BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

NGUYỄN THANH TÂM

PHÂN TÍCH ĐẶC ĐIỂM CAN THIỆP DƯỢC LÂM SÀNG VỚI CÁC KHÁNG NẤM CẦN ƯU TIÊN QUẢN LÝ TRONG CHƯƠNG TRÌNH QUẢN LÝ KHÁNG SINH TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

LUẬN VĂN THẠC SĨ DƯỢC HỌC

HÀ NỘI 2023

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

NGUYỄN THANH TÂM

PHÂN TÍCH ĐẶC ĐIỂM CAN THIỆP DƯỢC LÂM SÀNG VỚI CÁC KHÁNG NẤM CẦN ƯU TIÊN QUẢN LÝ TRONG CHƯƠNG TRÌNH QUẢN LÝKHÁNG SINH TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

LUẬN VĂN THẠC SĨ DƯỢC HỌC

CHUYÊN NGÀNH: DƯỢC LÂM SÀNG
MÃ SỐ: 8720205

Người hướng dẫn khoa học: **1. PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh**
2. PGS.TS. Nguyễn Quỳnh Hoa

HÀ NỘI 2023

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu khoa học của tôi được thực hiện dưới sự hướng dẫn của các thầy, cô tại trường Đại học Dược Hà Nội và Bệnh viện Bạch Mai. Các số liệu trong luận văn là trung thực và chưa từng được ai khác công bố.

Hà Nội, ngày tháng năm 2023

HỌC VIÊN

Nguyễn Thanh Tâm

DI&ADR

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

LỜI CẢM ƠN

Đầu tiên, tôi xin tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới **PGS.TS. Nguyễn Quỳnh Hoa**, Trưởng khoa Dược Bệnh viện Bạch Mai và **PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh**, Giám đốc Trung tâm DI & ADR Quốc gia, Phó Trưởng khoa Dược Bệnh viện Bạch Mai, là những người thầy đã trực tiếp hướng dẫn, chỉ bảo tận tình và động viên tôi trong suốt quá trình thực hiện và hoàn thành khóa luận này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành nhất tới **PGS.TS. Đỗ Ngọc Sơn**, Giám đốc Trung tâm Hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch Mai, **PGS.TS. Phan Thu Phương**, Giám đốc Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai đã cho tôi những lời khuyên quý báu và giúp đỡ tôi trong quá trình tiến hành nghiên cứu tại Bệnh viện.

Tôi xin được gửi lời cảm ơn chân thành nhất tới **Ths. Nguyễn Hoàng Anh**, **Ths. Nguyễn Thị Tuyến**, Chuyên viên Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã luôn giúp đỡ tôi từ những ngày đầu làm khoa học và hỗ trợ tôi rất nhiều trong việc hoàn thành luận văn tốt nghiệp này.

Tôi xin chân thành cảm ơn **TS. Nguyễn Thu Minh**, Phó Trưởng khoa Dược, **Ths. Nguyễn Thị Thu Hà**, **DS. Nguyễn Đăng Minh Vương** và các Dược sĩ của Đơn vị Thông tin thuốc - Dược lâm sàng, Khoa Dược đã giúp đỡ, tạo điều kiện cho tôi trong quá trình nghiên cứu tại Bệnh viện.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám hiệu, Phòng Sau đại học và các Thầy Cô trường Đại học Dược Hà Nội đã tạo điều kiện thuận lợi nhất để tôi được học tập và hoàn thành luận văn.

Cuối cùng, tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành nhất đến gia đình, đồng nghiệp và bạn bè của tôi, những người đã luôn ở bên động viên, chia sẻ và giúp đỡ tôi trong công việc và cuộc sống.

Hà Nội, ngày tháng năm 2023

HỌC VIÊN

Nguyễn Thanh Tâm

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ **1**
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN **3**
1.1. Nhiễm nấm xâm lấn 3
1.1.1. Định nghĩa và phân loại 3
1.1.2. Cơ chế bệnh sinh 3
1.1.3. Dịch tễ học nhiễm nấm xâm lấn 4
1.1.3.1. Dịch tễ học nhiễm nấm xâm lấn trên thế giới 4
1.1.3.2. Dịch tễ học nhiễm nấm xâm lấn tại Việt Nam 6
1.2. Chiến lược điều trị nhiễm nấm xâm lấn 6
1.2.1. Điều trị đích 6
1.2.2. Điều trị không hướng đích 7
1.2.3. Thuốc sử dụng trong điều trị nhiễm nấm xâm lấn 8
1.2.3.1. Nhóm Polyen 8
1.2.3.2. Nhóm triazol 8
1.2.3.3. Nhóm echinocandin 10
1.2.3.4. Flucytosin 11
1.3. Chương trình quản lý thuốc kháng nấm 12
1.3.1. Đặc điểm chương trình quản lý thuốc kháng nấm 12
1.3.2. Chương trình quản lý sử dụng kháng nấm tại Việt Nam 13
1.3.3. Quy trình phê duyệt sử dụng kháng nấm trong chương trình quản lý sử dụng kháng sinh tại Bệnh viện Bạch Mai 14
1.3.4. Phân tích tiêu thụ kháng nấm (AMC) 15
1.3.4.1. Vai trò của phân tích tiêu thụ trong AMS 15
1.3.4.2. Phân tích tiêu thụ thông qua DDD (Defined daily dose) 15
1.3.4.3. Phân tích tiêu thị thông qua thời gian sử dụng kháng nấm DOT (Days of therapy), LOT (Length of therapy) 16
1.3.5. Nghiên cứu về tình hình sử dụng thuốc kháng nấm tại Bệnh viện Bạch Mai 16
1.4. Can thiệp Dược lâm sàng trong AMS 17
1.4.1. Vai trò của can thiệp Dược lâm sàng trong chương trình quản lý sử dụng kháng sinh, kháng nấm 17
1.4.2. Một số nghiên cứu về can thiệp Dược lâm sàng trong sử dụng kháng nấm 18
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU **19**

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU 19
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 1 19
2.1.2. Đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 2 19
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 19
2.2.1. Phương pháp nghiên cứu mục tiêu 1 19
2.2.1.1. Thiết kế nghiên cứu 19
2.2.1.2. Phương pháp thu thập số liệu 19
2.2.1.3. Chỉ tiêu nghiên cứu 19
2.2.1.4. Tiêu chí đánh giá 20
2.2.2. Phương pháp nghiên cứu mục tiêu 2 20
2.2.2.1. Thiết kế nghiên cứu 20
2.2.2.2. Phương pháp thu thập số liệu 20
2.2.2.3. Chỉ tiêu nghiên cứu 22
2.2.2.4. Một số quy ước trong nghiên cứu 23
2.2.2.5. Bộ tiêu chí đánh giá sử dụng thuốc kháng nấm 24
2.3. Phương pháp xử lý số liệu 25
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 26
3.1. Phân tích tình hình sử dụng kháng nấm thuộc danh mục kháng sinh cần ưu tiên quản lý nhóm 1 trong chương trình quản lý kháng sinh tại bệnh viện Bạch Mai thông qua mức độ và xu hướng tiêu thụ giai đoạn 2018 – 2022. 26
3.1.1. Mức độ và xu hướng tiêu thụ các kháng nấm thuộc danh mục kháng sinh ưu tiên quản lý nhóm 1 trên toàn viện trong giai đoạn 2018 – 2022. 26
3.1.2. Mức độ và xu hướng tiêu thụ các kháng nấm thuộc danh mục kháng sinh ưu tiên quản lý nhóm 1 tại các khoa lâm sàng giai đoạn 2018 - 2022. 29
3.2. Phân tích đặc điểm can thiệp dược lâm sàng trên bệnh nhân nội trú tại Trung tâm Hồi sức tích cực và Trung tâm Hô hấp sử dụng các kháng nấm thuộc kháng sinh cần ưu tiên quản lý nhóm 1 trong chương trình quản lý kháng sinh tại bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01/2023 - tháng 03/2023. 33
3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu 33
3.2.2. Đặc điểm vi nấm trong mẫu nghiên cứu 37
3.2.3. Đặc điểm chỉ định và sử dụng kháng nấm 39
3.2.4. Đặc điểm phê duyệt sử dụng kháng nấm so với khuyến cáo của bệnh viện 41
3.2.5. Đặc điểm can thiệp dược lâm sàng về thay đổi điều trị và mức độ chấp thuận của bác sĩ tại thời điểm duyệt thuốc 43

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

3.2.6. Đặc điểm can thiệp dược lâm sàng thay đổi điều trị và mức độ chấp thuận can thiệp Dược lâm sàng của bác sĩ trong quá trình điều trị 44
3.2.7. Đặc điểm sử dụng kháng nấm so với khuyến cáo của Bệnh viện 45
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN 47
4.1. Bàn luận về tình hình sử dụng kháng nấm thuộc danh mục kháng sinh cần ưu tiên quản lý nhóm 1 trong chương trình quản lý kháng sinh tại bệnh viện Bạch Mai thông qua mức độ và xu hướng tiêu thụ giai đoạn 2018 - 2022.....47
4.1.1. Mức độ và xu hướng tiêu thụ các kháng nấm thuộc danh mục kháng sinh ưu tiên quản lý nhóm 1 trên toàn viện trong giai đoạn 2018 - 2022. 47
4.1.2. Mức độ và xu hướng tiêu thụ các kháng nấm thuộc danh mục kháng sinh ưu tiên quản lý nhóm 1 tại các khoa lâm sàng giai đoạn 2018 - 2022 48
4.2. Bàn luận về đặc điểm can thiệp Dược lâm sàng trên bệnh nhân nội trú tại Trung tâm Hồi sức tích cực và Trung tâm Hô hấp sử dụng các kháng nấm thuộc kháng sinh cần ưu tiên quản lý nhóm 1 trong chương trình quản lý kháng sinh tại bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01/2023 - tháng 03/2023.....51
4.2.1. Số bệnh nhân sử dụng kháng nấm amphotericin B phức hợp lipid, caspofungin, micafungin, voriconazol của từng khoa phòng 51
4.2.2. Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu.....52
4.2.3. Đặc điểm vi nấm trong mẫu nghiên cứu 53
4.2.4. Đặc điểm chỉ định và sử dụng kháng nấm 54
4.2.5. Đặc điểm phê duyệt sử dụng kháng nấm so với khuyến cáo của bệnh viện 54
4.2.6. Đặc điểm can thiệp Dược lâm sàng về thay đổi điều trị và mức độ chấp thuận của bác sĩ tại thời điểm duyệt thuốc 55
4.2.7. Đặc điểm can thiệp Dược lâm sàng thay đổi điều trị và mức độ chấp thuận can thiệp Dược lâm sàng của bác sĩ trong quá trình điều trị.....56
4.2.8. Đặc điểm sử dụng kháng nấm so với khuyến cáo của bệnh viện 56
4.3. Ưu điểm và hạn chế của nghiên cứu 57
KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ.....59
TÀI LIỆU THAM KHẢO
PHỤ LỤC

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT

AFS	Antifungal Stewardship (Quản lý kháng nấm)
AmB	Amphotericin B
AMC	Antimicrobial Consumption (Tiêu thụ kháng sinh)
AMR	Antimicrobial Resistance (Đề kháng kháng sinh)
AMS	Antimicrobial stewardship (Chương trình quản lý sử dụng kháng sinh)
AUC	Diện tích dưới đường cong (Area under the curve)
DDD	Defined Daily Dose (Liều xác định trong ngày)
HSTC	Hồi sức tích cực
MLCT	Mức lọc cầu thận
WHO	World Health Organization (Tổ chức Y tế thế giới)

DI&ADR

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 2. 1. Giá trị DDD của thuốc kháng nấm sử dụng trong nghiên cứu 20
Bảng 3. 1. Xu hướng tiêu thụ từng kháng nấm trên toàn viện giai đoạn 2018 - 2022 . 27
Bảng 3. 2. Xu hướng tiêu thụ từng kháng nấm tại Trung tâm Hồi sức tích cực giai đoạn 2018 - 2022 30
Bảng 3. 3. Xu hướng tiêu thụ các kháng nấm tại Trung tâm Hô hấp.....32
Bảng 3.4. Đặc điểm của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu.....34
Bảng 3. 5. Đặc điểm bệnh lý, yếu tố nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn và hiểu hiện lâm sàng của nhóm bệnh nhân nhiễm Candida xâm lấn 35
Bảng 3.6. Đặc điểm bệnh lý, yếu tố nguy cơ, triệu chứng lâm sàng và các bất thường trên X-quang hoặc CT scan ngực của nhóm bệnh nhân nhiễm Aspergillus 36
Bảng 3.7. Đặc điểm vi sinh trong mẫu nghiên cứu 37
Bảng 3. 8. Đặc điểm vi nấm nuôi cấy theo loài và bệnh phẩm 38
Bảng 3. 9. Đặc điểm định hướng điều trị trong mẫu nghiên cứu 39
Bảng 3. 10. Đặc điểm sử dụng kháng nấm.....40
Bảng 3. 11. Đặc điểm can thiệp Dược lâm sàng về thay đổi điều trị và mức độ chấp thuận của bác sĩ tại thời điểm duyệt thuốc 43
Bảng 3. 12. Đặc điểm can thiệp dược lâm sàng về thay đổi điều trị và mức độ chấp thuận của bác sĩ trong quá trình điều trị 44
Bảng 3. 13. Đặc điểm sử dụng kháng nấm so với khuyến cáo của Bệnh viện.....45

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ, ĐỒ THỊ

Hình 2.1. Quy trình nghiên cứu mục tiêu 2 21
Hình 3. 1. Mức độ sử dụng thuốc kháng nấm thuộc danh mục kháng sinh ưu tiên quản lý giai đoạn 2018 – 2022. 26
Hình 3. 2. Xu hướng tổng tiêu thụ các kháng nấm ưu tiên quản lý toàn viện giai đoạn 2018 – 2022. 27
Hình 3. 3. Xu hướng tiêu thụ từng kháng nấm trên toàn viện giai đoạn 2018 - 2022 ..28
Hình 3. 4. Tiêu thụ kháng nấm thuộc danh mục kháng sinh ưu tiên quản lý nhóm 1 toàn viện và các khoa lâm sàng giai đoạn 2018 - 2022 29
Hình 3. 5. Xu hướng tiêu thụ amphotericin B dạng lipid, caspofungin, micafungin và voriconazol tại Trung tâm Hồi sức tích cực giai đoạn 2018 - 2022 31
Hình 3. 6. Xu hướng tiêu thụ amphotericin B dạng lipid, caspofungin và voriconazol dạng lipid tại Trung tâm Hô hấp giai đoạn 2018 - 2022. 32
Hình 3. 7. Sơ đồ chọn mẫu nghiên cứu 33
Hình 3. 8. Tính phù hợp của phiếu yêu cầu sử dụng kháng nấm của bác sĩ so với khuyến cáo của bệnh viện.....41
Hình 3. 9. Đặc điểm duyệt phiếu của Dược sĩ lâm sàng so với khuyến cáo của bệnh viện 42

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm nấm xâm lấn là bệnh nhiễm trùng có tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong cao. Trong những thập kỷ qua, bệnh có xu hướng ngày càng gia tăng với tỷ lệ tử vong dao động từ 50% - 90% [1]. Sự gia tăng này chủ yếu xảy ra trên bệnh nhân đang sử dụng liệu pháp ức chế miễn dịch, bệnh nhân mắc suy giảm miễn dịch mắc phải, bệnh nhân sau ghép tạng hoặc ghép tủy xương. Ngoài ra, việc sử dụng catheter, dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch và kháng sinh phổ rộng một cách rộng rãi cũng là nguyên nhân gây tăng tỷ lệ nhiễm nấm xâm lấn [2]. Hiện nay, có nhiều loại thuốc kháng nấm được sử dụng để điều trị nhiễm nấm xâm lấn và mức độ sử dụng thuốc kháng nấm có xu hướng gia tăng theo thời gian. Tuy nhiên, việc sử dụng thuốc không hợp lý có thể dẫn đến nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn do thuốc, tăng chi phí điều trị và gây ra tình trạng kháng thuốc [3]. Nghiên cứu tại một bệnh viện ở Thái Lan cho thấy tỷ lệ sử dụng thuốc kháng nấm không phù hợp lên đến 71%, trong đó có 44% trường hợp không cần thiết sử dụng thuốc kháng nấm [4]. Nghiên cứu về tình trạng kháng thuốc kháng nấm tại một tỉnh miền Nam Việt Nam cho thấy hơn 85% chủng môi trường *A. flavus* kháng ít nhất một loại thuốc azole và một nửa trong số đó đã kháng với itraconazole [5]. Đồng thời các chủng Aspergillus phân lập được từ mẫu không khí và mặt đất khu vực Đồng bằng song Cửu Long – Việt Nam cho thấy 55% kháng với itraconazol, 65% với posaconazol và 50% với voriconazol [6]. Nghiên cứu về tình hình vi sinh tại Trung tâm Hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch Mai 6 tháng cuối năm 2022 và đầu năm 2023 cho thấy các chủng *Candida* nhạy cảm với nhóm echinocandin và amphotericin B khoảng 90 – 100%, tuy nhiên mức độ nhạy cảm với azol không cao. Cụ thể *Candida tropicalis* nhạy cảm với voriconazol khoảng 30% và với posaconazol là khoảng 10% trong khi đó *Candida parapsilosis* nhạy cảm với voriconazol và posaconazol là 0% [7].

Việc xây dựng các chương trình quản lý thuốc kháng sinh nói chung, trong đó quản lý sử dụng thuốc kháng nấm (Antifungal stewardship – AFS) tại các cơ sở khám, chữa bệnh là vô cùng cần thiết, giúp làm tăng tỷ lệ sử dụng thuốc phù hợp, tối ưu hóa hiệu quả điều trị, giảm thiểu nguy cơ độc tính và tiết kiệm chi phí trong điều trị nhiễm nấm xâm lấn. Ban quản lý sử dụng kháng sinh của bệnh viện có thể lập kế hoạch theo

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

ưu tiên để triển khai một số chiến lược gợi ý như chiến lược triển khai hoạt động phê duyệt đơn trước khi sử dụng, chiến lược giám sát kê đơn và phản hồi, chiến lược triển khai các can thiệp tại khoa lâm sàng (tối ưu chế độ liều, can thiệp xuống thang kháng sinh/kháng nấm, can thiệp chuyển đổi kháng sinh/kháng nấm đường tiêm sang đường uống) và các chiến lược khác. Dược sĩ (ưu tiên dược sĩ làm công tác dược lâm sàng) là một trong những thành viên chính trong Ban quản lý sử dụng kháng sinh, tham gia vào việc xây dựng danh mục, giám sát, báo cáo việc sử dụng các kháng sinh, kháng nấm cần phê duyệt trước khi sử dụng [8].

Tổng kết cho thấy mức độ tiêu thụ thuốc điều trị nhiễm nấm xâm lấn tại Bệnh viện Bạch Mai có xu hướng ổn định, tuy nhiên tại một số đơn vị lâm sàng lại có xu hướng tăng như Trung tâm Hồi sức tích cực và Trung tâm Hô hấp [9], [10]. Nhằm đảm bảo sử dụng hợp lý và hạn chế tình trạng gia tăng đề kháng, Hội đồng Thuốc và Điều trị cũng đã ban hành Công văn số 369/BVBM-DUOC ngày 18 tháng 02 năm 2022 hướng dẫn sử dụng linezolid, amphotericin B phức hợp lipid, caspofungin, micafungin và voriconazol [11]. Đây là các thuốc kháng vi sinh vật được khuyến cáo ưu tiên quản lý thuộc nhóm 1 trong chương trình quản lý kháng sinh tại bệnh viện theo hướng dẫn của Bộ Y tế [8]. Với mong muốn bước đầu đánh giá kết quả triển khai can thiệp quản lý sử dụng các kháng nấm ưu tiên quản lý tại bệnh viện theo Công văn 369/BVBM-DUOC, chúng tôi tiến hành nghiên cứu **"Phân tích đặc điểm can thiệp dược lâm sàng với các kháng nấm cần ưu tiên quản lý trong chương trình quản lý kháng sinh tại bệnh viện Bạch Mai"** với hai mục tiêu:

1. Phân tích tình hình sử dụng kháng nấm thuộc danh mục kháng sinh cần ưu tiên quản lý nhóm 1 trong chương trình quản lý kháng sinh tại bệnh viện Bạch Mai thông qua mức độ và xu hướng tiêu thụ giai đoạn 2018 – 2022.
2. Phân tích đặc điểm can thiệp Dược lâm sàng trên bệnh nhân nội trú tại đơn vị Hồi sức tích cực và Trung tâm Hô hấp sử dụng các kháng nấm thuộc kháng sinh cần ưu tiên quản lý nhóm 1 trong chương trình quản lý kháng sinh tại bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01/2023 đến tháng 03/2023.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

KẾT LUẬN

Từ kết quả của nghiên cứu "***Phân tích đặc điểm can thiệp dược lâm sàng với các kháng nấm cần ưu tiên quản lý trong chương trình quản lý kháng sinh tại bệnh viện Bạch Mai***", chúng tôi rút ra một số kết luận chính như sau:

1. Phân tích tình hình sử dụng kháng nấm thuộc danh mục kháng sinh cần ưu tiên quản lý nhóm 1 trong chương trình quản lý kháng sinh tại bệnh viện Bạch Mai thông qua mức độ và xu hướng tiêu thụ giai đoạn 2018 - 2022

- Trong giai đoạn 2018 - 2022, tổng tiêu thụ kháng nấm amphotericin B dạng lipid, caspofungin, micafungin, voriconazol toàn viện là 0,13 DDD/100 ngày giường và có xu hướng tăng (S = 580, p = 0,0002), chủ yếu là do tăng tiêu thụ voriconazol (S = 298, p = 0,0081). Trung tâm Hồi sức tích cực, Trung tâm Hô hấp, Trung tâm Bệnh nhiệt đới, Trung tâm Huyết học và truyền máu là 4 đơn vị có tổng tiêu thụ kháng nấm trên nhiều nhất, cao hơn gấp đôi tiêu thụ toàn viện với mức độ tương ứng là 4,4; 0,85; 0,41 và 0,28 DDD/100 ngày giường.
- Tại Trung tâm Hồi sức tích cực, tiêu thụ nhiều nhất là nhóm echinocandin (tổng 2,84 DDD/100 ngày giường), tiếp theo là amphotericin B dạng lipid (1,02 DDD/100 ngày giường) và cuối cùng là voriconazol (0,58 DDD/100 ngày giường). Xu hướng tiêu thụ amphotericin B dạng lipid giảm trong khi tiêu thụ caspofungin, micafungin ổn định và tiêu thụ voriconazol tăng. Tại Trung tâm Hô hấp, tiêu thụ nhiều nhất là voriconazol (0,55 DDD/100 ngày giường), tiếp theo là amphotericin B dạng lipid (0,25 DDD/100 ngày giường), caspofungin (0,04 DDD/100 ngày giường). Chỉ có tiêu thụ voriconazol tăng trong giai đoạn khảo sát. Tại Trung tâm Bệnh nhiệt đới, tiêu thụ amphotericin B dạng lipid và voriconazol khá đồng đều (tương ứng 0,20 và 0,14 DDD/100 ngày giường). Tại Trung tâm Huyết học và truyền máu, tiêu thụ caspofungin và voriconazol tương ứng là 0,14 và 0,12 DDD/100 ngày giường.

2. Phân tích đặc điểm can thiệp dược lâm sàng trên bệnh nhân nội trú tại đơn vị Hồi sức tích cực và Trung tâm Hô hấp sử dụng các kháng nấm thuộc kháng sinh cần ưu tiên quản lý nhóm 1 trong chương trình quản lý kháng sinh tại bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01/2023 - tháng 03/2023

- Giai đoạn 01/2023 - 03/2023 có 55 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu gồm 35 bệnh nhân tại Trung tâm Hồi sức tích cực và 20 bệnh nhân tại Trung tâm Hô hấp.
- Caspofungin là kháng nấm được lựa chọn trong điều trị nấm *Candida* xâm lấn ở cả Trung tâm Hồi sức tích cực (4 trường hợp điều trị đích và 23 trường hợp điều trị kinh

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

nghiệm) và Trung tâm Hô hấp (1 trường hợp điều trị kinh nghiệm). Tất cả bệnh nhân đều được sử dụng với mức liều: liều nạp 70mg, liều duy trì 50mg/ngày.

- Voriconazol là kháng nấm được lựa chọn trong phác đồ điều trị kinh nghiệm điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn ở cả Trung tâm Hồi sức tích cực (ở 8 trường hợp) và Trung tâm Hô hấp (ở 19 trường hợp). Tất cả bệnh nhân đều được sử dụng ở mức liều: liều nạp 6mg/kg mỗi 12 giờ (trong 24 giờ đầu), liều duy trì 4mg/kg mỗi 12 giờ sau liều thứ 3.
- Sau can thiệp Dược lâm sàng tại lúc duyệt phiếu yêu cầu sử dụng kháng nấm, tỷ lệ bệnh nhân sử dụng kháng nấm đúng với khuyến cáo của bệnh viện theo các chỉ tiêu lần lượt là 100% (chỉ định và lựa chọn thuốc kháng nấm); 98,2% (về liều dùng) và 92,7% (về cách dùng). Tỷ lệ chấp thuận can thiệp Dược lâm sàng là 83,3% (liều dùng) và 55,6% (cách dùng).
- Theo dõi can thiệp trong quá trình điều trị cho thấy 100% bệnh nhân được sử dụng kháng nấm phù hợp về chỉ định, lựa chọn thuốc, cách dùng; 98,2% phù hợp về liều dùng. Tỷ lệ chấp thuận can thiệp Dược lâm sàng là 100%.

Kiến nghị

- Tiếp tục theo dõi, đánh giá tiêu thụ các thuốc kháng nấm cần ưu tiên quản lý, đặc biệt là micafungin trong giai đoạn tiếp theo.
- Nghiên cứu đánh giá việc lựa chọn các dạng amphotericin B (phức hợp lipid và dạng quy ước) trong điều trị nhiễm nấm xâm lấn tại Bệnh viện.

DI&ADR

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chandrasekar, P. H., Alangaden, G., and Manavathu, E. (2000), "Aspergillus: an increasing problem in tertiary care hospitals?", *Clin Infect Dis*, 30(6), pp. 984-985.
2. Jack, D. Sobel (2000), "Practice Guidelines for the Treatment of Fungal Infections", *Clinical Infections Diseases*, 30(4), p. 652.
3. Ramos, A., et al. (2015), "Antifungal stewardship in a tertiary hospital", *Rev Iberoam Micol*, 32(4), pp. 209-213.
4. Valerio, M., et al. (2014), "Evaluation of antifungal use in a tertiary care institution: antifungal stewardship urgently needed", *J Antimicrob Chemother*, 69(7), pp. 1993-1999.
5. Duong, Tra My N., et al. (2020), "Drug-Resistant Aspergillus flavus Is Highly Prevalent in the Environment of Vietnam: A New Challenge for the Management of Aspergillosis?", 6(4), p. 296.
6. Duong, T. N., et al. (2021), "Azole-resistant Aspergillus fumigatus is highly prevalent in the environment of Vietnam, with marked variability by land use type", *Environ Microbiol*, 23(12), pp. 7632-7642.
7. Phạm Hồng Nhung (2023), Ứng dụng một số phương pháp chẩn đoán vi sinh trên lâm sàng và tình hình vi sinh tại Trung tâm Hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch Mai 6 tháng cuối năm 2022 và đầu năm 2023. *Chương trình báo cáo khoa học,* Trung tâm Hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch Mai, ngày 09/05/2023.
8. Bộ Y tế (2020), "Quyết định 5631/QĐ-BYT Về việc Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện".
9. Bùi Thị Thu Uyên (2018), "Phân tích tình hình sử dụng thuốc kháng nấm tại khoa hồi sức tích cực bệnh viện Bạch Mai, Khóa luận Dược sĩ, Đại học Dược Hà Nội".
10. Bùi Tiến Sơn (2020), "Phân tích tình hình sử dụng thuốc kháng nấm tại Trung tâm hô hấp bệnh viện Bạch Mai, Khóa luận Dược sĩ, Đại học Dược Hà Nội".
11. Bệnh viện Bạch Mai (2022), "Hướng dẫn sử dụng một số thuốc trong chương trình quản lý kháng sinh tại bệnh viện (Ban hành theo 369/BVBM-DUOC ngày 18 tháng 02 năm 2022)".
12. Bộ Y tế (2021), "Quyết định 3429/qđ-byt ngày 14/7/2021 về ban hành "hướng dẫn chẩn đoán và điều trị nhiễm nấm xâm lấn"".
13. Bienvenu, A. L., et al. (2022), "Impact of COVID-19 pandemic on antifungal consumption: a multicenter retrospective analysis", *Crit Care*, 26(1), p. 384.
14. Nguyễn Nhị Hà (2017), "Tình hình nhiễm nấm xâm nhập và mức độ đề kháng thuốc kháng nấm của các chủng nấm phân lập được tại Bệnh viện Bạch Mai từ 2013 - 2017, Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.".
15. Dimopoulos, George (2013), "How to select an antifungal agent in critically ill patient", *Journal of Critical Care* 28(5), pp. 717-727.
16. Ramana, K V and et, al. (2013), "Invasive Fungal Infections: A Comprehensive Review", *American Journal of Infectious Diseases and Microbiology*, 1(4), pp. 64-69.
17. Vandewoude, K. H., et al. (2006), "Clinical relevance of Aspergillus isolation from respiratory tract samples in critically ill patients", *Crit Care*, 10(1), p. R31.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

18. Blot, Stijn I, et al. (2012), "A Clinical Algorithm to Diagnose Invasive Pulmonary Aspergillosis in Critically Ill Patients", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 186(1), pp. 56-64.
19. Leon, Cristobal and et, al. (2006), "A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization", *Critical Care Medicine*, 34(3), pp. 730-737.
20. Ostrosky-Zeichner, L and et, al. (2007), "Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting", *European journal of clinical microbiology and infectious diseases*, 26, pp. 271-276.
21. Infectious Diseases Society of America (2016), "Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of American".
22. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (2012), "ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients", *Clinical Microbiology and Infection*, 18(7), pp. 19-37.
23. Infectious Diseases Society of America (2016), "Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America", *Clinical Infections Diseases*, 63(4).
24. Cordonnier, C. and et, al. (2014), "Antifungal pre-emptive strategy for high-risk neutropenic patients: why the story is still ongoing", *Clinical Microbiology and Infection*, 20(6), pp. 27-35.
25. Cordonnier, C. and et, al. (2009), "Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial", *Clinical Infections Diseases*, 48(8), pp. 1042-1051.
26. Castagnola, Elio and et, al. (2012), "Empirical versus pre-emptive antifungal therapy for persistent febrile neutropenia", *Haematologica*, 97(1).
27. Pound, MW (2011), "Overview of treatment options for invasive fungal infections", *Medical Myology*, 49(6), pp. 561-580.
28. Paramythiotou, Elisabeth (2014), "Invasive Fungal Infections in the ICU: How to Approach, How to Treat ", *Molecules*, 19, pp. 1085-1119.
29. Hollenbach, Eike (2008), "Invasive candidiasis in the ICU: evidence based and on the edge of evidence", *Mycoses*, 51(2), pp. 25-45.
30. Zilberberg, MD and et, al. (2009), "Fungal Infections in the ICU".
31. Natesan, S. K. and Chandrasekar, P. H. (2016), "Isavuconazole for the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: current evidence, safety, efficacy, and clinical recommendations", *Infect Drug Resist*, 9, pp. 291-300.
32. Michael, A.Pfaller (2006), "Invasive Fungal Pathogens: Current Epidemiological Trends", *Clinical Infections Diseases*, 43(1), pp. 3-14.
33. Muñoz Patricia, Valerio Maricela, et al., (2015), "Antifungal stewardship in daily practice and health economic implications", *Mycoses, 58*, pp. 14-25.
34. Nivoix Yasmine, Launoy Anne, et al., (2012), "Adherence to recommendations for the use of antifungal agents in a tertiary care hospital", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 67(10)*, pp. 2506-2513.
35. Sutepvarnon Apisada, Apisarnthanarak Anucha, et al., (2008), "Inappropriate use of antifungal medications in a tertiary care center in Thailand: a prospective study", *Infection Control Hospital Epidemiology*, 29(4), pp. 370-373.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

36. Bộ Y tế (2016), "Quyết định 772/QĐ-BYT về việc ban hành tài liệu "Hướng dẫn sử dụng kháng sinh trong bệnh viện"".
37. Natsch, Stephanie (2005), "Collecting, Converting, and Making Sense of Hospital Antimicrobial Consumption Data", in Gould, Ian M. and van der Meer, Jos W. M., Editors, *Antibiotic Policies: Theory and Practice*, Springer US, Boston, MA, pp. 67-74.
38. Pharmaceutical Society of Australia (2020), "Guidelines for pharmacists performing clinical interventions", pp. 122-146.
39. Bosma L., Jansman F. G., et al, (2008), "Evaluation of pharmacist clinical interventions in a Dutch hospital setting", *Pharm World Sci*, 30, pp. 31-38.
40. Mas-Morey P., Ballesteros-Fernandez A., et al., (2018), "Impact of clinical pharmacist intervention on antimicrobial use in small 164-bed hospital", *Eur J Hosp Pharm*, 25(e1), pp. e46-e51.
41. Wickens H. J., Farrell S., et al, (2013), "The increasing role of pharmacists in antimicrobial stewardship in English hospitals", *J Antimicrob Chemother*, 68(11), pp. 2675-2681.
42. Salman B., Al-Hashar A., et al., (2021), "Clinical and Cost Implications of Clinical Pharmacist Interventions on Antimicrobial Use at Sultan Qaboos University Hospital in Oman", *Int J Infect Dis*, 109, pp. 137-141.
43. Schumock G. T., Butler M. G., et al., (2003), "Evidence of the economic benefit of clinical pharmacy services: 1996-2000", *Pharmacotherapy*, 23(1), pp. 113-132.
44. Hart, Emily, et al. (2019), "A systematic review of the impact of antifungal stewardship interventions in the United States", *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 18(1), p. 24.
45. Micallef, C., et al. (2017), "An investigation of antifungal stewardship programmes in England", *J Med Microbiol*, 66(11), pp. 1581-1589.
46. O'Grady, Naomi P, et al. (2008), "Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America", *Critical care medicine*, 36(4), pp. 1330-1349.
47. De Pauw, Ben, et al. (2008), "Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group", *Clinical infectious diseases*, 46(12), pp. 1813-1821.
48. Malhotra, Pankaj, et al. (2014), "Empirical amphotericin B therapy on day 4 or day 8 of febrile neutropenia", *Mycoses*, 57(2), pp. 110-115.
49. Winston, Drew J, et al. (2000), "A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer", *The American journal of medicine*, 108(4), pp. 282-289.
50. Blot, Stijn I, et al. (2012), "A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients", *American journal of respiratory and critical care medicine*, 186(1), pp. 56-64.
51. Patterson, Thomas F, et al. (2016), "Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America", *Clinical infectious diseases*, 63(4), pp. e1-e60.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

52. Cockcroft, Donald W and Gault, M Henry (1976), "Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine", *Nephron*, 16(1), pp. 31-41.
53. Bộ Y tế ed. (2015), *Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí hồi sức tích cực*, NXB Y học, 185-193.
54. Patterson, Thomas F., et al. (2016), "Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America", *Clinical Infectious Diseases*, 63(4), pp. e1-e60.
55. Pappas, Peter G., et al. (2015), "Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America", *Clinical Infectious Diseases*, 62(4), pp. e1-e50.
56. Mulet Bayona, J. V., et al. (2021), "Impact of the SARS-CoV-2 Pandemic in Candidaemia, Invasive Aspergillosis and Antifungal Consumption in a Tertiary Hospital", *J Fungi (Basel)*, 7(6).
57. Bộ Y tế (2018), Ban hành danh mục và tỷ lệ, điều kiện thanh toán đối với thuốc hóa dược, sinh phẩm, thuốc phóng xạ và chất đánh dấu thuộc phạm vi được hưởng của người tham gia bảo hiểm y tế, Editor^Editors.
58. Bộ Y tế (2022), "Ban hành danh mục và tỷ lệ, điều kiện thanh toán đối với thuốc hóa dược, sinh phẩm, thuốc phóng xạ và chất đánh dấu thuộc phạm vi được hưởng của người tham gia bảo hiểm y tế".
59. Cornely, O. A., et al. (2012), "ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients", *Clin Microbiol Infect*, 18 Suppl 7, pp. 19-37.
60. Sasso, M., et al. (2017), "Changes in the distribution of colonising and infecting Candida spp. isolates, antifungal drug consumption and susceptibility in a French intensive care unit: A 10-year study", *Mycoses*, 60(12), pp. 770-780.
61. Fondevilla, E., et al. (2016), "Consumption of systemic antifungal agents among acute care hospitals in Catalonia (Spain), 2008-2013", *Expert Rev Anti Infect Ther*, 14(1), pp. 137-144.
62. Hoenigl, M., et al. (2022), "The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries", *Lancet Microbe*, 3(7), pp. e543-e552.
63. Đỗ Duy Cường (2022), *Báo cáo chùm ca bệnh nhiễm nấm đen mucormycosis*, accessed, from http://benhnhietdoi.vn/Uploads/files/VanBan/25_11_2022%20%C4%90DC.pdf .
64. Cornely, O. A., et al. (2019), "Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium", *Lancet Infect Dis*, 19(12), pp. e405-e421.
65. Maertens, Johan A, et al. (2018), "European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(12), pp. 3221-3230.
66. Teh, B. W., et al. (2021), "Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2021", *Intern Med J*, 51 Suppl 7, pp. 67-88.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

67. Wingard, John R. (2004), "Empirical Antifungal Therapy in Treating Febrile Neutropenic Patients", *Clinical Infectious Diseases*, 39(Supplement_1), pp. S38-S43.
68. Morrell, M., Fraser, V. J., and Kollef, M. H. (2005), "Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality", *Antimicrob Agents Chemother*, 49(9), pp. 3640-3645.
69. Kollef, M., et al. (2012), "Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control", *Clin Infect Dis*, 54(12), pp. 1739-1746.
70. Zhang, M. K., et al. (2022), "Appropriate empirical antifungal therapy is associated with a reduced mortality rate in intensive care unit patients with invasive fungal infection: A real-world retrospective study based on the MIMIC-IV database", *Front Med (Lausanne)*, 9, p. 952611.
71. Kanj, S. S., et al. (2022), "Survival Outcome of Empirical Antifungal Therapy and the Value of Early Initiation: A Review of the Last Decade", *J Fungi (Basel)*, 8(11).
72. Badiee, P. and Hashemizadeh, Z. (2014), "Opportunistic invasive fungal infections: diagnosis & clinical management", *Indian J Med Res*, 139(2), pp. 195-204.
73. Zupanić-Krmek, D. and Nemet, D. (2004), "[Systemic fungal infections in immunocompromised patients]", *Acta Med Croatica*, 58(4), pp. 251-261.
74. Thomas-Rüddel, D. O., et al. (2022), "Risk Factors for Invasive Candida Infection in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-analysis", *Chest*, 161(2), pp. 345-355.
75. Vázquez, José Antonio, et al. (2016), The Changing Epidemiology of Invasive Aspergillosis in the Non-Traditional Host: Risk Factors and Outcomes.
76. Calandra, Thierry, et al. (2016), "Diagnosis and management of invasive candidiasis in the ICU: an updated approach to an old enemy", *Critical Care*, 20(1), p. 125.
77. Cục quản lý dược *Tờ thông tin sản phẩm Cancidas*, accessed, from https://drugbank.vn/thuoc/Cancidas&VN-20568-17.
78. Spriet, I., et al. (2011), "Pharmacokinetics of caspofungin in a critically ill patient with liver cirrhosis", *Eur J Clin Pharmacol*, 67(7), pp. 753-755.
79. van der Elst, K. C., et al. (2017), "Low Caspofungin Exposure in Patients in Intensive Care Units", *Antimicrob Agents Chemother*, 61(2).
80. Gustot, T., et al. (2018), "Caspofungin dosage adjustments are not required for patients with Child-Pugh B or C cirrhosis", *J Antimicrob Chemother*, 73(9), pp. 2493-2496.
81. Cục quản lý dược *Tờ thông tin sản phẩm Voriole IV*, accessed, from https://drugbank.vn/thuoc/Voriole-IV&VN-21912-19.
82. Micromedex *Drug information*, accessed, from https://www.micromedexsolutions.com.
83. Alvarez-Lerma, F., et al. (2008), "Impact of intravenous administration of voriconazole in critically ill patients with impaired renal function", *J Chemother*, 20(1), pp. 93-100.
84. Lilly, C. M., et al. (2013), "Evaluation of intravenous voriconazole in patients with compromised renal function", *BMC Infect Dis*, 13, p. 14.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

85. Kiser, T. H., et al. (2015), "Evaluation of sulfobutylether-β-cyclodextrin (SBECD) accumulation and voriconazole pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy", *Crit Care*, 19(1), p. 32.
86. Bộ Y tế (2021), "Quyết định số 5948/QĐ-BYT về việc ban hành danh mục tương tác thuốc chống chỉ định trong thực hành lâm sàng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh".
87. Kara, E., et al. (2021), "Implementation of Pharmacist-Driven Antifungal Stewardship Program in a Tertiary Care Hospital", *Antimicrob Agents Chemother*, 65(9), p. e0062921.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC