

BỘ Y TẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI



VƯƠNG THẢO NGÂN

**PHÂN TÍCH ĐẶC ĐIỂM VI SINH, LÂM
SÀNG VÀ PHÁC ĐỒ KHÁNG SINH ĐIỀU
TRỊ NHIỄM KHUẨN DO *KLEBSIELLA
PNEUMONIAE* KHÁNG CARBAPENEM
TẠI TRUNG TÂM HỒI SỨC TÍCH CỰC,
BỆNH VIỆN BẠCH MAI**

KHOÁ LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ

HÀ NỘI – 2024

BỘ Y TẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

VƯƠNG THẢO NGÂN

MÃ SINH VIÊN: 1901491

PHÂN TÍCH ĐẶC ĐIỂM VI SINH, LÂM SÀNG VÀ PHÁC ĐỒ KHÁNG SINH ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN DO *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* KHÁNG CARBAPENEM TẠI TRUNG TÂM HỒI SỨC TÍCH CỰC, BỆNH VIỆN BẠCH MAI

KHOÁ LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ

Người hướng dẫn:

1. PGS. TS. Nguyễn Hoàng Anh
2. PGS. TS. Đỗ Ngọc Sơn

Nơi thực hiện:

1. Trung tâm Hồi sức tích cực,
Bệnh viện Bạch Mai
2. Trung tâm DI & ADR Quốc gia

HÀ NỘI – 2024

LỜI CẢM ƠN

Đầu tiên, tôi xin được bày tỏ lòng kính trọng và sự biết ơn sâu sắc đến **PGS. TS. Nguyễn Hoàng Anh** – Giám đốc Trung tâm DI & ADR Quốc gia, Phó trưởng khoa Dược, Bệnh viện Bạch Mai, người thầy đã trực tiếp hướng dẫn tôi thực hiện khóa luận tốt nghiệp này. Thầy đã dành nhiều thời gian chỉ bảo tận tình và động viên tôi trong quá trình thực hiện đề tài.

Tôi xin chân thành cảm ơn **PGS. TS. Đỗ Ngọc Sơn** – Giám đốc Trung tâm Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai và **PGS. TS. Vũ Đình Hòa** – Phó Giám đốc Trung tâm DI & ADR Quốc gia, những người thầy đã hướng dẫn tôi tận tình và cho tôi những lời khuyên quý báu trong quá trình thực hiện khóa luận.

Tôi xin được gửi lời cảm ơn chân thành đến **DS. Nguyễn Thị Cúc** và **DS. Hoàng Hải Linh**, Nghiên cứu viên tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia, những người chị đã hướng dẫn, chỉ bảo và động viên tôi trong quá trình thực hiện đề tài.

Tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn đến **TS. BS. Phạm Hồng Nhung**, Phó trưởng khoa Vi sinh, Bệnh viện Bạch Mai cùng **BSNT Hồi sức cấp cứu Nguyễn Minh Đức**, **ThS. DS. Nguyễn Thị Thu Hà** và **DS. Nguyễn Đăng Minh Vương**, Dược sĩ lâm sàng, Khoa Dược đã giúp đỡ tôi rất nhiều trong quá trình thực hiện nghiên cứu.

Tôi xin gửi lời cảm ơn đến em **Lê Thị Tuyết**, bạn **Nguyễn Phương Thảo**, bạn **Bùi Thị Phương Thảo** đã giúp đỡ tôi rất nhiều trong quá trình thực hiện khóa luận.

Tôi xin được gửi lời cảm ơn đến toàn thể các bác sĩ, điều dưỡng tại Trung tâm Hồi sức tích cực và các anh chị Dược sĩ lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai đã giúp đỡ và tạo điều kiện cho tôi trong quá trình thực hiện nghiên cứu.

Tôi xin gửi lời cảm ơn đến Ban giám hiệu và các thầy cô Trường Đại học Dược Hà Nội đã dạy dỗ tôi trong quá trình học tập tại trường và tạo điều kiện cho tôi được thực hiện khóa luận tốt nghiệp này.

Cuối cùng, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc nhất đến gia đình và bạn bè của tôi, những người đã luôn đồng hành, động viên và giúp đỡ tôi vượt qua các khó khăn trong công việc và cuộc sống.

Tôi xin chân thành cảm ơn!

Hà Nội, ngày 31 tháng 05 năm 2024

SINH VIÊN

Vương Thảo Ngân

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ VIẾT TẮT

DANH MỤC CÁC BẢNG

DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ, ĐỒ THỊ

ĐẶT VẤN ĐỀ.....1

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN3

1.1. Nhiễm khuẩn do *Klebsiella pneumoniae*3

1.1.1. Đặc điểm vi sinh và khả năng gây bệnh3

1.1.2. Dịch tễ vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae* kháng carbapenem.....3

1.1.3. Cơ chế đề kháng carbapenem6

1.1.4. Yếu tố nguy cơ nhiễm khuẩn do *K. pneumoniae* kháng carbapenem8

1.2. Chiến lược quản lý các nhiễm trùng do *K. pneumoniae* kháng carbapenem.....9

1.2.1. Nguyên tắc quản lý và kiểm soát nhiễm khuẩn do *K. pneumoniae* kháng carbapenem9

1.2.2. Các kháng sinh quan trọng trong điều trị nhiễm khuẩn do *K. pneumoniae* kháng carbapenem9

1.2.3. Các phác đồ kháng sinh sử dụng trong điều trị nhiễm khuẩn do *Klebsiella pneumoniae* kháng carbapenem14

1.3. *K. pneumoniae* kháng carbapenem tại Bệnh viện Bạch Mai17

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....18

2.1. Đối tượng nghiên cứu18

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn.....18

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....18

2.2. Phương pháp nghiên cứu.....18

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu18

2.2.2. Quy trình thu thập dữ liệu.....18

2.3. Chỉ tiêu nghiên cứu19

2.4. Một số quy ước trong nghiên cứu20

2.5. Một số tiêu chí đánh giá.....21

2.6. Phương pháp xử lý số liệu.....22

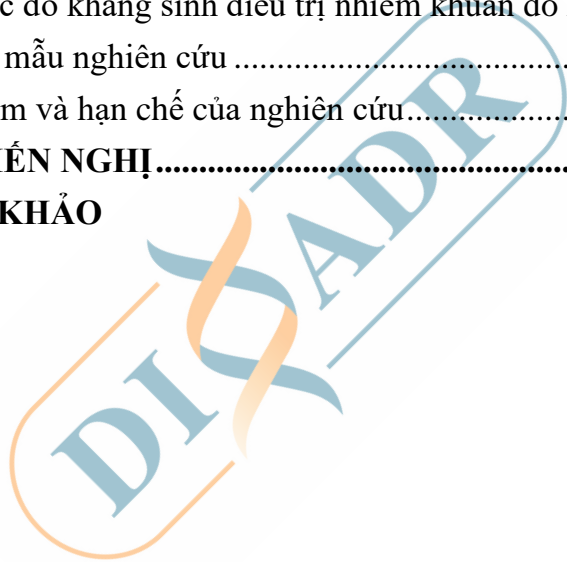
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU23

3.1. Đặc điểm lâm sàng, đặc điểm vi sinh của bệnh nhân nhiễm khuẩn do *K. pneumoniae* kháng carbapenem tại trung tâm HSTC, Bệnh viện Bạch Mai.23

3.1.1. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu23

3.1.2. Đặc điểm vi sinh của nhiễm khuẩn do *K. pneumoniae* kháng carbapenem trong mẫu nghiên cứu26

3.2. Đặc điểm phác đồ kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn do <i>K. pneumoniae</i> kháng carbapenem trong mẫu nghiên cứu	33
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN	38
4.1. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân nhiễm khuẩn do <i>K. pneumoniae</i> kháng carbapenem trong mẫu nghiên cứu.	38
4.2. Đặc điểm vi sinh của nhiễm khuẩn do <i>K. pneumoniae</i> kháng carbapenem trong mẫu nghiên cứu.	40
4.2.1. Đặc điểm về mức độ nhạy cảm với các kháng sinh của <i>K. pneumoniae</i> kháng carbapenem trong mẫu nghiên cứu.	40
4.2.2. Đặc điểm gen mã hóa carbapenemase của <i>K. pneumoniae</i> kháng carbapenem	42
4.2.3. Đặc điểm về phân bố MIC với các kháng sinh của <i>K. pneumoniae</i> kháng carbapenem trong mẫu nghiên cứu.....	42
4.3. Đặc điểm phác đồ kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn do <i>K. pneumoniae</i> kháng carbapenem trong mẫu nghiên cứu	45
4.4. Một số ưu điểm và hạn chế của nghiên cứu.....	46
KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ.....	48
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
CÁC PHỤ LỤC	



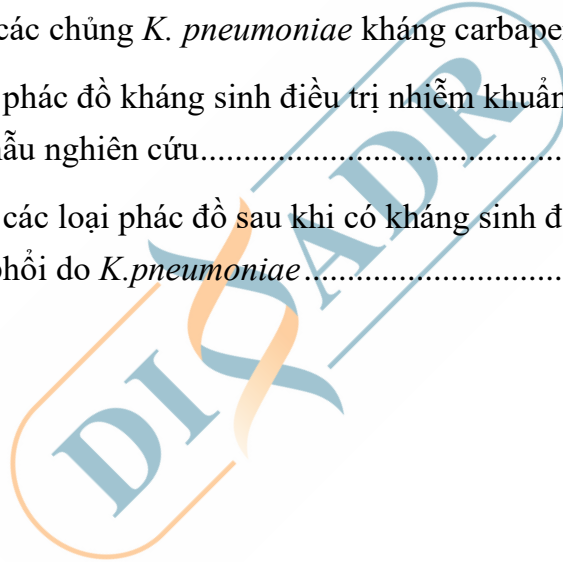
DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ VIẾT TẮT

APACHE II	Hệ thống bảng điểm đánh giá sinh lý bệnh cấp tính và sức khỏe mạn tính (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)
ARC	Tăng thanh thải thận (Augmented Renal Clearance)
AUC	Diện tích dưới đường cong (Area Under the Curve)
BN	Bệnh nhân
C3G/C4G	Cephalosporin thế hệ 3 và 4
CDC	Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh Hoa Kỳ (Centers for Disease Control and Prevention)
Cl_{cr}	Độ thanh thải creatinin
CLSI	Viện Chuẩn thức Lâm sàng và Xét nghiệm Hoa Kỳ (Clinical and Laboratory Standards Institute)
CRE	Carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i>
CRKP	Carbapenem-resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i>
EMA	Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu (European Medicines Agency)
ESCMID	Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm và Vi sinh lâm sàng Châu Âu (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases)
EUCAST	Ủy ban Châu Âu về thử độ nhạy cảm với kháng sinh (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)
FDA	Cơ quan quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (US Food and Drugs Administration)
GLASS	Hệ thống Giám sát Sử dụng và Đề kháng kháng sinh toàn cầu (Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System)
HSTC	Hội sức tích cực
IDSA	Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (Infectious Diseases Society of America)
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemase
LPS	Lipopolysaccharide

MBL	Metallo-beta-lactamase
MDR	Vi khuẩn đa kháng (Multidrug – resistant)
MIC	Nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum Inhibitory Concentration)
MUI	Triệu đơn vị
OMP	Protein màng ngoài (Outer Membrane Protein)
PBP	Protein gắn penicillin (Penicillin-binding protein)
PDR	Vi khuẩn toàn kháng (Pandrug – resistant)
PK/PD	Dược động học/Dược lực học (Pharmacokinetics/Pharmacodynamics)
SEIMC	Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm và Vi sinh Lâm sàng Tây Ban Nha (Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology)
SOFA	Thang điểm đánh giá suy chức năng cơ quan tiến triển (Sequential Organ Failure Assessment)
WHO	Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization)
XDR	Vi khuẩn kháng mở rộng (Extensively drug – resistant)

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Phân loại enzym carbapenemase theo Ambler.....	6
Bảng 1.2. Phác đồ kháng sinh đề xuất điều trị nhiễm khuẩn do CRKP theo Rodriguez-Bano và cộng sự	16
Bảng 3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu	24
Bảng 3.2. Đặc điểm nhiễm khuẩn do <i>K. pneumoniae</i> kháng carbapenem.....	26
Bảng 3.3. Tỷ lệ các loại bệnh phẩm phân lập ra vi khuẩn <i>K. pneumoniae</i>	26
Bảng 3.4. Phân loại vi khuẩn <i>K. pneumoniae</i> theo mức độ kháng thuốc.....	27
Bảng 3.5. Sự thay đổi độ nhạy cảm với các kháng sinh của các chủng <i>K. pneumoniae</i> kháng carbapenem phân lập từ bệnh phẩm hô hấp.....	29
Bảng 3.6. Tỷ lệ các loại gen mã hóa cho carbapenemase xác định bằng phương pháp Multiplex PCR của các chủng <i>K. pneumoniae</i> kháng carbapenem.....	31
Bảng 3.7. Đặc điểm phác đồ kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn do <i>K. pneumoniae</i> kháng carbapenem trong mẫu nghiên cứu.....	33
Bảng 3.8. Đặc điểm các loại phác đồ sau khi có kháng sinh đồ của bệnh phẩm hô hấp trong điều trị viêm phổi do <i>K.pneumoniae</i>	35



DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ, ĐỒ THỊ

Hình 1.1. Phân bố dịch tễ của các chủng <i>K. pneumoniae</i> đề kháng carbapenem trên thế giới	4
Hình 1.2. Tỷ lệ <i>K. pneumoniae</i> kháng carbapenem tại khu vực Đông Nam Á.....	5
Hình 1.3. Phác đồ điều trị nhiễm khuẩn do CRKP theo đề xuất của Petrosillo	15
Hình 1.4. Phác đồ điều trị nhiễm khuẩn do CRKP theo đề xuất của Russo.....	17
Hình 2.1. Quy trình lựa chọn và thu thập thông tin bệnh nhân.....	19
Hình 3.1. Sơ đồ lựa chọn mẫu nghiên cứu	23
Hình 3.2. Mức độ nhạy cảm với các kháng sinh của các chủng <i>K. pneumoniae</i> kháng carbapenem phân lập được trong mẫu nghiên cứu.....	28
Hình 3.3. Mức độ nhạy cảm với các kháng sinh của <i>K. pneumoniae</i> kháng carbapenem phân lập được từ các loại bệnh phẩm khác nhau.....	29
Hình 3.4. Mức độ nhạy cảm của các chủng <i>K. pneumoniae</i> kháng carbapenem và colistin, kháng carbapenem và amikacin.....	30
Hình 3.5. Phân bố giá trị nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) với các kháng sinh imipenem, meropenem, amikacin và colistin của <i>K. pneumoniae</i>	32
Hình 3.6. Tỷ lệ các loại kháng sinh được sử dụng trong phác đồ kinh nghiệm và phác đồ sau khi có kết quả kháng sinh đồ.....	35
Hình 3.7. Thời gian sử dụng phác đồ phối hợp 2 kháng sinh trong số các kháng sinh carbapenem, aminoglycosid, colistin và fosfomycin	37

ĐẶT VẤN ĐỀ

Klebsiella pneumoniae kháng carbapenem (CRKP) là một trong những căn nguyên phổ biến gây nhiễm trùng bệnh viện, gần đây đã trở thành mối đe dọa lớn đối với hệ thống chăm sóc sức khỏe toàn cầu trong kỷ nguyên kháng kháng sinh. Theo công bố của Hệ thống giám sát sử dụng và đề kháng kháng sinh của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO GLASS) năm 2021 [115], tỷ lệ mắc CRKP trên toàn thế giới đã lên tới 12,34%. Đồng thời, tỷ lệ tử vong được ghi nhận ở mức cao, dao động từ 30 – 60% [62], [112]. Tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao cùng với tình hình dịch tễ ngày càng phức tạp đã đặt ra câu hỏi lớn về một chiến lược quản lý nhiễm trùng phù hợp. Năm 2020, Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (IDSA) đã lần đầu tiên ban hành hướng dẫn điều trị nhiễm khuẩn do các vi khuẩn Gram âm đa kháng, trong đó có CRKP [101]. Cho tới hiện tại, nhiều hiệp hội lớn về vi sinh và bệnh truyền nhiễm trên thế giới cũng đã ban hành hướng dẫn điều trị nhiễm khuẩn gây ra bởi vi khuẩn này. Do đó, nhiễm khuẩn do CRKP đã trở thành vấn đề nóng và là mối quan tâm lớn trong điều trị đối với các nhà lâm sàng trên toàn cầu.

Bệnh viện Bạch Mai là bệnh viện đa khoa hạng đặc biệt, tuyến cuối lớn nhất khu vực phía bắc, là đơn vị điều trị nhiều bệnh nhân có bệnh cảnh lâm sàng phức tạp và nhiễm khuẩn nặng. Trung tâm Hồi sức tích cực (HSTC) là đơn vị thường xuyên phải tiếp nhận các ca bệnh nặng với tiên lượng tử vong cao, đây cũng là nơi có tỷ lệ phân lập ra các vi khuẩn đa kháng cao nhất toàn viện, trong đó có CRKP. Kết quả tổng kết từ các nghiên cứu trong vòng 5 năm trở lại đây đã ghi nhận tốc độ *K. pneumoniae* đề kháng carbapenem gia tăng một cách đáng báo động [6], [8]. Kết quả từ nghiên cứu của Trần Nhật Minh năm 2019 cho thấy có gần 30% các chủng *K. pneumoniae* phân lập được tại trung tâm HSTC còn nhạy cảm với kháng sinh carbapenem, tuy nhiên đến năm 2023 chỉ có khoảng 10% số chủng duy trì được độ nhạy cảm. Trong bối cảnh tình hình đề kháng kháng sinh ngày càng phức tạp và tỷ lệ tử vong cao, việc tổng kết thường xuyên về đặc điểm vi sinh, lâm sàng và phác đồ điều trị đóng một vai trò quan trọng để đưa ra một góc nhìn tổng quan và góp phần xây dựng chiến lược điều trị tối ưu cho người bệnh. Trên cơ sở đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu: **“Phân tích đặc điểm vi sinh, lâm sàng và phác đồ kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn do *Klebsiella pneumoniae* kháng carbapenem tại Trung tâm Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai”** với 2 mục tiêu:

1. Phân tích đặc điểm lâm sàng, đặc điểm vi sinh của bệnh nhân nhiễm khuẩn do *K. pneumoniae* kháng carbapenem tại Trung tâm Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai.
2. Phân tích đặc điểm phác đồ kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn do *K. pneumoniae* kháng carbapenem tại Trung tâm Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai.

Kết quả của nghiên cứu hy vọng sẽ phản ánh được tình hình đề kháng kháng sinh của vi khuẩn *K. pneumoniae* kháng carbapenem và phác đồ điều trị nhiễm khuẩn do vi

khuẩn này tại Trung tâm HSTC. Từ đó, chúng tôi hy vọng sẽ đề xuất được một số biện pháp nhằm cải thiện tình trạng kháng kháng sinh và nâng cao hiệu quả điều trị cho người bệnh.



KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Kết luận

Qua phân tích về đặc điểm lâm sàng, đặc điểm vi sinh và đặc điểm phác đồ kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn do *Klebsiella pneumoniae* kháng carbapenem tại trung tâm HSTC, Bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi rút ra được một số kết luận sau:

1. Bệnh nhân trong nghiên cứu chủ yếu là người cao tuổi (trung vị 68 tuổi), nam giới chiếm đa số (66,5%). Hầu hết bệnh nhân đều có tình trạng phức tạp, chức năng thận kém (Clcr có trung vị là 34,2 ml/phút), thực hiện nhiều can thiệp xâm lấn (thở máy, lọc máu liên tục, lọc máu ngắt quãng) và thời gian điều trị kéo dài. Bệnh nhân mắc nhiều loại nhiễm khuẩn, trong đó chủ yếu là viêm phổi. Tỷ lệ bệnh nhân nặng/xin về và tử vong khá cao với 31,9%.

Nhìn chung các chủng CRKP kháng rất nhiều kháng sinh, tỷ lệ nhạy cảm với các kháng sinh dự trữ chỉ ở mức trung bình – thấp. Colistin là kháng sinh có tỷ lệ nhạy cảm cao nhất với 63,8%, với các kháng sinh khác chỉ có dưới 40% chủng vi khuẩn còn nhạy cảm. Phân bố giá trị MIC của các kháng sinh imipenem, meropenem, amikacin và colistin dịch chuyển về các giá trị lớn, gây khó khăn cho việc lựa chọn kháng sinh và tối ưu liệu theo PK/PD. Kiểu gen kháng thuốc phức tạp, trong đó chủ yếu là các chủng mang gen NDM-1, OXA-48 hoặc mang đồng thời cả 2 gen này.

2. Phác đồ dựa trên carbapenem và phác đồ dựa trên colistin là hai phác đồ được sử dụng nhiều nhất, với tỷ lệ lần lượt là 44,4% và 48,9% ở phác đồ kinh nghiệm, 20,8% và 69,7% ở phác đồ sau khi có kết quả kháng sinh đồ. Tỷ lệ sử dụng các kháng sinh dự trữ như aminoglycosid, ceftazidim/avibactam và fosfomycin cao hơn sau khi có kết quả vi sinh. Carbapenem và colistin là hai kháng sinh thường được phối hợp với nhau và sử dụng dài ngày để điều trị nhiễm khuẩn do CRKP.

Kiến nghị

Dựa trên những kết quả của nghiên cứu, chúng tôi xin đề xuất một số kiến nghị sau:

1. Xây dựng chiến lược quản lý nhiễm khuẩn do CRKP tại Trung tâm HSTC, Bệnh viện Bạch Mai. Cần phân tầng vai trò của các kháng sinh quan trọng trong điều trị và cá thể hóa điều trị trên từng bệnh nhân dựa trên kết quả kháng sinh đồ, MIC và kiểu gen kháng thuốc.

2. Triển khai thêm các nghiên cứu liên quan để tìm ra các phác đồ kháng sinh phù hợp nhất trên từng cá thể người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Triệu Hoàng Anh (2024), *Phân tích khả năng đạt đích của các chế độ liều kháng sinh Cefazidim/Avibactam thông qua mô phỏng dược động học/dược lực học*, Luận văn Thạc sĩ Dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.
2. Nguyễn Hoàng Anh, Đỗ Khánh Linh và các cộng sự (2021), "Áp dụng chế độ liều cao amikacin trong điều trị nhiễm khuẩn nặng tại Khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu", *Tạp chí Nghiên cứu Dược và Thông tin thuốc*, 12, pp. 178-184.
3. Nguyễn Hoàng Anh (2022), *Phân tích dược động học quần thể và mô phỏng PK/PD của amikacin ở bệnh nhân nặng điều trị tại khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai*, Luận văn Thạc sĩ Dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.
4. Nguyễn Bá Cường, Nguyễn Hoàng Anh và các cộng sự (2017), "Hiệu quả của hai chế độ liều sử dụng colistin truyền tĩnh mạch trong điều trị viêm phổi liên quan thở máy", *Tạp Chí Y Học Việt Nam*, 459, pp. 94-97.
5. Tô Hoàng Dương, Nguyễn Thế Anh và các cộng sự (2024), "Phân tích đặc điểm vi sinh và phác đồ điều trị nhiễm khuẩn do *K. pneumoniae* tại khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Hữu Nghị", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 537, pp. 238-243.
6. Trần Nhật Minh (2019), *Phân tích đặc điểm lâm sàng, vi sinh và phác đồ điều trị nhiễm khuẩn do Klebsiella pneumoniae tại Khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai*, Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ, Trường Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.
7. Thân Thị Dung Nhi, Phạm Hồng Nhung (2022), "Phân bố của các chủng *Klebsiella pneumoniae* theo giá trị nồng độ ức chế tối thiểu của amikacin", *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 160, pp.
8. Phạm Hồng Nhung (2023) *Tình hình vi sinh tại trung tâm Hồi sức tích cực, bệnh viện Bạch Mai năm 2023*, Hà Nội, pp.
9. Nguyễn Đức Quỳnh (2020), *Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhiễm khuẩn bệnh viện do Klebsiella pneumoniae và kết quả điều trị tại khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai năm 2019-2020*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
10. Nguyễn Thị Tuyền (2017), *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, Hà Nội.
11. Bùi Thanh Thuyết (2021), "Tỷ lệ kháng colistin của vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae* đa kháng và kháng carbapenem phân lập tại Bệnh viện Trung ương

Quân đội 108 từ tháng 01/2020 đến tháng 09/2020", *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, pp.

12. Nguyễn Ngọc Triển (2020), *Phân tích đặc điểm lâm sàng, vi sinh và sử dụng kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn huyết do Klebsiella pneumoniae và Escherichia coli tại viện huyết học - truyền máu trung ương*, Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ, Trường Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.

TIẾNG ANH

13. Abdelsalam M. F. A., Abdalla M. S., et al. (2018), "Prospective, comparative clinical study between high-dose colistin monotherapy and colistin-meropenem combination therapy for treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*", *J Glob Antimicrob Resist*, 15, pp. 127-135.
14. Ambler R. P. (1980), "The structure of beta-lactamases", *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 289(1036), pp. 321-31.
15. Antunes N. T., Lamoureaux T. L., et al. (2014), "Class D β -lactamases: are they all carbapenemases?", *Antimicrob Agents Chemother*, 58(4), pp. 2119-25.
16. Ariano R. E., Nyhlén A., et al. (2005), "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in febrile neutropenic patients with bacteremia", *Ann Pharmacother*, 39(1), pp. 32-8.
17. Aurilio C., Sansone P., et al. (2022), "Mechanisms of Action of Carbapenem Resistance", *Antibiotics (Basel)*, 11(3), pp.
18. Bassetti M., Righi E., et al. (2018), "Multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: challenges for treatment, prevention and infection control", *Expert Rev Anti Infect Ther*, 16(10), pp. 749-761.
19. Bennett John E. Dolin Raphael, et al. (2019), *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 9th Edition, Elsevier pp.
20. Boyd S. E., Livermore D. M., et al. (2020), "Metallo- β -Lactamases: Structure, Function, Epidemiology, Treatment Options, and the Development Pipeline", *Antimicrob Agents Chemother*, 64(10), pp.
21. Cassini A., Högberg L. D., et al. (2019), "Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis", *Lancet Infect Dis*, 19(1), pp. 56-66.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2019), *Carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE)*.
23. Clancy C. J., Hao B., et al. (2014), "Doripenem, gentamicin, and colistin, alone and in combinations, against gentamicin-susceptible, KPC-producing *Klebsiella*

- pneumoniae* strains with various ompK36 genotypes", *Antimicrob Agents Chemother*, 58(6), pp. 3521-5.
24. Clinical and Laboratory Standards Institute (2022), "Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing", *CLSI Approved Standard M100*, pp.
 25. Clinical and Laboratory Standards Institute (2023), "Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing", *CLSI Approved Standard M100*, pp.
 26. Cockcroft D. W., Gault M. H. (1976), "Prediction of creatinine clearance from serum creatinine", *Nephron*, 16(1), pp. 31-41.
 27. Crass R. L., Pai M. P. (2019), "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of β -Lactamase Inhibitors", *Pharmacotherapy*, 39(2), pp. 182-195.
 28. Charlson M. E., Carrozzino D., et al. (2022), "Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties", *Psychother Psychosom*, 91(1), pp. 8-35.
 29. Chen L., Mathema B., et al. (2014), "Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: molecular and genetic decoding", *Trends Microbiol*, 22(12), pp. 686-96.
 30. Chou D. T., Achan P., et al. (2012), "The World Health Organization '5 moments of hand hygiene': the scientific foundation", *J Bone Joint Surg Br*, 94(4), pp. 441-5.
 31. Daikos G. L., Tsaousi S., et al. (2014), "Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems", *Antimicrob Agents Chemother*, 58(4), pp. 2322-8.
 32. Daikos G. L., Markogiannakis A. (2011), "Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems?", *Clin Microbiol Infect*, 17(8), pp. 1135-41.
 33. Dalfino L., Puntillo F., et al. (2012), "High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study", *Clin Infect Dis*, 54(12), pp. 1720-6.
 34. Das S., Zhou D., et al. (2020), "Selecting the dosage of ceftazidime-avibactam in the perfect storm of nosocomial pneumonia", *Eur J Clin Pharmacol*, 76(3), pp. 349-361.
 35. De Oliveira D. M. P., Forde B. M., et al. (2020), "Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens", *Clin Microbiol Rev*, 33(3), pp.
 36. De Winter S., Wauters J., et al. (2018), "Higher versus standard amikacin single dose in emergency department patients with severe sepsis and septic shock: a randomised controlled trial", *Int J Antimicrob Agents*, 51(4), pp. 562-570.

37. Doi Y., Paterson D. L. (2015), "Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*", *Semin Respir Crit Care Med*, 36(1), pp. 74-84.
38. Durante-Mangoni E., Andini R., et al. (2019), "Management of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections", *Clin Microbiol Infect*, 25(8), pp. 943-950.
39. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (2023), *Clinical breakpoints*.
40. Gálvez R., Luengo C., et al. (2011), "Higher than recommended amikacin loading doses achieve pharmacokinetic targets without associated toxicity", *Int J Antimicrob Agents*, 38(2), pp. 146-51.
41. Gao L., Lv Y., et al. (2020), "Analysis of the Drug Resistance of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* in the China Antimicrobial Resistance Surveillance Trial Program, 2007-2018", *Microb Drug Resist*, 26(8), pp. 944-950.
42. Garonzik S. M., Li J., et al. (2011), "Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients", *Antimicrob Agents Chemother*, 55(7), pp. 3284-94.
43. Gonzalez-Ferrer S., Peñaloza H. F., et al. (2021), "Finding Order in the Chaos: Outstanding Questions in *Klebsiella pneumoniae* Pathogenesis", *Infect Immun*, 89(4), pp.
44. Gonzalez-Padilla M., Torre-Cisneros J., et al. (2015), "Gentamicin therapy for sepsis due to carbapenem-resistant and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*", *J Antimicrob Chemother*, 70(3), pp. 905-13.
45. Giacobbe D. R., Roberts J. A., et al. (2022), "Treatment of ventilator-associated pneumonia due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria with novel agents: a contemporary, multidisciplinary ESGCIP perspective", *Expert Rev Anti Infect Ther*, 20(7), pp. 963-979.
46. Hashemian S. M. R., Farhadi Z., et al. (2019), "Fosfomycin: the characteristics, activity, and use in critical care", *Ther Clin Risk Manag*, 15, pp. 525-530.
47. Hirsch E. B., Tam V. H. (2010), "Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection", *J Antimicrob Chemother*, 65(6), pp. 1119-25.
48. Hsu L. Y., Apisarnthanarak A., et al. (2017), "Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* and *Enterobacteriaceae* in South and Southeast Asia", *Clin Microbiol Rev*, 30(1), pp. 1-22.

49. Hussein K., Sprecher H., et al. (2009), "Carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolates: risk factors, molecular characteristics, and susceptibility patterns", *Infect Control Hosp Epidemiol*, 30(7), pp. 666-71.
50. Isler B., Aslan A. T., et al. (2022), "Treatment strategies for OXA-48-like and NDM producing *Klebsiella pneumoniae* infections", *Expert Rev Anti Infect Ther*, 20(11), pp. 1389-1400.
51. Jean S. S., Lee W. S., et al. (2015), "Carbapenemase-producing Gram-negative bacteria: current epidemics, antimicrobial susceptibility and treatment options", *Future Microbiol*, 10(3), pp. 407-25.
52. Kanchanasurakit S., Santimaleeworagun W., et al. (2020), "Fosfomycin Dosing Regimens based on Monte Carlo Simulation for Treated Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infection", *Infect Chemother*, 52(4), pp. 516-529.
53. Knaus W. A., Draper E. A., et al. (1985), "APACHE II: a severity of disease classification system", *Crit Care Med*, 13(10), pp. 818-29.
54. Kuti J. L., Dandekar P. K., et al. (2003), "Use of Monte Carlo simulation to design an optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem", *J Clin Pharmacol*, 43(10), pp. 1116-23.
55. Lee C. R., Lee J. H., et al. (2016), "Global Dissemination of Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Genetic Context, Treatment Options, and Detection Methods", *Front Microbiol*, 7, pp. 895.
56. Li J., Lovern M., et al. (2020), "Considerations in the Selection of Renal Dosage Adjustments for Patients with Serious Infections and Lessons Learned from the Development of Ceftazidime-Avibactam", *Antimicrob Agents Chemother*, 64(4), pp.
57. Li J., Lovern M., et al. (2019), "Ceftazidime-Avibactam Population Pharmacokinetic Modeling and Pharmacodynamic Target Attainment Across Adult Indications and Patient Subgroups", *Clin Transl Sci*, 12(2), pp. 151-163.
58. Lin X. C., Li C. L., et al. (2024), "The Global and Regional Prevalence of Hospital-Acquired Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis", *Open Forum Infect Dis*, 11(2), pp. ofad649.
59. Liu P., Li X., et al. (2018), "Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Meta-Analysis", *Microb Drug Resist*, 24(2), pp. 190-198.
60. Logan L. K., Weinstein R. A. (2017), "The Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: The Impact and Evolution of a Global Menace", *J Infect Dis*, 215(suppl_1), pp. S28-s36.

61. Lou T., Du X., et al. (2022), "Risk factors for infection and mortality caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: A large multicentre case-control and cohort study", *J Infect*, 84(5), pp. 637-647.
62. Ma J., Song X., et al. (2023), "Global spread of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: Epidemiological features, resistance mechanisms, detection and therapy", *Microbiol Res*, 266, pp. 127249.
63. Magiorakos A. P., Srinivasan A., et al. (2012), "Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance", *Clin Microbiol Infect*, 18(3), pp. 268-81.
64. Malchione M. D., Torres L. M., et al. (2019), "Carbapenem and colistin resistance in *Enterobacteriaceae* in Southeast Asia: Review and mapping of emerging and overlapping challenges", *Int J Antimicrob Agents*, 54(4), pp. 381-399.
65. Michalopoulos A., Vartzili S., et al. (2010), "Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation", *Clin Microbiol Infect*, 16(2), pp. 184-6.
66. Mojica M. F., Rossi M. A., et al. (2022), "The urgent need for metallo- β -lactamase inhibitors: an unattended global threat", *Lancet Infect Dis*, 22(1), pp. e28-e34.
67. Morrill H. J., Pogue J. M., et al. (2015), "Treatment Options for Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections", *Open Forum Infect Dis*, 2(2), pp. ofv050.
68. Nation R. L., Garonzik S. M., et al. (2016), "Updated US and European Dose Recommendations for Intravenous Colistin: How Do They Perform?", *Clin Infect Dis*, 62(5), pp. 552-558.
69. Navon-Venezia S., Kondratyeva K., et al. (2017), "*Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance", *FEMS Microbiol Rev*, 41(3), pp. 252-275.
70. Ni W., Han Y., et al. (2016), "Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Medicine (Baltimore)*, 95(11), pp. e3126.
71. Nichols W. W., Newell P., et al. (2018), "Avibactam Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Targets", *Antimicrob Agents Chemother*, 62(6), pp.
72. Partridge S. R. (2015), "Resistance mechanisms in *Enterobacteriaceae*", *Pathology*, 47(3), pp. 276-84.

73. Paterson D. L. (2006), "Resistance in gram-negative bacteria: *Enterobacteriaceae*", *Am J Infect Control*, 34(5 Suppl 1), pp. S20-8; discussion S64-73.
74. Paul M., Daikos G. L., et al. (2018), "Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial", *Lancet Infect Dis*, 18(4), pp. 391-400.
75. Paul M., Carrara E., et al. (2022), "European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)", *Clin Microbiol Infect*, 28(4), pp. 521-547.
76. Peri A. M., Doi Y., et al. (2019), "Antimicrobial treatment challenges in the era of carbapenem resistance", *Diagn Microbiol Infect Dis*, 94(4), pp. 413-425.
77. Petrosillo N., Taglietti F., et al. (2019), "Treatment Options for Colistin Resistant *Klebsiella pneumoniae*: Present and Future", *J Clin Med*, 8(7), pp.
78. Petrosillo N., Giannella M., et al. (2013), "Treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: the state of the art", *Expert Rev Anti Infect Ther*, 11(2), pp. 159-77.
79. Pintado V., Ruiz-Garbajosa P., et al. (2023), "Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) on the diagnosis and antimicrobial treatment of infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria", *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*, 41(6), pp. 360-370.
80. Piperaki E. T., Syrogiannopoulos G. A., et al. (2017), "*Klebsiella pneumoniae*: Virulence, Biofilm and Antimicrobial Resistance", *Pediatr Infect Dis J*, 36(10), pp. 1002-1005.
81. Plachouras D., Karvanen M., et al. (2009), "Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria", *Antimicrob Agents Chemother*, 53(8), pp. 3430-6.
82. Podschun R., Ullmann U. (1998), "*Klebsiella spp.* as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors", *Clin Microbiol Rev*, 11(4), pp. 589-603.
83. Pontikis K., Karaiskos I., et al. (2014), "Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria", *Int J Antimicrob Agents*, 43(1), pp. 52-9.

84. Póvoa P., Moniz P., et al. (2021), "Optimizing Antimicrobial Drug Dosing in Critically Ill Patients", *Microorganisms*, 9(7), pp.
85. Qureshi Z. A., Paterson D. L., et al. (2012), "Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens", *Antimicrob Agents Chemother*, 56(4), pp. 2108-13.
86. Roberts J. A., Kirkpatrick C. M., et al. (2009), "Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution", *J Antimicrob Chemother*, 64(1), pp. 142-50.
87. Rodríguez-Baño J., Gutiérrez-Gutiérrez B., et al. (2018), "Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*", *Clin Microbiol Rev*, 31(2), pp.
88. Roger C., Nucci B., et al. (2016), "Impact of 30 mg/kg amikacin and 8 mg/kg gentamicin on serum concentrations in critically ill patients with severe sepsis", *J Antimicrob Chemother*, 71(1), pp. 208-12.
89. Ruiz Ramos J., Salavert Lletí M. (2019), "Fosfomycin in infections caused by multidrug-resistant Gram-negative pathogens", *Rev Esp Quimioter*, 32 Suppl 1(Suppl 1), pp. 45-54.
90. Russo A., Fusco P., et al. (2023), "New advances in management and treatment of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*", *Expert Rev Anti Infect Ther*, 21(1), pp. 41-55.
91. Sartelli M., Catena F., et al. (2015), "The Challenge of Antimicrobial Resistance in Managing Intra-Abdominal Infections", *Surg Infect (Larchmt)*, 16(3), pp. 213-20.
92. Sartelli M., Catena F., et al. (2014), "Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW Study", *World J Emerg Surg*, 9, pp. 37.
93. Shi Y., Hu J., et al. (2021), "Ceftazidime-Avibactam-Based Versus Tigecycline-Based Regimen for the Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*-Induced Pneumonia in Critically Ill Patients", *Infect Dis Ther*, 10(4), pp. 2721-2734.
94. Shields R. K., Potoski B. A., et al. (2016), "Clinical Outcomes, Drug Toxicity, and Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Among Patients Treated for Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections", *Clin Infect Dis*, 63(12), pp. 1615-1618.

95. Shields R. K., Nguyen M. H., et al. (2017), "Ceftazidime-Avibactam Is Superior to Other Treatment Regimens against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia", *Antimicrob Agents Chemother*, 61(8), pp.
96. Soriano A., Montravers P., et al. (2023), "The Use and Effectiveness of Ceftazidime-Avibactam in Real-World Clinical Practice: EZTEAM Study", *Infect Dis Ther*, 12(3), pp. 891-917.
97. Souli M., Karaiskos I., et al. (2017), "Double-carbapenem combination as salvage therapy for untreatable infections by KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 36(7), pp. 1305-1315.
98. Sy C. L., Chen P. Y., et al. (2022), "Recommendations and guidelines for the treatment of infections due to multidrug resistant organisms", *J Microbiol Immunol Infect*, 55(3), pp. 359-386.
99. Syue L. S., Chen Y. H., et al. (2016), "New drugs for the treatment of complicated intra-abdominal infections in the era of increasing antimicrobial resistance", *Int J Antimicrob Agents*, 47(4), pp. 250-8.
100. Tacconelli E., Cataldo M. A., et al. (2014), "ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients", *Clin Microbiol Infect*, 20 Suppl 1, pp. 1-55.
101. Tamma P. D., Aitken S. L., et al. (2021), "Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing *Enterobacterales* (ESBL-E), Carbapenem-Resistant *Enterobacterales* (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*)", *Clin Infect Dis*, 72(7), pp. e169-e183.
102. Tamma P. D., Aitken S. L., et al. (2023), "Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections", *Clin Infect Dis*, pp.
103. Temkin E., Torre-Cisneros J., et al. (2017), "Ceftazidime-Avibactam as Salvage Therapy for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Organisms", *Antimicrob Agents Chemother*, 61(2), pp.
104. Torres A., Zhong N., et al. (2018), "Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial", *Lancet Infect Dis*, 18(3), pp. 285-295.
105. Tsuji B. T., Pogue J. M., et al. (2019), "International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and

- Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP)", *Pharmacotherapy*, 39(1), pp. 10-39.
106. Tumbarello M., Viale P., et al. (2012), "Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy", *Clin Infect Dis*, 55(7), pp. 943-50.
 107. Tumbarello M., Treccarichi E. M., et al. (2015), "Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study", *J Antimicrob Chemother*, 70(7), pp. 2133-43.
 108. Tumbarello M., Raffaelli F., et al. (2021), "Ceftazidime-Avibactam Use for *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* Infections: A Retrospective Observational Multicenter Study", *Clin Infect Dis*, 73(9), pp. 1664-1676.
 109. Tumbarello M., Losito A. R., et al. (2018), "Optimizing therapy in carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections", *Curr Opin Infect Dis*, 31(6), pp. 566-577.
 110. Truong A. Q., Dao X. C., et al. (2022), "Optimizing Meropenem in Highly Resistant *Klebsiella pneumoniae* Environments: Population Pharmacokinetics and Dosing Simulations in Critically Ill Patients", *Antimicrob Agents Chemother*, 66(11), pp. e0032122.
 111. van Duin D., Doi Y. (2017), "The global epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*", *Virulence*, 8(4), pp. 460-469.
 112. Vardakas K. Z., Matthaiou D. K., et al. (2015), "Characteristics, risk factors and outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in the intensive care unit", *J Infect*, 70(6), pp. 592-9.
 113. Vincent J. L., Moreno R., et al. (1996), "The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine", *Intensive Care Med*, 22(7), pp. 707-10.
 114. Vu T. V. D., Choisy M., et al. (2021), "Antimicrobial susceptibility testing results from 13 hospitals in Viet Nam: VINARES 2016-2017", *Antimicrob Resist Infect Control*, 10(1), pp. 78.
 115. World Health Organization (WHO) (2021), *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report*.

116. Yaghoubi S., Zekiy A. O., et al. (2022), "Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 41(7), pp. 1003-1022.
117. Zanichelli V., Sharland M., et al. *The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book and prevention of antimicrobial resistance*, Bull World Health Organ. 2023 Apr 1;101(4):290-6. doi: 10.2471/BLT.22.288614. Epub 2023 Feb 10., pp.
118. Zarkotou O., Pournaras S., et al. (2011), "Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment", *Clin Microbiol Infect*, 17(12), pp. 1798-803.
119. Zha L., Pan L., et al. (2020), "Effectiveness and Safety of High Dose Tigecycline for the Treatment of Severe Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Adv Ther*, 37(3), pp. 1049-1064.
120. Zhang Z., Morgan C. E., et al. (2023), "Cryo-EM Structures of the *Klebsiella pneumoniae* AcrB Multidrug Efflux Pump", *mBio*, 14(3), pp. e0065923.
121. Zhu W. M., Yuan Z., et al. (2020), "Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection relative to two types of control patients: a systematic review and meta-analysis", *Antimicrob Resist Infect Control*, 9(1), pp. 23.

