,0**	**140**	**100,0**

Nhận xét:

Đặc điểm về thời gian truyền thuốc cho bệnh nhân phần lớn được chỉ định trong 30 phút đến 60 phút bằng bơm tiêm điện hoặc tiêm truyền tĩnh mạch. Ngoài ra, có 10,8% bệnh nhân sử dụng meropenem và 19,7% bệnh nhân sử dụng imipenem theo đường tiêm TMC không xác định được cụ thể thời gian.

Bảng 5. Chế độ liều theo kết quả nghiên cứu hồi cứu của meropenem

Chỉ định	Liều dùng	Số lần/ngày	Tần suất	Tỉ lệ (%)	Phù hợp/không phù hợp theo KC
Nhiễm khuẩn ngoài hệ TK.TW	10 - 20mg/kg/8h	3	15	20,3	+
	10 - 20mg/kg/6h	4	29	39,2	*
	40mg/kg/6h	4	2	2,7	*
	20 - 40mg/kg/8h	3	14	18,9	*
	50mg/kg/8h	3	2	2,7	*
Viêm màng nào	40mg/kg/12h	2	3	4,1	-
	40mg/kg/8h	3	8	10,8	+
	< 40mg/kg/8h	1	1	1,4	-
Tổng			**74**	**100,0**	

• Ghi chú: Phù hợp KC: (+)

Cao hơn khuyến cáo: (*)

Thấp hơn khuyến cáo: (-)

Nhận xét: Có 20,3% và 10,8% chỉ định liều dùng của meropenem điều trị nhiễm khuẩn ngoài hệ thần kinh trung ương và điều trị viêm màng não là phù hợp theo khuyến cáo. Trong khi đó, có tới 63,5% liều dùng cao hơn khuyến cáo và có 5,5% liều điều trị là thấp hơn khuyến cáo.

Bảng 6. Chế độ liều theo kết quả nghiên cứu hồi cứu của imipenem

Chỉ định	Liều dùng	Số lần/ngày	Tần suất	Tỉ lệ (%)	Phù hợp/không phù hợp theo KC
Nhiễm khuẩn ngoài hệ TK.TW	15 - 25mg/kg/8h	3	9	13,6	-
	15 - 25mg/kg/6h	4	47	71,2	+
	< 15mg/kg/6h	4	6	9,1	-
	< 15mg/kg/8h	3	4	6,1	-
Tông			**66**	**100,0**	

Ghi chú: Phù hợp KC: (+) Thấp hơn KC: (-)

Nhận xét: Về đặc điểm chế độ liều dùng của imipenem từ kết quả cho thấy có 71,2% liều dùng của imipenem điều trị các nhiễm khuẩn ngoài hệ thần kinh trung ương phù hợp với khuyến cáo theo các tài liệu. Tuy nhiên vẫn có hơn 20% chỉ định liều dùng cho bệnh nhân thấp hơn khuyến cáo.

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, với meropenem được chỉ định khoảng liều từ 10 - 20mg/kg/6h chiếm tỉ lệ cao (51,35%). Các khoảng liều còn lại được chỉ định với tỉ lệ thấp hơn. Riêng chế độ liều 40mg/kg/6h được dùng 4 lần trong ngày chiếm tỉ lệ 4,05% và 500mg/8h được dùng 3 lần trong ngày chiếm tỉ lệ 2,70%. Với imipenem, chế độ liều trong khoảng 15-25mg/kg/6h được chỉ định chiếm tỉ lệ cao nhất (62,12%). Riêng chế độ liều dưới 15mg/kg/12h chiếm 12,12% và chế độ liều dưới 15mg/kg/6h chiếm 9,09% bệnh nhân được chỉ định ở mức liều này. Mức liều 25mg/kg/8h chiếm tỉ lệ thấp nhất với 6,06%.

Về liều dùng của meropenem, liều dùng của carbapenem tuỳ thuộc vào loại nhiễm khuẩn và mức độ nhiễm khuẩn của bệnh nhân. Trong nghiên cứu, chế độ liều carbapenem được chỉ định với nhiều khoáng liều khác nhau do liều dùng cho trẻ em dựa trên cân nặng của bệnh nhân theo các khuyến cáo. Có nhiều khoảng liều và tần suất đưa thuốc được áp dụng. Trong đó khoảng liều dùng 1 lần là 10-20mg/kg được sử dụng nhiều nhất (51,6%) và tần suất đưa thuốc mỗi 6 giờ có tỷ lệ cao nhất. Ngoài ra, bệnh nhân còn được sử dụng các mức liều khác như 20-40mg/kg, 40mg/kg, 50mg/kg và tần suất đưa thuốc là mỗi 8 giờ, mỗi 12 giờ. Như vậy so với nghiên cứu khác thì kết quả này cho thấy mức liều sử dụng trên đối tượng nghiên cứu được tính theo thể trọng từng bệnh nhân. Đồng thời, tần suất đưa thuốc khác biệt so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Lệ Minh [4], nhưng tương tự với kết quả nghiên cứu của Ngô Thị Thu Anh [5].

Về đặc điểm chế độ liều imipenem trong khoảng 15-25mg/kg/6h được chỉ định chiếm tỉ lệ cao nhất (62,12%). Riêng chế độ liều dưới 15mg/kg/12h chiếm 12,12% và chế độ liều dưới 15mg/kg/6h chiếm 9,09% bệnh nhân được chỉ định ở mức liều này. Mức liều 25mg/kg/8h chiếm tỉ lệ thấp nhất với 6,06%. Ngoài ra, một tỉ lệ nhỏ bệnh nhân còn được chỉ định các mức liều dưới 15mg/kg và tần suất đưa liều mỗi 6 giờ hoặc 8 giờ.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận, đường dùng chủ yếu của meropenem và imipenem là truyền bằng bơm tiêm điện, một số ít được chỉ định tiêm tĩnh mạch chậm và truyền tĩnh mạch. Thời gian truyền phần lớn được chỉ định trong 30 - 60 phút bằng bơm tiêm điện hoặc tiêm truyền tĩnh mạch. Ngoài ra, có số lượng ít bệnh nhân được chỉ định meropenem theo đường tiêm TMC không xác định được cụ thể thời gian.

Đặc điểm đường dùng của kháng sinh nhóm carbapenem trong mẫu nghiên cứu thì đường dùng chủ yếu của

meropenem và imipenem chủ yếu được chỉ định bằng bơm tiêm điện, chỉ một số ít bệnh nhân được chỉ định tiêm tĩnh mạch chậm và truyền tĩnh mạch. Cách dùng này đã dựa trên khuyến cáo của các tài liệu chuyên môn đó là nên truyền tĩnh mạch trong 15-30 phút với meropenem và 20 - 30 phút (với liều < 500mg), 40-60 phút (với liều > 500mg) đối với imipenem. Việc truyền thuốc bằng bơm tiêm điện có thể duy trì ổn định tốc độ truyền thuốc và liều lượng thuốc giúp ổn định nồng độ thuốc trong máu làm tăng hiệu quả điều trị, đặc biệt với đối tượng bệnh nhân nhi. Tuy nhiên, theo nghiên cứu của một số tác giả như Nguyễn Thanh Hiền tại Bệnh viện Việt Đức, kháng sinh này có thể được truyền với thời gian dài hơn, thông thường từ 2-3h nhằm tối ưu hoá hiệu quả điều trị của meropenem và imipenem. Hiện nay, đây cũng là cách dùng thường được áp dụng đối với bệnh nhân nặng và nhiễm vi khuẩn đa kháng của nhóm kháng sinh này tại các khoa Hồi sức cấp cứu [6]. Nhóm carbapenem thải trừ chủ yếu qua thận nên khi sử dụng cho bệnh nhân có suy giảm chức năng thận cần phải hiệu chỉnh liều cho phù hợp. Tuy nhiên, trong mẫu nghiên cứu liều dùng cho bệnh nhân không phải hiệu chỉnh do các bệnh nhân có mức lọc cầu thận trên 50 ml/phút/l,73m^2(đối với meropenem) và trên 70ml/phút/l,73m^2(đối với imipenem).

Đối với meropenem, có 20,3% và 10,8% chỉ định liều dùng của meropenem điều trị nhiễm khuẩn ngoài hệ thần kinh trung ương và điều trị viêm màng não là phù hợp theo khuyến cáo. Trong khi đó, có tới 63,5% liều dùng cao hơn khuyến cáo và có 5,5% liều điều trị là thấp hơn khuyến cáo. Đối với liều dùng 1 lần của meropenem, hầu hết các trường hợp được chỉ định liều trong khoảng khuyến cáo là 10-20 mg/kg/lần đối với nhiễm khuẩn ngoài hệ thần kinh trung ương và 40 mg/kg/lần đối với nhiễm khuẩn thần kinh trung ương.

Tương tự meropenem, về đặc điểm chế độ liều dùng của imipenem từ kết quả cho thấy có 71,2% liều dùng của imipenem điều trị các nhiễm khuẩn ngoài hệ thần kinh trung ương phù hợp với khuyến cáo theo các tài liệu. Tuy nhiên có vẫn có hơn 20% chỉ định liều dùng cho bệnh nhân thấp hơn khuyến cáo, về liều dùng 1 lần của impenem nằm trong khoảng khuyến cáo là 15-25 mg/kg/lần về số lần dùng trong ngày, theo như các khuyến cáo meropenem được dùng 3 lần/ngày tức mỗi 8 giờ, imipenem được dùng 4 lần tức mỗi 6 giờ. Trong mẫu nghiên cứu, có một tỷ lệ lớn (41,9%) tần suất dùng trong ngày của meropenem là 4 lần/ngày cao hơn khuyến cáo [7], [8]. Tăng tần suất dùng trong ngày sẽ làm tăng tổng lượng thuốc trong cơ thể tính theo đơn vị ngày đêm. Hiện nay, việc tăng tần suất sử dụng meropenem trên bệnh nhân mỗi 6 giờ chưa được ghi nhận trong y văn. Trong một số nghiên cứu về tối ưu hóa cách dùng meropenem trên bệnh nhân nhi, các tác giả chỉ ra trong trường hợp nhiễm vi khuẩn kháng thuốc việc truyền kéo dài thuốc trong 4 giờ có thể làm giá trị T>M1C trên 50% đạt tới 97%. Trong khi đó, truyền 30 phút giá trị này chỉ đạt 60,7% [9]. Bên cạnh các trường hợp sử dụng liều và tần suất sử dụng theo khuyến cáo thì có một số ít trường hợp liều dùng/lần và tần suất sử dụng thấp hơn khuyến cáo. Cụ thể, meropenem với chỉ định viêm màng não được dùng với liều thấp hơn 40 mg/kg/8h hay dùng 40 mg/kg/12 giờ. Cách dùng này làm giảm lượng thuốc trong máu do vậy có thể làm giảm hiệu quả điều trị tăng nguy cơ vi khuẩn kháng thuốc.

5. KẾT LUẬN

Về đặc điểm chế độ liều của meropenem cho thấy có 20,3% và 10,8% chỉ định liều dùng của meropenem điều trị nhiễm khuẩn ngoài hệ thần kinh trung ương và điều trị viêm màng nào là phù hợp theo khuyến cáo. Trong khi đó, có tới 63,5% liều dùng cao hơn khuyến cáo và có 5,5% liều điều trị là thấp hơn khuyến cáo.

Về đặc điểm chế độ liều dùng của imipenem từ kết quả cho thấy có 71,2% liều dùng của imipenem điều trị các nhiễm khuẩn ngoài hệ thần kinh trung ương phù hợp với khuyến cáo theo các tài liệu. Tuy nhiên có vẫn có hơn 20% chỉ định liều dùng cho bệnh nhân thấp hơn khuyến cáo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Rahal JJ, The role of carbapenems in initial therapy for serious Gram-negative infections, Critical Car, 2008; 12: S5.

[2] Falagas ME, Kasiakou SK, Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections, Clin Infect Dis, 2005; 40(9): 1333-1341.

[3] Minh NTL, Evaluation of the use of carbapenem antibiotics at Bach Mai hospital, Master in pharmacology Thesis, Hanoi University of

Pharmacy, 2013. (in Vietnamese)

[4] Anh NTT, Analysis of the use of carbapenem antibiotics in the emergency department of Thanh Hoa Children's Hospital, Thesis of a specialist pharmacist at level 1, Hanoi University of Pharmacy, 2017. (in Vietnamese)

[5] Hien NT, Evaluation of the use of carbapenem antibiotics in patients treated in the intensive care unit of Viet Duc Hospital, Master thesis, Hanoi University of Pharmacy, 2012. (in Vietnamese)

[6] Gilbert DN, Eliopoulos GM, Chambers HF et al., The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2016. Antimicrobial Therapy, 2016.

[7] Elizabeth LA, Jeffery L, Mario T et al., Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: Results From a Retrospective Series and Implications for the Design of Prospective Clinical Trials, Open Forum Infect Dis, 2017; 4(2): ofx063

[8] Isabelle K, Fabio ST, Frédérique J et al., Optimizing beta-lactams treatment in critically-ill patients using pharmacokinetics/ pharmacodynamics targets: are first conventional doses effective?, Expert Rev Anti Infect Ther, 2017; 15(7): 677-688.