

Phân tích mức độ tiêu thụ kháng sinh carbapenem tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ năm 2015 đến năm 2017

Study on consumption of carbapenem antibiotic in 108 Military Central Hospital from 2015 to 2017

Nguyễn Sơn Nam, Nguyễn Duy Tám

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát mức độ tiêu thụ carbapenem tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 giai đoạn từ năm 2015 đến năm 2017. Từ đó, định hướng chương trình quản lý kháng sinh nhóm carbapenem cho bệnh viện. **Đối tượng và phương pháp:** Số liệu sử dụng kháng sinh carbapenem tại các khoa lâm sàng thuộc Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ năm 2015 đến năm 2017, dữ liệu thống kê về số ngày điều trị của bệnh nhân nội trú. **Kết quả:** Tình hình tiêu thụ kháng sinh carbapenem giai đoạn 2015 - 2017 tăng dần theo thời gian và số liều DDD/100 ngày điều trị của năm 2017 tăng gấp 2,3 lần so với năm 2015. Khoa Hồi sức tích cực và Khoa Bệnh lây đường hô hấp và cấp cứu là hai đơn vị có lượng tiêu thụ carbapenem lớn nhất với DDD/100 ngày điều trị của Khoa Hồi sức tích cực là 27,24 và Khoa Bệnh lây đường hô hấp và cấp cứu là 15,44. Về xu hướng sử dụng các hoạt chất trong nhóm carbapenem được thực hiện qua kiểm định Mann-Kendall cho thấy, mức độ tiêu thụ meropenem và ertapenem tăng với các chỉ số tương ứng là $S = 318$, $p < 0,0001$ và $S = 422$, $p < 0,0001$. Ngược lại mức độ tiêu thụ imipenem trong giai đoạn này không xác định được xu hướng có ý nghĩa thống kê với $S = -44$, $p = 0,558$ ($> 0,05$). **Kết luận:** Nghiên cứu cho thấy hình ảnh tổng thể về tình hình tiêu thụ kháng sinh carbapenem tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 trong giai đoạn 2015 - 2017 về xu hướng sử dụng các thuốc trong nhóm này cũng như việc sử dụng của các khoa lâm sàng trong bệnh viện. Nghiên cứu là cơ sở để triển khai các nghiên cứu đánh giá sử dụng thuốc cũng như chương trình quản lý kháng sinh trong bệnh viện.

Từ khóa: Carbapenem, DDD/100 ngày điều trị, hồi sức tích cực.

Summary

Objective: Study on consumption of carbapenem antibiotics in 108 Military Central Hospital from 2015 to 2017. Orientation for the carbapenem group management program for the hospital. **Subject and method:** The number of carbapenem antibiotic were used in clinical departments that belong to the 108 Military Central Hospital from 2015 to 2017, statistic on number of patient-days of internal patients. **Result:** The consumption of carbapenem antibiotic from 2015 to 2017 was increased and the number DDD/100 patient-days in 2017 increased 2.3 times compared to 2015. Intensive Care Unit

Ngày nhận bài: 24/10/2018, ngày chấp nhận đăng: 12/11/2018

Người phản hồi: Nguyễn Sơn Nam, Email: nguyenduytam108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

(ICU) and Department of Airborne Infectious Diseases and Intensive Care were the two largest consuming units of carbapenem with DDD/100 patient-days in the ICU was 27.24 and Department of Airborne Infectious Diseases and Intensive Care was 15.44. A significant increase in meropenem and ertapenem consumption was observed but no such trend was seen for imipenem. *Conclusion:* This study may be a contribution to strict antibiotic management, and the carbapenem use in particular, in order to reduce antimicrobial resistance.

Keywords: Carbapenem, DDD/100 patient-days, ICU.

1. Đặt vấn đề

Carbapenem là nhóm kháng sinh có phổ kháng khuẩn rất rộng với 4 hoạt chất chính là meropenem, ertapenem, imipenem, doripenem. Việc chỉ định sử dụng carbapenem một cách tràn lan đã làm gia tăng sự đề kháng của vi khuẩn với nhóm kháng sinh này. Báo cáo về tình hình sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh tại 15 bệnh viện trong cả nước từ giai đoạn 2008 - 2009 đã chỉ ra tỷ lệ số chủng *Acinetobacter sp.* kháng carbapenem ở một số bệnh viện khu vực phía Bắc đã vượt quá 50% [1]. Gần đây, trong một nghiên cứu trên 3287 bệnh nhân điều trị tại 15 đơn vị điều trị tích cực, tỷ lệ kháng carbapenem của *A. baumannii* phân lập được từ những trường hợp nhiễm khuẩn bệnh viện đã lên tới 89,2% còn đối với *P. aeruginosa*, tỷ lệ này là 55,7% [8]. Một số nghiên cứu đã chỉ rõ mức độ tiêu thụ kháng sinh có ảnh hưởng rõ rệt đến tỷ lệ đề kháng nhóm thuốc này [4], [6]. Bệnh viện Trung ương Quân đội (TWQĐ) 108 là bệnh viện hạng đặc biệt, bệnh viện đa khoa tuyến cuối toàn quân, các bệnh nhân đến với bệnh cảnh lâm sàng nặng, tỷ lệ nhiễm khuẩn cao, do đó với tỷ lệ sử dụng thuốc kháng sinh tương đối cao. Trong đó, các thuốc thuộc nhóm carbapenem bao gồm meropenem, imipenem, ertapenem được sử dụng khá phổ biến trong những năm gần đây. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Khảo sát lượng tiêu thụ kháng sinh carbapenem tại Bệnh viện*

Trung ương Quân đội 108 giai đoạn từ năm 2015 đến năm 2017. Từ đó, định hướng cho chương trình quản lý kháng sinh nhóm carbapenem cho bệnh viện trong tương lai.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Để khảo sát đặc điểm tiêu thụ kháng sinh carbapenem theo thời gian chúng tôi sử dụng số liệu kháng sinh carbapenem đã dùng tại các khoa lâm sàng thuộc Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 được truy xuất từ phần mềm VIMES (phần mềm quản lý bệnh viện được sử dụng tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108) từ năm 2015 đến năm 2017.

Dữ liệu thống kê về số ngày điều trị của bệnh nhân nội trú (lưu tại Phòng Kế hoạch Tổng hợp).

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu hồi cứu kết hợp phân tích định lượng theo chỉ số DDD/100 ngày điều trị theo từng tháng (DDD - Defined Daily Dose: Liều xác định hàng ngày). Chỉ số này được sử dụng để đánh giá các mức độ và xu hướng sử dụng kháng sinh nhóm carbapenem theo quy mô toàn bệnh viện và theo từng khoa, phòng. Chỉ số DDD/100 ngày giường được tính theo công thức sau:

$$\text{DDD/100 ngày điều trị} = \frac{\text{Tổng số gram sử dụng} \times 100}{\text{DDD} \times \text{số ngày điều trị}}$$

Trong đó, giá trị DDD của các thuốc kháng sinh thuộc nhóm carbapenem được tra cứu từ cơ sở dữ liệu của Trung tâm Hợp tác về phương pháp thống kê dược, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - WHOCC). Giá trị DDD sử dụng trong nghiên cứu với các thuốc meropenem: 2g, imipenem: 2g, ertapenem: 1g [9].

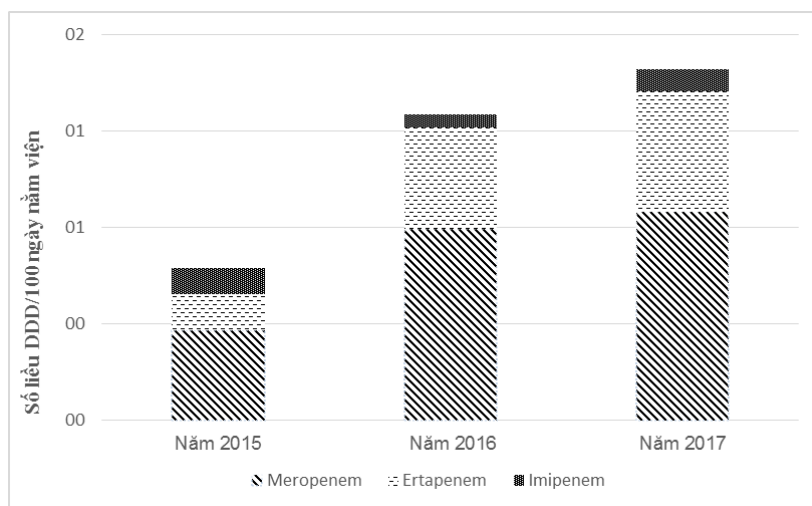
2.3. Xử lý kết quả

Số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học bằng phần mềm Microsoft Excel 2016. Sử dụng kiểm định Mann-Kendall để phân tích xu hướng tiêu thụ kháng sinh carbapenem của toàn bệnh viện cũng như từng khoa lâm sàng.

Xu hướng sử dụng các thuốc trong nhóm carbapenem được kết luận tăng nếu các chỉ số phân tích $S > 0$ và $p < 0,05$, xu hướng được kết luận giảm nếu $S < 0$ và $p < 0,05$, các trường hợp cho kết quả phân tích có $p > 0,05$ được kết luận không xác định được xu hướng có ý nghĩa thống kê.

3. Kết quả

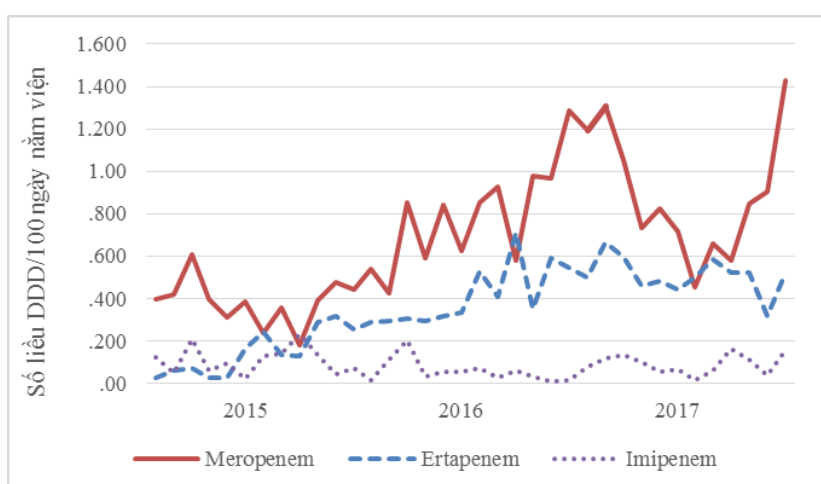
Tình hình tiêu thụ kháng sinh carbapenem của toàn Bệnh viện theo từng năm thông qua số liệu DDD/100 ngày điều trị được biểu diễn trong Hình 1.



Hình 1. Tình hình tiêu thụ kháng sinh carbapenem toàn bệnh viện giai đoạn 2015 - 2017

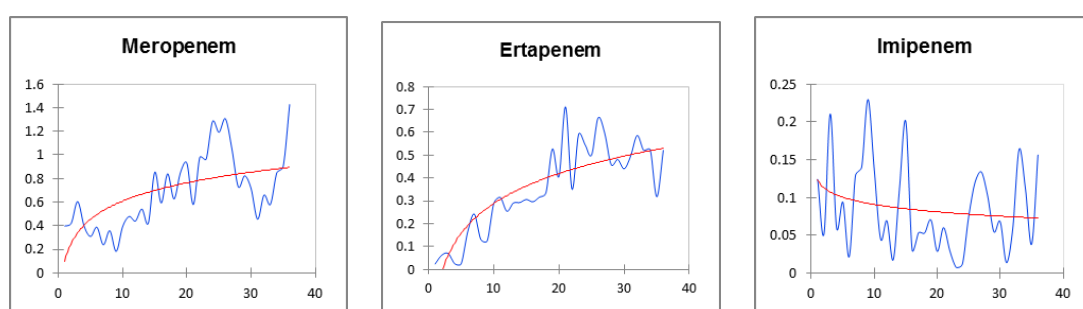
Số liệu DDD/100 ngày điều trị của kháng sinh carbapenem tăng dần trong 3 năm, đạt gấp 2,3 lần vào năm 2017 so với năm 2015. Trong đó, meropenem là kháng sinh được sử dụng nhiều nhất sau đó là ertapenem, imipenem.

Mức độ tiêu thụ từng hoạt chất nhóm carbapenem theo từng tháng trong giai đoạn 2015 - 2017 được trình bày trong Hình 2.



Hình 2. Mức độ tiêu thụ các kháng sinh trong nhóm carbapenem theo từng tháng giai đoạn 2015 - 2017

Trong 3 năm 2015 - 2017 số liệu DDD/100 ngày điều trị của meropenem và ertapenem tăng rõ rệt, trong khi đó mức độ tiêu thụ imipenem không thể hiện xu hướng này. Kết quả kiểm định Mann-Kendall phân tích xu hướng sử dụng các hoạt chất carbapenem trong giai đoạn 2015 - 2017 được thể hiện ở Hình 3.



Hình 3. Xu hướng tiêu thụ các kháng sinh trong nhóm carbapenem trong bệnh viện giai đoạn 2015 - 2017

Bảng 1. Xu hướng tiêu thụ các kháng sinh trong nhóm carbapenem trong bệnh viện giai đoạn 2015 - 2017

Hoạt chất	S	p	Xu hướng
Meropenem	318	<0,0001	Tăng
Ertapenem	422	<0,0001	Tăng
Imipenem	-44	0,558	(*)

*: Không xác định được xu hướng có ý nghĩa thống kê.

Trong giai đoạn 2015 - 2017, tiêu thụ meropenem và ertapenem của toàn bệnh viện có xu hướng tăng. Trong khi đó, imipenem không thể hiện xu hướng thay đổi trong giai đoạn này. Xu hướng tiêu thụ các hoạt chất trong nhóm carbapenem được minh họa cụ thể qua kết quả kiểm định Mann-Kendall. Theo đó, mức độ tiêu

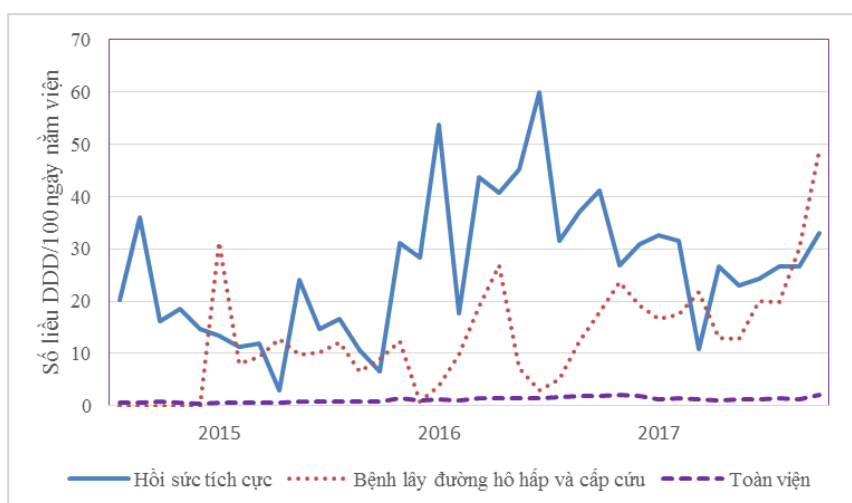
thụ meropenem và ertapenem tăng với các chỉ số tương ứng là $S = 318$, $p < 0,0001$ và $S = 422$, $p < 0,0001$. Ngược lại, mức độ tiêu thụ imipenem trong giai đoạn này không xác định xu hướng có ý nghĩa thống kê, với các chỉ số của kiểm định Mann-Kendall là $S = -44$, $p = 0,558 > 0,05$.

Số liệu DDD/100 ngày điều trị của từng Khoa 3 năm được trình bày trong Bảng 1:
lâm sàng trực thuộc Bệnh viện TWQĐ 108 trong

Bảng 2. Số liệu DDD/100 ngày điều trị của các khoa lâm sàng trong 3 năm 2015 - 2017

STT	Khoa phòng	DDD/100 ngày điều trị	STT	Khoa phòng	DDD/100 ngày điều trị
1	Hồi sức tích cực	27,24	15	Nội tiêu hóa	0,54
2	Bệnh lý đường hô hấp và cấp cứu	15,44	16	Nội thận khớp	0,44
3	Phẫu thuật ống tiêu hóa	3,49	17	Bệnh lý đường máu	0,36
4	Phẫu thuật theo yêu cầu	3,47	18	Nội tim mạch	0,35
5	Phẫu thuật gan, mật, tụy	2,40	19	Nội thần kinh	0,28
6	Bệnh lý đường tiêu hóa	2,24	20	Ngoại lồng ngực	0,18
7	Ngoại tiết niệu	1,73	21	Chấn thương chỉnh hình tổng hợp	0,14
8	Quốc tế	1,28	22	Chấn thương chỉnh hình cột sống	0,13
9	Trung tâm Đột quỵ não	1,27	23	Phẫu thuật khớp	0,11
10	Lao và bệnh phổi	0,90	24	Phẫu thuật hàm mặt và tạo hình	0,07
11	Phẫu thuật tim mạch	0,83	25	Phụ sản	0,05
12	Huyết học lâm sàng	0,79	26	Chấn thương chi trên và vi phẫu	0,04
13	Nội cán bộ	0,62	27	Chẩn đoán và can thiệp tim mạch	0,01
14	Ngoại thần kinh	0,54			

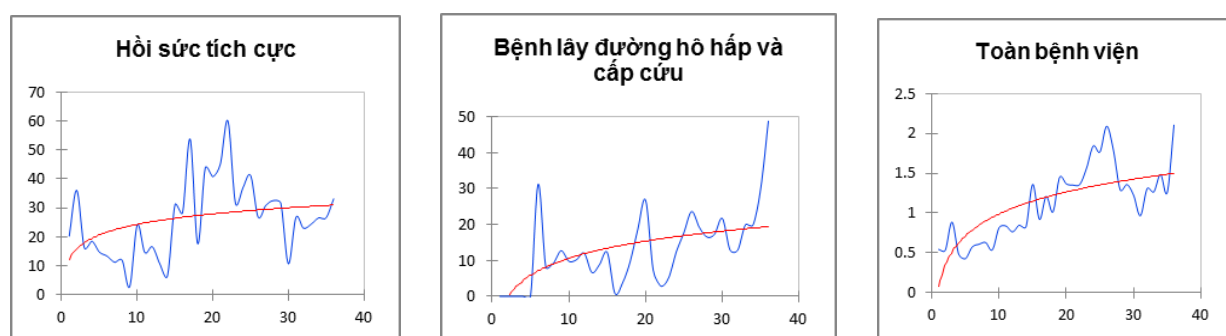
Từ Bảng 2 cho thấy, nhóm kháng sinh carbapenem được sử dụng rộng rãi ở hầu hết các khoa lâm sàng trong bệnh viện. Hai đơn vị có lượng tiêu thụ vượt trên 10 DDD/100 ngày điều trị bao gồm Khoa Hồi sức Tích cực (HSTC), Khoa Bệnh lý đường hô hấp và cấp cứu. Đặc biệt, Khoa HSTC có số liệu DDD trên 25 DDD/100 ngày điều trị. Điều này được thể hiện rõ rệt qua xu hướng sử dụng kháng sinh carbapenem theo từng tháng của hai đơn vị này so với toàn viện thể hiện trong Hình 4.



Hình 4. Mức độ tiêu thụ các kháng sinh trong nhóm carbapenem theo từng tháng giai đoạn 2015 - 2017

Kết quả khảo sát xu hướng sử dụng kháng sinh carbapenem ở hai Khoa HSTC và Khoa Bệnh lây đường hô hấp và cấp cứu so với toàn viện cho thấy mức độ sử dụng kháng sinh carbapenem của hai Khoa HSTC và Bệnh lây đường hô hấp và cấp cứu cao hơn rất nhiều so với toàn viện. Số liều DDD/100 ngày điều trị của khoa HSTC cao trên 40 liều trong các tháng 5/2016, 8/2016, 9/2016, cao nhất lên đến 60 liều DDD/100 ngày điều trị tháng 10/2016. Tuy nhiên, tới năm 2017 tại Khoa HSTC mức độ sử dụng

kháng sinh carbapenem đã giảm mạnh khi số liều DDD/100 ngày điều trị trong khoảng 30 liều, tại tháng 6/2017 chỉ còn khoảng 10 liều DDD/100 ngày điều trị. Việc sử dụng kháng sinh carbapenem rất cao trong năm 2016 và giảm rõ trong năm 2017 dẫn đến không tìm được xu hướng chung cho 3 năm đối với Khoa HSTC. Xu hướng tiêu thụ carbapenem tại 2 Khoa HSTC, Khoa Bệnh lây đường hô hấp và cấp cứu và toàn bệnh viện được biểu diễn trong Hình 5:



Hình 5. Xu hướng sử dụng carbapenem của Khoa HSTC, Khoa Bệnh lây đường hô hấp và cấp cứu và toàn viện trong giai đoạn 2012 – 2016

Bảng 3. Xu hướng sử dụng carbapenem của Khoa HSTC, Khoa Bệnh lây đường hô hấp và cấp cứu và toàn viện trong giai đoạn 2015 - 2017

Khoa phòng	S	p	Xu hướng
Hồi sức tích cực	134	0,07	(*)
Bệnh lây đường hô hấp và cấp cứu	324	<0,0001	Tăng
Toàn bệnh viện	374	<0,0001	Tăng

*: Không xác định được xu hướng có ý nghĩa thống kê.

Trong giai đoạn 2015 - 2017, lượng tiêu thụ carbapenem trong toàn bệnh viện nói chung và Khoa Bệnh lây đường hô hấp và cấp cứu nói riêng có mức tiêu thụ kháng sinh đều tăng. Xu hướng tiêu thụ của toàn bệnh viện và Khoa Bệnh lây đường hô hấp và cấp cứu tăng nhanh trong khi mức tiêu thụ tại Khoa HSTC không xác định được xu hướng có ý nghĩa thống kê.

4. Bàn luận

Nhóm carbapenem ngày càng được sử dụng phổ biến tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 khi các kháng sinh khác đã không thể đem lại hiệu quả do tình trạng đề kháng thuốc kháng sinh ngày càng gia tăng. Tổng số liều DDD/100 ngày điều trị của kháng sinh carbapenem tăng dần trong 3 năm từ 2015 - 2017, trong đó năm 2017 đã tăng trên 2 lần so với năm 2015. Nghiên cứu này không khảo sát về chi phí điều trị nhưng nó cho thấy gánh nặng về kinh tế rất lớn của các kháng sinh đắt tiền như carbapenem cho ngân sách y tế quốc gia nói

chung cũng như cho Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 nói riêng. Với vai trò là bệnh viện hạng đặc biệt, tuyến cuối toàn quân, lượng tiêu thụ kháng sinh carbapenem tăng lên theo từng năm còn phản ánh xu hướng lựa chọn các thuốc này đầu tiên do mức độ phức tạp của nhiễm trùng. Ngoài ra, liệu pháp “xuống thang” cũng được các bác sĩ áp dụng trong thực hành lâm sàng trước khi có kết quả kháng sinh đồ, làm gia tăng lượng tiêu thụ kháng sinh carbapenem trong giai đoạn này. Việc sử dụng rộng rãi các hoạt chất này tiềm tàng nguy cơ nghiêm trọng về đề kháng kháng sinh, đặc biệt với các kháng sinh “dự trữ” trong Chương trình Quản lý Kháng sinh Quốc gia. Khảo sát về *A. baumannii* và *Enterobacteriaceae* kháng carbapenem ở các nước Nam Á và Đông Nam Á cho thấy, đây là khu vực có tỷ lệ đề kháng các kháng sinh này cao nhất trên thế giới. Trong đó, tỷ lệ các chủng *A. baumannii* và *K. pneumoniae* kháng carbapenem ở các khoa HSTC đã lên đến tương ứng là 89% và 15% [7]. Đây thực sự là mối nguy hiểm với sức khỏe cộng đồng, cần được kiểm soát bằng một chương trình quản lý kháng sinh phù hợp để giới hạn việc sử dụng nhóm kháng sinh này, qua đó cải thiện độ nhạy cảm của vi khuẩn với thuốc.

Nghiên cứu đã ghi nhận lượng tiêu thụ kháng sinh carbapenem tập trung chủ yếu ở hai đơn vị là Khoa Hồi sức tích cực và Khoa Bệnh lây đường hô hấp và cấp cứu. Số lượng sử dụng của Khoa HSTC với số liều DDD/100 ngày điều trị là 27,24 và không xác định được xu hướng có ý nghĩa thống kê, điều này được thể hiện rõ qua kiểm định Mann-Kendall với $S = 134$, $p=0,07$ ($>0,05$). Trong khi tại Khoa Bệnh lây đường hô hấp và cấp cứu xu hướng sử dụng carbapenem là 15,44 DDD/100 ngày điều trị tăng rõ trong giai đoạn 2015 - 2017 với $S = 324$, $p<0,0001$ (kiểm định Mann-Kendall). Khoa HSTC có số liều DDD/100 ngày điều trị của kháng sinh cao gấp 25 lần so với liều của toàn viện, có những thời điểm tăng gần 70 lần. Đây là đơn vị điều trị bệnh nhân nặng, nhiễm trùng phức tạp nên việc sử dụng carbapenem chiếm tỷ trọng lớn không khó lý giải. Kết quả này thấp hơn so với Bệnh viện Bạch Mai với tỷ lệ số liều DDD/100 ngày điều trị

của Khoa HSTC là 54,75 và Trung tâm Hô hấp là 15,59 [3]. Khi so sánh với các đơn vị điều trị tích cực khác trên thế giới, Khoa HSTC của Bệnh viện TWQĐ 108 có lượng sử dụng carbapenem cao hơn đáng kể mặc dù có sự khác biệt về thời gian truy xuất dữ liệu. Khảo sát trên 530 bệnh viện tại Pháp năm 2007 cho thấy, giá trị DDD/100 ngày điều trị với kháng sinh carbapenem cao nhất cũng chỉ ở mức 20 liều ở các bệnh viện đại học và bệnh viện chuyên khoa ung bướu [5]. Bên cạnh đó, nhiễm trùng bệnh viện và kháng thuốc cũng là một vấn đề quan trọng tại các khoa HSTC. Với các nước có thu nhập trung bình - thấp như Việt Nam, tỷ lệ nhiễm trùng bệnh viện ghi nhận tại các khoa HSTC lên đến 35,2% [8]. Hay một nghiên cứu khác về tính kháng thuốc của *A. baumannii* phân lập tại 7 bệnh viện lớn tại Việt Nam, đại diện cho ba miền Bắc, Trung, Nam. Kết quả cho thấy, vi khuẩn này đã có tỷ lệ kháng cao với hầu hết các kháng sinh thông thường dùng trong bệnh viện (tỷ lệ kháng trên 70% ở 13 trên tổng số 15 loại kháng sinh được thử nghiệm). Trong đó, tỷ lệ kháng với kháng sinh nhóm carbapenem với 2 đại diện imipenem và meropenem lần lượt là: 76,5% và 81,3% [2]. Đây thực sự là thách thức lớn đối với các nhà lâm sàng trong việc lựa chọn kháng sinh trước bối cảnh kháng kháng sinh ngày càng lan tràn như hiện nay.

Về cơ cấu sử dụng, trong giai đoạn 2015 - 2017, meropenem và ertapenem có xu hướng tăng sử dụng trong khi việc sử dụng imipenem lại không xác định được xu hướng có ý nghĩa thống kê. Meropenem là hoạt chất chiếm ưu thế không chỉ ở hai đơn vị có lượng sử dụng nhiều nhất mà đây còn là xu hướng chung của toàn bệnh viện. Điều này có thể xuất phát từ đặc điểm về dược lý cũng như độ an toàn của các thuốc này trên lâm sàng. Trong khi imipenem có nguy cơ gây độc tính trên thần kinh cao nhất trong nhóm và không có hiệu quả trên tụ cầu vàng kháng methicillin thì meropenem lại mang lại nhiều ưu điểm như có nguy cơ độc tính trên thần kinh thấp hơn và là hoạt chất carbapenem duy nhất được sử dụng trong điều trị viêm màng não [4]. Ngoài ra, trong 3 kháng sinh khảo sát, ertapenem là kháng sinh có

xu hướng tiêu thụ tăng nhiều nhất theo kiểm định Mann-Kendall với $S = 422$ và $p < 0,0001$. Việc tăng sử dụng ertapenem cũng tiềm tàng nguy cơ tăng đề kháng với kháng sinh này. Do đó, việc triển khai chương trình quản lý sử dụng kháng sinh chặt chẽ trong bệnh viện là cần thiết để đảm bảo giảm sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn cũng như bảo tồn được các loại kháng sinh trong nhóm carbapenem, góp phần tích cực vào cuộc chiến giữa kháng sinh và vi khuẩn.

5. Kết luận

Nghiên cứu đã cho thấy hình ảnh tổng thể về tình hình tiêu thụ kháng sinh carbapenem tại Bệnh viện TWQĐ 108 trong giai đoạn 2015 - 2017, với mức tiêu thụ năm 2017 số liều DDD/100 ngày điều trị đã gấp 2,3 lần so với năm 2015. Khoa HSTC và Khoa Bệnh lây đường hô hấp và cấp cứu là hai đơn vị có lượng tiêu thụ carbapenem lớn nhất trong toàn bệnh viện, trong đó Khoa HSTC đã có tổng số DDD/100 ngày điều trị trong 3 năm 2015 - 2017 là 27,24 liều, Khoa Bệnh lây đường hô hấp và cấp cứu là 15,44 liều. Về cơ cấu, meropenem và ertapenem có xu hướng tăng lên, trong khi việc sử dụng imipenem lại không có xu hướng tăng trong thời gian khảo sát. Nghiên cứu là cơ sở để triển khai các nghiên cứu đánh giá sử dụng thuốc cũng như trong chương trình quản lý kháng sinh trong bệnh viện nhằm nâng cao hiệu quả sử dụng thuốc kháng sinh.

Tài liệu tham khảo

1. GARP Việt Nam (2009) *Báo cáo sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh tại 15 bệnh viện Việt Nam năm 2008 - 2009*. Dự án Hợp tác toàn cầu về kháng kháng sinh GARP Việt Nam và Đơn vị Nghiên cứu Lâm sàng Đại học Oxford.
2. Nguyễn Thị Thanh Hà, Lê Quốc Thịnh và cộng sự (2012) *Nghiên cứu tính kháng thuốc của Acinetobacter baumannii phân lập được ở 7 bệnh viện tại Việt Nam*. Tạp chí Y học Thực hành, Hội kiểm soát nhiễm khuẩn TP. Hồ Chí Minh.
3. Nguyễn Thị Tuyền (2018) *Phân tích thực trạng sử dụng kháng sinh carbapenem tại Bệnh viện Bạch Mai*. Luận văn Thạc sĩ Dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội.
4. Melanie Cupp (2007) *Comparison of carbapenem antibiotics*. Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter. 23(12): 231205.
5. Dumartin C, L'Heriteau F et al (2010) *Antibiotic use in 530 French hospitals: results from surveillance network at hospital and ward levels in 2007*. J. Chemother 29(1): 2028-2036.
6. Guclu E, Ogutlu A et al (2017) *Antibiotic consumption in Turkish hospitals: A multi-center point prevalence study*. J. Chemother 29(1): 19-24.
7. Hsu LY, Apisarnthanarak A et al (2017) *Carbapenem - resistant acinetobacter baumannii and enterobacteriaceae in South and Southeast Asia*. Clin. Microbiol. Rev 30(1): 22.
8. WHO (2011) *Report on the burden of endemic health care - associated infection worldwide: A system review of literature*.
9. WHO (2017) *WHO collaborating center for drug statistics methodology*.