Vietnam Journal of Community Medicine, Vol 62, No 6 (2021) 16-22

SURVEY ON THE USE OF CARBAPENEM ANTIBIOTICS AT CAN THO CHILDREN'S HOSPITAL

Bui Dang Lan Huong[1,*], Bui Dang Minh Tri[2], Le Thi Kim Ngan[3], Tran Quoc Thang[4]

[1]*Tu Du Hospital - 284 Cong Quynh, 1 district, Ho Chi Minh city, Vietnam*
[2]*University of Medicine Pham Ngoc Thach - No.2 Duong Quang Trung, 12 ward, 10 district, Ho Chi Minh City, Vietnam*
[3]*Tay Do University - 68 Lo Hau Thanh My, Le Binh, Cai Rang, Can Tho City, Vietnam*
[4]*Institute of Community Health - No.24 Lieu Giai, Ba Dinh, Hanoi, Vietnam*

Received 26/04/2021
Revised 10/06/2021; Accepted 29/07/2021

ABSTRACT

Objective: To survey the use of carbapenem antibiotics 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: 26.43% of carbapenems were indicated empirically initiate, 73.57% of carbapenem was indicated in alternative regimens as the presence of microbiological results or worsened or impaired patient status. Carbapenem was mainly used in combination regimens. The proportion of the combination in the initiation regimen was 100%. In which, the proportion of combination regimen between carbapenem and an antibiotic (or vancomycin or gentamicin) was mainly. The rate of combination of three antibiotics was 18.9%. In the replacement regimen, the proportion of combination regimen was 79.6%. Of these, 57.3% of the carbapenem was combined with another antibiotic, most of which was combined with vancomycin. Combination regimen of three or four antibiotics accounted for a low percentage.

Conclusion: 26.43% of carbapenem was indicated empirically initiate, 73.57% of carbapenem was indicated in an alternative regimen in the presence of microbiological results or worsened or impaired patient status. Carbapenem was mainly used in combination regimens.

Keywords: Current situation of using antibiotics, carbapenem.

*Corressponding author
Email address: bsthaihuong@gmail.com
Phone number: (+84) 903 981 966
https://doi.org/10.52163/vjcm.v62i6.170

KHẢO SÁT TÌNH HÌNH SỬ DỤNG KHÁNG SINH NHÓM CARBAPENEM TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG CẦN THƠ

Bùi Đặng Lan Hương[1,*], Bùi Đặng Minh Trí[2], Lê Thị Kim Ngân[3], Trần Quốc Thắng[4]

[1]*Bệnh viện Từ Dũ - 284 Cống Quỳnh, quận 1, Tp.HCM, Việt Nam*
[2]*Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch - Số 2 Dương Quang Trung, P.12, Q.10, TP.HCM, Việt Nam*
[3]*Trường Đại học Tây Đô - 68 Lộ Hậu Thạnh Mỹ, P. Lê Bình, Q. Cái Răng, Tp. Cần Thơ, Việt Nam*
[4]*Viện Sức khỏe cộng đồng - Số 24 Liễu Giai, Ba Đình, Hà Nội, Việt Nam*

Ngày nhận bài: 26 tháng 04 năm 2021
Chỉnh sửa ngày: 10 tháng 06 năm 2021; Ngày duyệt đăng: 29 tháng 07 năm 2021

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát tình hình sử dụng kháng sinh nhóm carbapenem tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu trên 140 bệnh án tại Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ trong thời gian từ 06/2020 đến 12/2020.

Kết quả: Có 26,43% tỉ lệ carbapenem được chỉ định khởi đầu theo kinh nghiệm, 73,57% tỉ lệ carbapenem được chỉ định trong phác đồ thay thế khi có kết quả vi sinh hoặc tình trạng bệnh nhân nặng hơn hay không cải thiện. Carbapenem chủ yếu được sử dụng trong phác đồ phối hợp. Tỷ lệ phối hợp trong phác đồ khởi đầu là 100%. Trong đó, tỷ lệ phác đồ phối hợp giữa carbapenem với một kháng sinh hoặc vancomycin hoặc gentamicin chiếm tỉ lệ là chủ yếu. Tỉ lệ phối hợp 3 kháng sinh là 18,9%. Trong phác đồ thay thế, tỷ lệ phối hợp là 79,6%. Trong đó, có 57,3% phác đồ phối hợp giữa carbapenem với một kháng sinh khác, trong đó hầu hết là phối hợp với vancomycin. Phác đồ phối hợp 3 hoặc 4 kháng sinh chiếm tỉ lệ thấp.

Kết luận: Có 26,43% tỉ lệ carbapenem được chỉ định khởi đầu theo kinh nghiệm, 73,57% tỉ lệ carbapenem được chỉ định trong phác đồ thay thế khi có kết quả vi sinh hoặc tình trạng bệnh nhân nặng hơn hay không cải thiện. Carbapenem chủ yếu được sử dụng trong phác đồ phối hợp.

Từ khóa: Thực trạng sử dụng kháng sinh, carbapenem.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Năm 2017, tại khoa Hồi sức tích cực (HSTC) - Bệnh viện Bạch Mai, tỷ lệ nhạy cảm của vi khuẩn *Acinetobacter baumannii* chỉ còn 5% đối với imipenem và meropenem, tỷ lệ nhạy cảm của *Klebsiella pneumoniae* và *Pseudomonas aeruginosa* với ertapenem, imipenem và meropenem tương ứng chỉ dao động khoảng 30% [1]. Carbapenem là nhóm kháng sinh β-lactam có phổ kháng khuẩn rộng nhất hiện nay. Nhóm carbapenem hiện tại được Cục Quản lý Dược Việt Nam phê duyệt được phép lưu hành gồm có: Imipenem, meropenem, ertapenem và doripenem. Các kháng sinh thuộc nhóm này có vai

*Tác giả liên hệ
Email address: bsthaihuong@gmail.com
Điện thoại: (+84) 903 981 966
https://doi.org/10.52163/vjcm.v62i6.170

trò nhất định trong điều trị bao vây cũng như điều trị theo mục tiêu những trường hợp nhiễm khuẩn nặng nghi ngờ do vi khuẩn đa kháng kháng sinh, đặc biệt là những trường hợp đa đề kháng có liên quan đến trực khuẩn gram âm hoặc trong trường hợp các phác đồ điều trị kháng sinh khác không hiệu quả hoặc không phù hợp [2]. Một số đề tài nghiên cứu về nhóm kháng sinh (KS) carbapenem ở các bệnh viện trong cả nước, cho thấy tình trạng sử dụng kháng sinh nhóm này tại các bệnh viện ngày một gia tăng và sự xuất hiện đề kháng kháng sinh nhóm này cùng phát triển theo. Đây là một mối lo ngại chung của các bệnh viện hiện nay [3]. Xuất phát từ thực tế trên, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *"Khảo sát tình hình sử dụng kháng sinh nhóm carbapenem 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 điều trị tại các khoa của Bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ trong thời gian từ 06/2020 đến 12/2020.

**** Tiêu chuẩn lựa chon:***

Bệnh nhân được chỉ định sử dụng kháng sinh nhóm Carbapenem trong thời gian nghiên cứu.

**** Tiêu chuẩn loại trừ:***

- Các trường hợp không tìm thấy bệnh án tại phòng lưu trữ

- Các trường hợp sử dụng imipenem hoặc meronem dưới 3 ngày.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

Chỉ tiêu nghiên cứu:

Đặc điểm sử dụng *carbapenem:*

- Phác đồ chứa carbapenem (phác đồ đơn độc/ phác đồ phối hợp):

+ Phác đồ ban đầu: Là phác đồ kháng sinh đầu tiên bệnh nhân được sử dụng khi bắt đầu nhập viện.

+ Phác đồ thay thế: Là phác đồ sử dụng carbapenem thay thế cho các phác đồ kháng sinh trước đó.

- Lý do thay đổi sang phác đồ carbapenem

- Các kháng sinh phối hợp với carbapenem trong điều trị

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. Đặc điểm phác đồ chứa kháng sinh carbapenem

Phác đồ	Meropenem		Imipenem		Tổng số	
	n	%	**n**	**%**	**n**	%
Ban đầu	25	33,78	12	18,18	37	26,43
Thay thế	49	66,22	54	81,82	103	73,57
Tổng	**74**	**100**	**66**	**100**	**140**	**100,00**

Nhận xét:

Trong mẫu nghiên cứu, chỉ có 26,43% số bệnh nhân được chỉ định dùng carbapenem trong phác đồ ban đầu (trong đó, 33,78% với meropenem và 18,18% với imipenem). Nhưng có tới 73,57% (66,22% với meropenem và 81,82% với imipenem) bệnh nhân được chỉ định dùng carbapenem để thay thế các phác đồ dùng kháng sinh trước đó.

Bảng 2. Lý do thay đổi phác đồ kháng sinh

Lý do thay đổi	Số lượt thay đổi	Tỉ lệ (%)
Khi có kết quả vi sinh:		
- Có kết quả xét nghiệm vi khuẩn (VK) nhưng không có kháng sinh đồ (KSĐ)	47	45,63
- Có kết quả kháng sinh đồ	38	36,89
Tình trạng lâm sàng không được cải thiện hoặc nặng hơn	18	17,48
Tổng	**103**	**100,0**

Nhận xét:

Trong các lý do thay đổi phác đồ điều trị có 45,63% bệnh nhân được thay đổi phác đồ điều trị khi có kết quả xét nghiệm dương tính với VK, có 36,89% bệnh nhân được thay đổi phác đồ khi có kết quả KSĐ nhạy cảm với carbapenem và có 17,48% bệnh nhân được thay đổi phác đồ kháng sinh trước đó vì triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân không được cải thiện hoặc nặng hơn.

Bảng 3. Các KS phối hợp với carbapenem trong phác đồ ban đầu

Phác đồ		Meropenem		Imipenem		Tổng số	
		n	%	n	%	n	%
Đơn độc		0	0	0	0	0	0
Phối hợp 2 kháng sinh	+ Vancomycin	14	56,0	5	41,7	19	51,4
	+ Gentamicin	3	12,0	2	16,7	5	13,5
Phối hợp 3 kháng sinh	+ Vancomycin + Khác	6	24,0	1	8,3	7	18,9
Phối hợp 4 kháng sinh	+ Vancomycin + Fosfomycin + Khác	2	8,0	4	33,3	6	16,2
Tổng		**25**	**100**	**12**	**100**	**37**	**100**

Nhận xét:

Trong các loại phác đồ, tỷ lệ phác đồ phối hợp giữa carbapenem với một kháng sinh hoặc vancomycin hoặc gentamicin chiếm cao nhất 64,9%, trong đó phối hợp meropenem là 68,0% và với imipenem là 58,4%. Phác đồ phối hợp 3 và 4 loại kháng sinh chiếm tỉ lệ thấp hơn.

Bảng 4. Các KS phối hợp với carbapenem trong phác đồ thay thế

Phác đồ		Meropenem		Imipenem		Tổng số	
		n	%	n	%	n	%
Đơn độc		**9**	**18,4**	**12**	**22,2**	**21**	**20,4**
Phối hợp 2 kháng sinh	+ Vancomycin	20	40,8	18	33,3	38	36,9
	+ Amikacin	2	4,1	5	9,3	7	7,8
	+ Clarithromycin	2	4,1	2	3,7	4	3,9
	+ Gentamicin	1	2,0	3	5,6	4	3,9
	+ Khác	2	4,1	4	7,4	6	5,8
	Tổng	**27**	**55,1**	**32**	**59,3**	**59**	**57,3**
Phối hợp 3 kháng sinh	+ Vancomycin + Gentamicin	4	8,2	4	7,4	8	7,8
	+ Vancomycin + Metronidazol	2	4,1	2	3,7	4	3,9
	+ Vancomycin + Khác	2	4,1	0	0,0	2	1,9
	+ Vancomycin + Fosfomycin	1	2,0	4	7,4	5	4,9
	+Khác	2	4,1	0	0,0	2	1,9
	Tổng	**11**	**22,4**	**10**	**18,5**	**21**	**20,4**
Phối hợp 4 kháng sinh	+ Vancomycin + Fosfomycin + Khác	**2**	**4,1**	**0**	**0,0**	**2**	**1,9**
Tổng cộng		**49**	**100**	**54**	**100**	**107**	**100**

Nhận xét:

Phác đồ phối hợp hai kháng sinh giữa carbapenem với một kháng sinh khác chiếm tỉ lệ khá cao 57,3%, trong đó hầu hết là phối hợp với vancomycin (meropenem phối hợp với vancomycin chiếm 55,1%, imipenem phối hợp với vancomycin chiếm 59,3%). Ngoài ra, carbapenem còn được phối hợp trong phác đồ 3 hoặc 4 kháng sinh. Tuy nhiên tỉ lệ phối hợp này thấp hơn.

4. BÀN LUẬN

Kháng sinh nhóm Carbapenem là lựa chọn đầu tay trong điều trị theo kinh nghiệm với những bệnh nhân có nhiễm khuẩn nặng mà chưa có kết quả kháng sinh đồ, đặc biệt với nhưng bệnh nhân nặng nhập viện trực tiếp vào khoa Hồi sức cấp cứu. Carbapenem được chỉ định theo kinh nghiệm dựa trên dấu hiệu lâm sàng và mức độ nhiễm trùng của bệnh nhân. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng việc sử dụng kháng sinh carbapenem là lựa chọn được ưu tiên hàng đầu trong điều trị theo kinh nghiệm chống lại các vi khuẩn gram âm kháng thuốc [4]. Việc lựa chọn kháng sinh phổ rộng thích hợp ngay từ đầu có ý nghĩa quan trọng trong việc cái thiện hiệu quả và giảm thiểu các nguy cơ cho bệnh nhân.

Hiện nay, việc xác định phác đồ tối ưu điều trị các Enterobacteriaceae kháng carbapenem như *K. pneumoniae* kháng carbapenem vẫn còn chưa rõ ràng và chưa có thống nhất trong các hướng dẫn điều trị do chưa có đủ bằng chứng từ các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát để trả lời câu hỏi này. Vai trò của carbapenem trong phác đồ điều trị CRE vẫn đang được tranh luận rộng rãi trong y văn. Một nghiên cứu thuần tập trên 661 bệnh nhân từ 5 bệnh viện của Italia ghi nhận hầu hết các phác đồ phối hợp đều có ít nhất 1 carbapenem, với tỷ lệ gần 60% [5]. Tỷ lệ sử dụng carbapenem trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhiều so với nghiên cứu trước đó, tỷ lệ sử dụng carbapenem trong phác đồ ban đầu và trong phác đồ thay thế tương ứng là 26,43% và 73,58% [3]. Sau khi có kết quả vi sinh, các bệnh nhân chủ yếu được dùng phác đồ phối hợp kháng sinh,

với tỷ lệ khoảng 90% mẫu nghiên cứu. Kết quả từ một số nghiên cứu trên bệnh nhân nhiễm K. pneumoniae kháng carbapenem cho thấy việc dùng phác đồ phối hợp có carbapenem có thể cải thiện tỷ lệ tử vong, đặc biệt với bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết [6], [7]. Tuy nhiên, phác đồ phối hợp chứa carbapenem có hiệu quả điều trị trên bệnh nhân cao hơn phác đồ không chứa carbapenem chỉ khi MIC của kháng sinh với vi khuẩn không quá cao [5], [6]. Tumbarello và cộng sự đã chỉ ra rằng bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ chứa carbapenem trong nhiễm khuẩn do K. pneumoniae sinh carbapenemase có MIC của meropenem ≤ 8mg/L có liên quan đến tỷ lệ tử vong thấp hơn so với nhóm dùng phác đồ không chứa carbapenem [5]. Kết quả của Qureshi và cộng sự trên 41 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do K. pneumoniae kháng carbapenem cho thấy tỷ lệ đáp ứng lâm sàng cao nhất được quan sát ở bệnh nhân dùng phác đồ phối hợp carbapenem, mặc dù gần 1/3 các chủng phân lập là kháng carbapenem dựa trên điểm gãy nhạy cảm hiện tại [8]. Từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ carbapenem điều trị theo kinh nghiệm chiếm 16,5%. Kết quả này tương đồng kết quả khảo sát sử dụng carbapenem theo kinh nghiệm tại khoa Gây mê hồi sức Bệnh viện Việt Đức của Đỗ Thị Lan (12,46%) và thấp hơn nhiều so với kết quả khảo sát sử dụng carbapenem một số khoa tại Bệnh viện Bạch Mai của Nguyễn Thị Lệ Minh với 48,9% [3]. Kết quả này cho thấy tại khoa Hồi sức cấp cứu của Bệnh viện nhi đồng Cần Thơ, carbapenem là kháng sinh dự trù chỉ được ưu tiên điều trị theo kinh nghiệm cho nhiễm khuẩn nặng. Một nghiên cứu thuần tập trên 661 bệnh nhân từ 5 bệnh viện của Italia ghi nhận hầu hết các phác đồ phối hợp đều có ít nhất 1 carbapenem, với tỷ lệ gần 60% [5]. Cho tới thời điểm hiện tại, carbapenem vẫn được coi có vai trò nhất định và là kháng sinh được lựa chọn trong phác đồ điều trị K. pneumoniae kháng carbapenem.

Kết quả từ một số nghiên cứu trên bệnh nhân nhiễm *K. pneumoniae* kháng carbapenem cho thấy việc dùng phác đồ phối hợp có carbapenem có thể cải thiện tỷ lệ tử vong, đặc biệt với bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết [6], [7]. Tuy nhiên, phác đồ phối hợp chứa carbapenem có hiệu quả điều trị trên bệnh nhân cao hơn phác đồ không chứa carbapenem chỉ khi MIC của kháng sinh với vi khuẩn không quá cao [5], [6]. Kết quả của Qureshi và cộng sự trên 41 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do *K. pneumoniae* kháng carbapenem cho thấy tỷ lệ đáp ứng lâm sàng cao nhất được quan sát ở bệnh nhân dùng phác đồ phối hợp carbapenem, mặc dù gần 1/3 các chủng phân lập là kháng carbapenem dựa trên điểm gãy nhạy cảm hiện tại [8]. Tumbarello và cộng sự đã chỉ ra rằng bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ chứa carbapenem trong nhiễm khuẩn do *K. pneumoniae* sinh carbapenemase có MIC của meropenem ≤ 8mg/L có liên quan đến tỷ lệ tử vong thấp hơn so với nhóm dùng phác đồ không chứa carbapenem [5].

Việc sử dụng phác đồ thay thế khi phác đồ đầu tiên không đáp ứng kháng sinh hoặc khi có bằng chứng về vi sinh (xét nghiệm VK và kháng sinh đồ) có ý nghĩa quan trọng tránh sự gia tăng sức đề kháng của vi khuẩn khi chỉ định kháng sinh không hợp lý. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có tới 73,57% (66,22% với meropenem và 81,82% với imipenem) bệnh nhân được chỉ định dùng carbapenem để thay thế các phác đồ dùng kháng sinh trước đó. Nhóm kháng sinh carbapenem chủ yếu được sử dụng trong phác đồ phối hợp kháng sinh. Phác đồ phối hợp hai kháng sinh giữa carbapenem với một kháng sinh khác chiếm tỉ lệ khá cao 57,3%, trong đó hầu hết là phối hợp với vancomycin (meropenem phối hợp với vancomycin chiếm 55,1%, imipenem phối hợp với vancomycin chiếm 59,3%). Ngoài ra, carbapenem còn được phối hợp trong phác đồ 3 hoặc 4 kháng sinh. Tuy nhiên tỉ lệ phối hợp này thấp hơn. Kháng sinh được phối hợp nhiều nhất với carbapenem là vancomycin trong cả phác đồ 2, 3, 4 kháng sinh. Ngoài ra còn một số kháng sinh khác cũng được phối hợp carbapenem như gentamicin, clarithromycin, fosfomycin, metronidazol. Việc phối hợp carbapenem với các kháng sinh khác nhau mở rộng phổ tác dụng đặc biệt là đối với các nhiễm khuẩn nặng. Tuy nhiên, phối hợp metronidazol trong phác đồ có carbapnem có thể chưa phù hợp do carbapenem đã có phổ tác dụng trên vi khuẩn kỵ khí. Ghi nhận về phối hợp kháng sinh với carbapenem là khá phổ biến trong nghiên cứu về sử dụng carbapenem như nghiên cứu của Ngô Thị Thu Anh tại Bệnh viện Nhi Thanh Hóa cũng cho thấy kết quả tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi [9].

5. KẾT LUẬN

Có 26,43% tỉ lệ carbapenem được chỉ định khởi đầu theo kinh nghiệm, 73,57% tỉ lệ carbapenem được chỉ định trong phác đồ thay thế khi có kết quả vi sinh hoặc tình trạng bệnh nhân nặng hơn hay không cải thiện.

Carbapenem chủ yếu được sử dụng trong phác đồ phối hợp. Tỷ lệ phối hợp trong phác đồ khởi đầu là 100%.

Trong đó, tỷ lệ phác đồ phối hợp giữa carbapenem với một kháng sinh hoặc vancomycin hoặc gentamicin chiếm tỉ lệ là chủ yếu. Tỉ lệ phối hợp 3 kháng sinh là 18,9%. Trong phác đồ thay thế, tỷ lệ phối hợp là 79,6%. Trong đó, có 57,3% phác đồ phối hợp giữa carbapenem với một kháng sinh khác, trong đó hầu hết là phối hợp với vancomycin. Phác đồ phối hợp 3 hoặc 4 kháng sinh chiếm tỉ lệ thấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Quynh PT, Giap VV, Some clinical and subclinical characteristics, hospital pneumonia at Bach Mai Hospital Respiratory Center 2016-2017, The Annual Scientific Conference of the Vietnam Respiratory Association in Hanoi, Vietnam, 2017.

[2] Verwaest C, Meropenem versus imipenem/cilastatin as empirical monotherapy for serious bacterial infections in the intensive care unit, Clin Microbiol Infect, 2000; 6(6): 294-302

[3] Minh NTL, Evaluation of the use of carbapenem antibiotics at Bach Mai hospital, Master's thesis in pharmacology, Hanoi University of Pharmacy, 2013. (in Vietnamese)

[4] Van PH, Binh PT, Antibiotics: Antibiotic resistance Antibiogram technique Basic problems, Medical Publishing House, 2013; p. 19-24. (in Vietnamese)

[5] Tumbarello M, Trecarichi EM, Francesco GDR et al., Infections caused by KPCproducing Klebsiella pneumoniae: differences in therapy and mortality in a multicentre study, J Antimicrob Chemother, 2015; 70(7): 2133-2143.

[6] Daikos GL, Tsaousi S, Tzouvelekis LS et al., Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems, Antimicrob Agents Chemother, 2014; 58(4): 2322-2328.

[7] Lee CR, Cho IH, Jeong BC et al., Strategies to minimize antibiotic resistance, Int J Environ Res Public Health, 2013; 10(9): 4274-4305.

[8] Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, et al., Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing Klebsiella pneumoniae: superiority of combination antimicrobial regimens, Antimicrob Agents Chemother, 2012; 56(4): 2108-2113.

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