



SỬ DỤNG TIGECYCLIN TRONG ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN Ổ BỤNG TRÊN BỆNH NHÂN NẶNG TIẾP CẬN DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

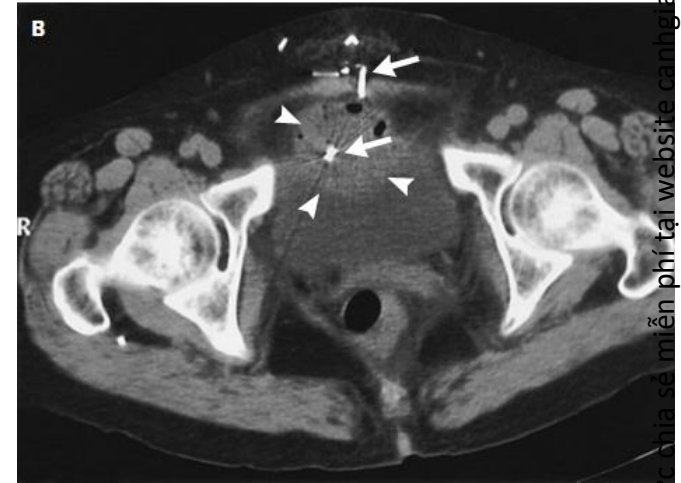
Nguyễn Hoàng Anh

- Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi ADR
- Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Dược Hà nội
- Đơn vị Dược lâm sàng-Thông tin thuốc, Khoa Dược, bệnh viện Bạch mai

Hội nghị Khoa học toàn quốc chuyên ngành Hội sức Cấp cứu & Chống độc,
Hạ long, tháng 4/2019

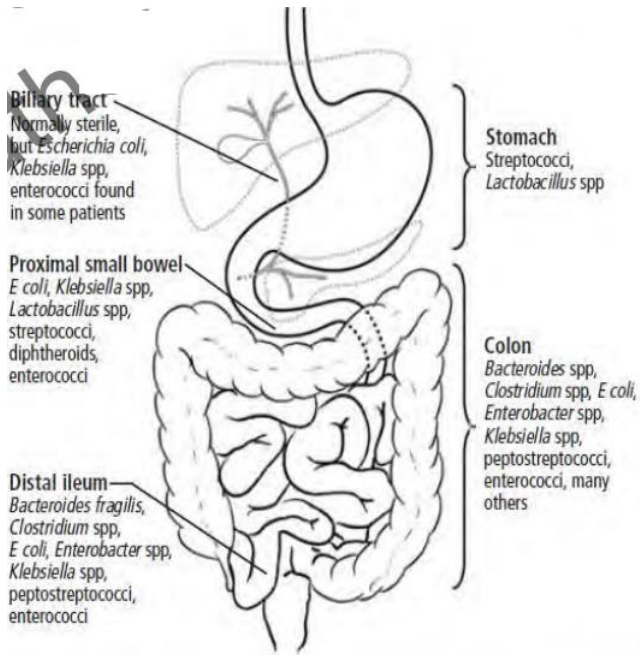
NHIỄM KHUẨN Ổ BỤNG BIẾN CHỨNG (cIAI)

- Hậu quả của nhiều bệnh lý ngoại khoa ổ bụng
- Bệnh cảnh đa dạng: viêm phúc mạc tiên phát, thứ phát, thì ba, viêm phúc mạc sau thẩm phân phúc mạc
- Tiên lượng phụ thuộc người bệnh, đề kháng vi sinh, khả năng kiểm soát nguồn lây nhiễm



NHIỄM KHUẨN Ổ BỤNG BIẾN CHỨNG (cIAI)

Vi khuẩn thường gặp



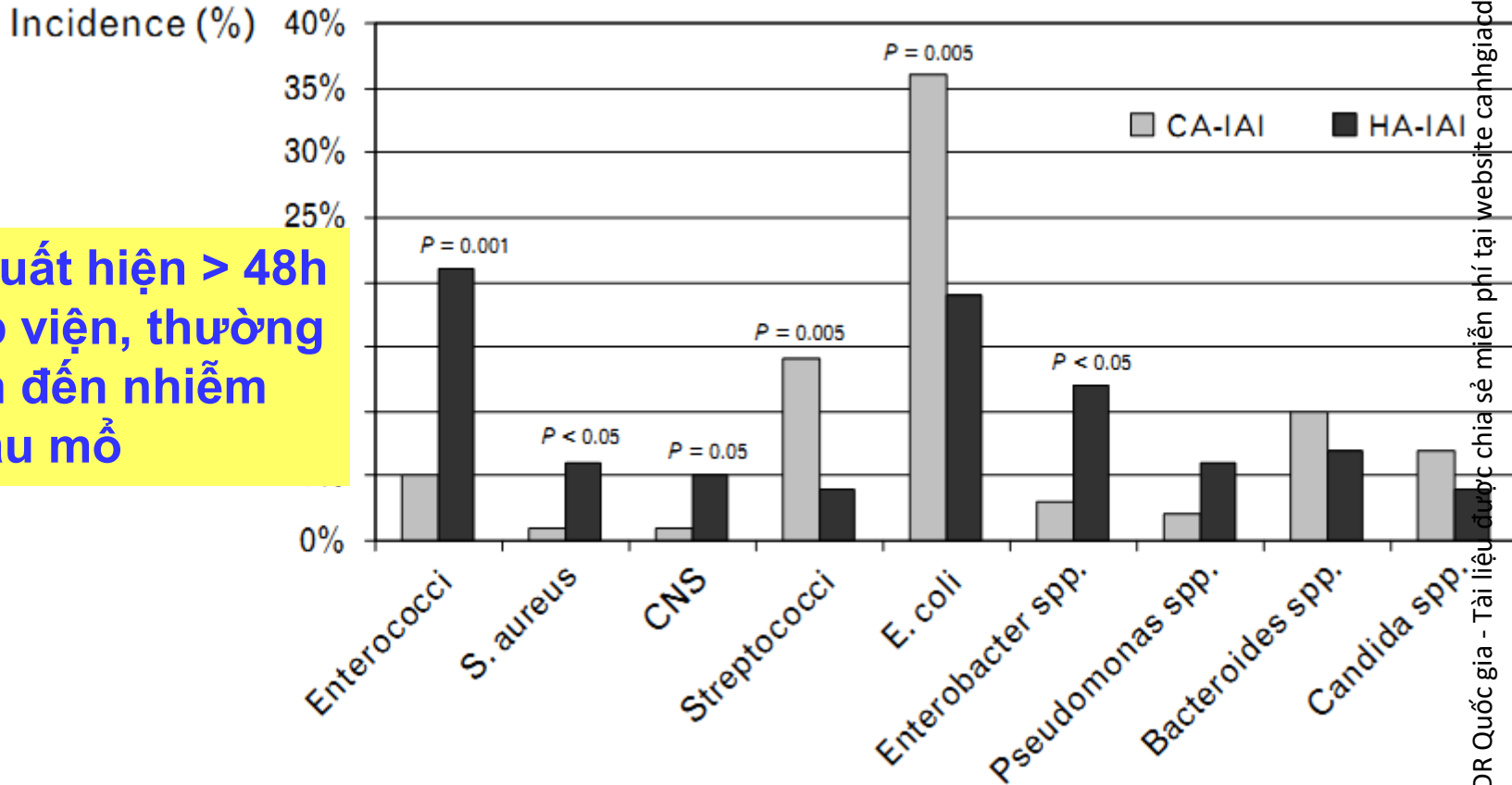
- Căn nguyên vi sinh: đa dạng, đa khuẩn, có nguồn gốc vi hệ ống tiêu hóa
- Vai trò của tắc ruột hoặc sử dụng kháng sinh trước đó

ORGANISM	PATIENTS (%)
Facultative and Aerobic Gram-Negative Bacilli	
<i>Escherichia coli</i>	71
<i>Klebsiella</i> spp.	14
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14
<i>Proteus mirabilis</i>	5
<i>Enterobacter</i> spp.	5
Anaerobic	
<i>Bacterioides fragilis</i>	35
Other <i>Bacterioides</i> spp.	71
<i>Clostridium</i> spp.	29
<i>Prevotella</i> spp.	12
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	17
<i>Fusobacterium</i> spp.	9
<i>Eubacterium</i> spp.	17
Gram-Positive Aerobic Cocci	
<i>Streptococcus</i> spp.	38
<i>Enterococcus faecalis</i>	12
<i>Enterococcus faecium</i>	3
<i>Enterococcus</i> spp.	8
<i>Staphylococcus aureus</i>	4

Modified from Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2010;50:133-164.

NHIỄM KHUẨN Ổ BỤNG BIẾN CHỨNG (cIAI)

Khác biệt về vi khuẩn: cộng đồng (CA) vs bệnh viện (HA)



HA-IAI: xuất hiện > 48h sau nhập viện, thường liên quan đến nhiễm khuẩn sau mổ

Căn nguyên vi khuẩn phân lập trong NK ổ bụng cộng đồng (*E. coli*, *Streptococcus*) vs bệnh viện (*Enterococcus*, *S. aureus*, *Enterobacter*)

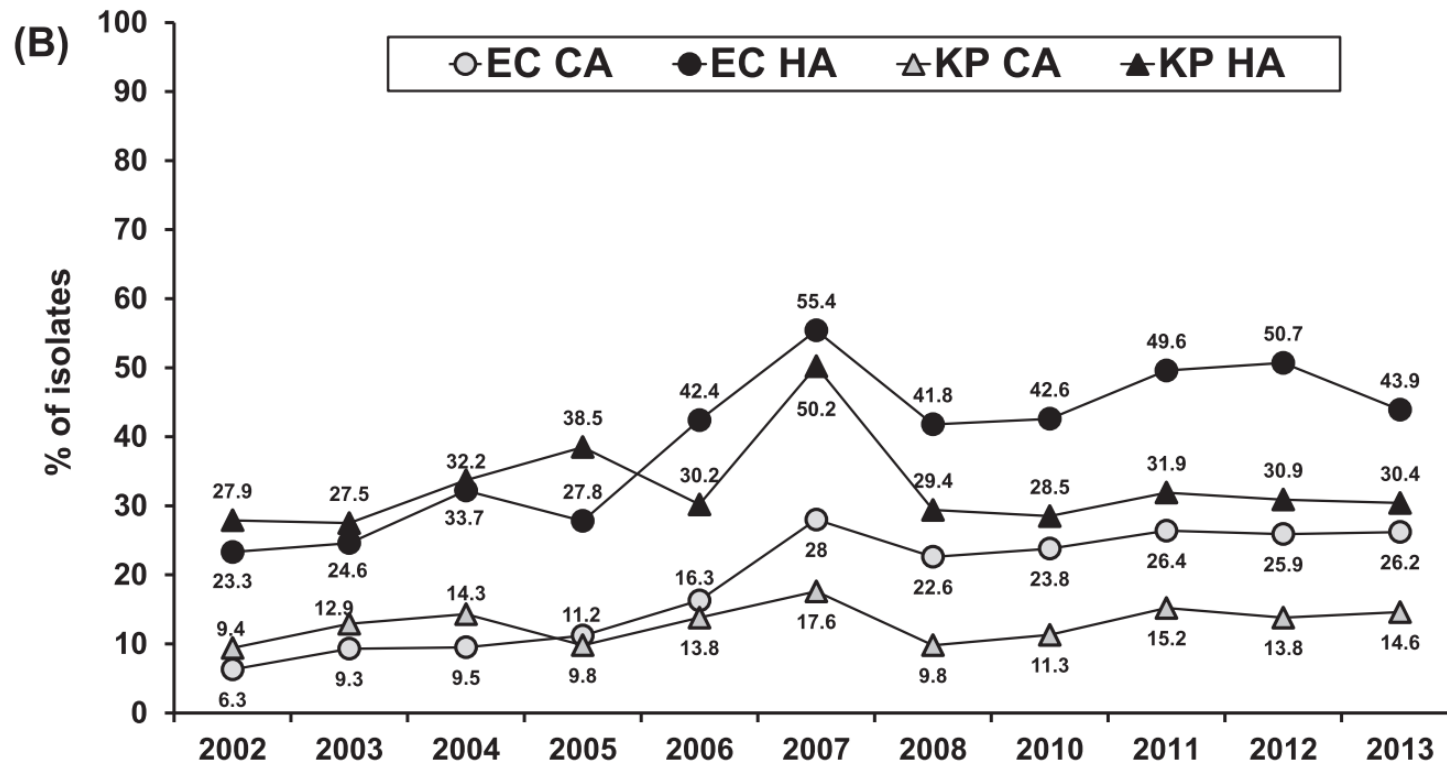
Roehrborn A et al. Clin. Infect. Dis 2001; 33: 1513-1519

Montravers P et al. J. Antimicrob. Chemother 2009; 63: 785-794

Swenson BR et al. Surg., Infect. 2009; 10: 29-39

NHIỄM KHUẨN Ổ BỤNG BIẾN CHỨNG (cIAI)

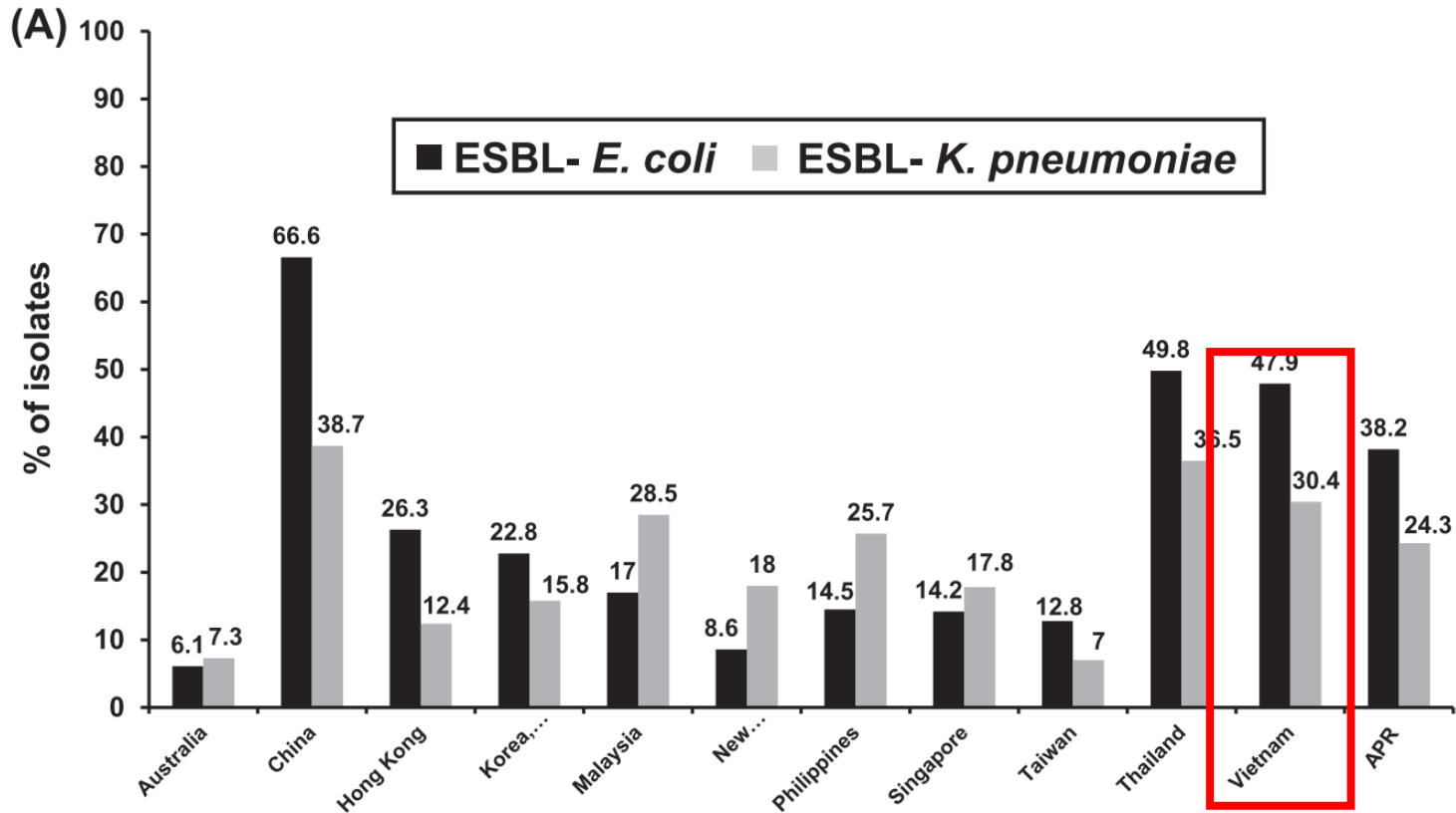
Khác biệt về vi khuẩn: cộng đồng (CA) vs bệnh viện (HA)



Sự khác biệt về tỷ lệ sinh ESBL của các chủng *E. coli* và *K. pneumoniae* phân lập từ NK ổ bụng cộng đồng và bệnh viện: nghiên cứu SMART

NHIỄM KHUẨN Ổ BỤNG BIẾN CHỨNG (cIAI)

Kháng thuốc: quan ngại đặc biệt với châu Á và Việt nam



Tần suất sinh ESBL của *E.coli* và *K. pneumoniae* phân lập từ IAI tại 11 nước châu Á: kết quả nghiên cứu SMART giai đoạn 2002-2013

NHIỄM KHUẨN Ổ BỤNG BIẾN CHỨNG (cIAI)

Kháng thuốc: quan ngại đặc biệt với châu Á và Việt nam

Species, carbapenemase-encoding allele variants (number)	Country						Vietnam	Total
	Australia	Japan	Malaysia	Philippines	Taiwan	Thailand		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=77)								
KPC-2				2	2		3	7
VIM-1					1			1
NDM-1	1		1	12		2	16	32
NDM-4							2	2
NDM-7				6				6
IMP-26	3			14				17
other IMP types (IMP-1,3,6,14)		7 ^a				1		8
OXA-48							5	5

- Kết quả từ nghiên cứu đa trung tâm trong chương trình SMART với sự tham gia của 4 bệnh viên: Bình dân, Bạch mai, Việt Đức và Chợ rẫy.
- Các chủng ***Enterobacteriaceae* sinh carbapenemase** mang gen bla_{NDM-1,4,5,7} chủ yếu phân lập từ NK ổ bụng ở Việt nam và Philippin; chủng mang gen bla_{OXA-48} chỉ phát hiện được các chủng phân lập được ở Việt nam

NHIỄM KHUẨN Ổ BỤNG BIẾN CHỨNG (cIAI)

Vai trò của phân tầng bệnh nhân: “core pathogen” concept

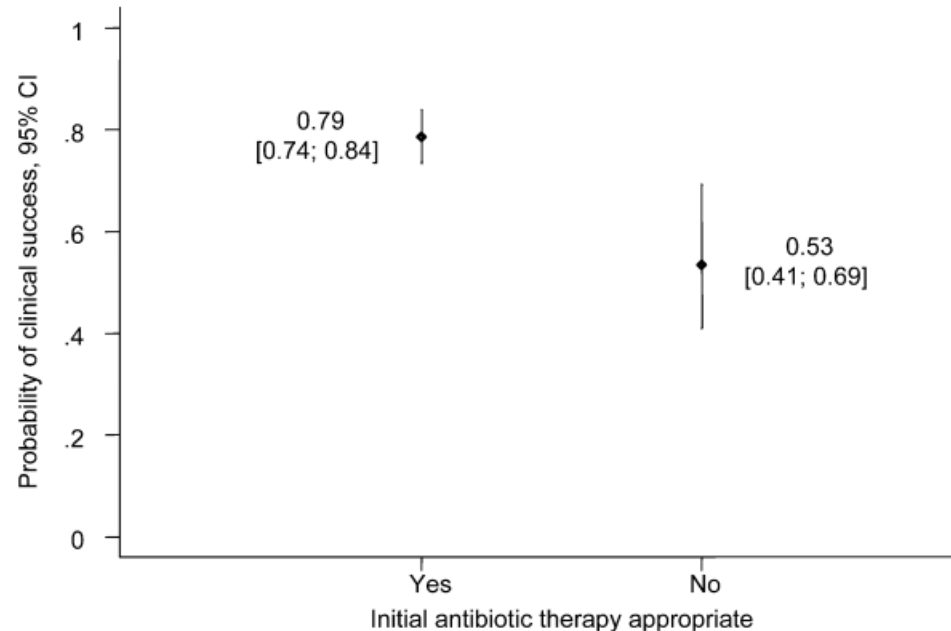
Infection	Classification	Diagnostic	
		features	Likely pathogens
Community acquired	Group 1	No previous antimicrobial use*	'Core' pathogens [†]
Community acquired	Group 2	Previous antimicrobial use*	'Core' pathogens [†] plus resistant Gram-negative bacilli, <i>Enterococcus</i> species, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and MRSA
Health care associated	Group 3	With/without previous antimicrobial use*	'Core' pathogens [†] plus resistant Gram-negative bacilli, <i>Enterococcus</i> species, <i>P aeruginosa</i> and MRSA

**Risk factors for antimicrobial-resistant pathogens include nosocomial infection and/or previous antimicrobial therapy in the past 90 days; †Core pathogens include Streptococcus species, Enterobacteriaceae (eg, Escherichia coli, Klebsiella species, Proteus species, Serratia marcescens) and anaerobes (eg, Bacteroides fragilis, non-fragilis Bacteroides species, Clostridium species, Fusobacterium species, Lactobacillus species, Peptostreptococcus species and Veillonella species). MRSA Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*

Vai trò của kháng sinh kinh nghiệm phù hợp trong cIAI

Kháng sinh kinh nghiệm không phù hợp

- Giảm hiệu quả lâm sàng: 53,4% vs 78,6%
- Là nguyên nhân chính gây đạt được hiệu quả vi sinh
- Kéo dài thời gian nằm viện: 19,8 vs 13,9 ngày
- Tăng tỷ lệ tử vong: 10,7% vs 4,8%
- Tăng chi phí điều trị: 10,418 vs 4,131 euro/đợt



Krobot K et al. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis 2004; 23: 682-687
Sturkenboom MC et al. Br. J. Clin. Pharmacol. 2005; 60: 438-443
Montravers P et al. Clin. Infect. Dis 1996; 23: 486-494

Lựa chọn kháng sinh kinh nghiệm trong cIAI dựa trên phổ tác dụng: vi khuẩn hiếu khí Gram âm, Gram dương và kỵ khí

	<i>Resist G +ve^a</i>	<i>G +ve</i>	<i>G -ve</i>	<i>Resist G -ve^b</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Intracellular pathogens</i>	<i>Anaerobes</i>
Glycylcycline (tigecycline)	Shaded	Shaded	Shaded	Shaded	White	Shaded	Shaded
Carbapenem (imipenem, meropenem)	White	Shaded	Shaded	Shaded	Shaded	White	Shaded
β -lactam/inhibitor (piperacillin-tazobactam)	White	Shaded	Shaded	White	Shaded	White	Shaded
3 rd gen cephalosporin (ceftazidime/cefepime)	White	Shaded	Shaded	White	Shaded	White	White
Fluoroquinolone (ciprofloxacin)	White	Shaded	Shaded	White	Shaded	Shaded	White

^aIncludes MRSA and GRE.

^bIncludes ESBL producing bacteria and *Acinetobacter* spp.

*Except *Proteus* spp., *Providentia* spp.

Trung tâm DI & ADR Quốc gia - Tài liệu được chia sẻ miễn phí tại website canhgiaccuoc.org.vn

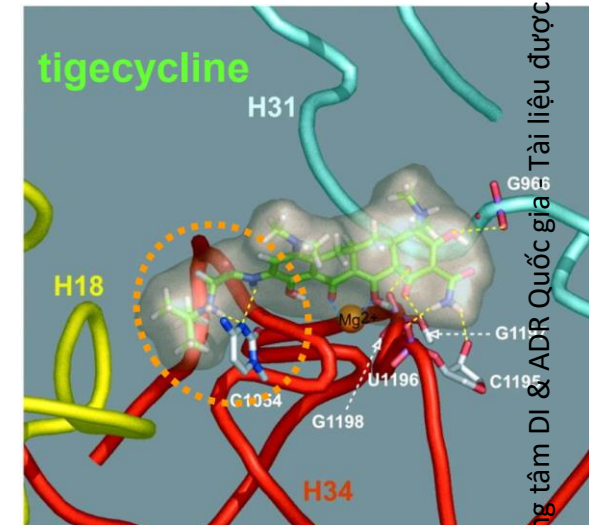
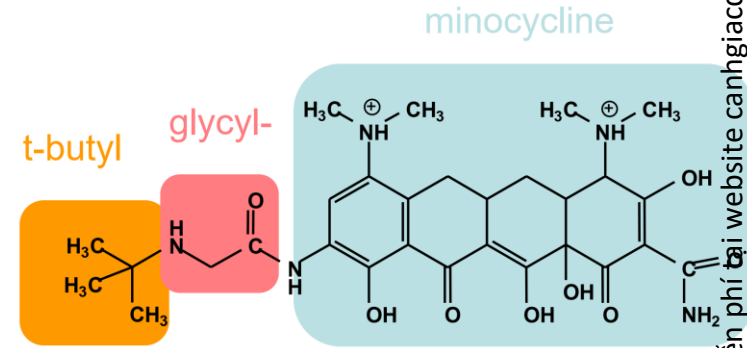
VAI TRÒ CỦA TIGECYCLIN TRONG ĐIỀU TRỊ cIAI

Phổ tác dụng rộng

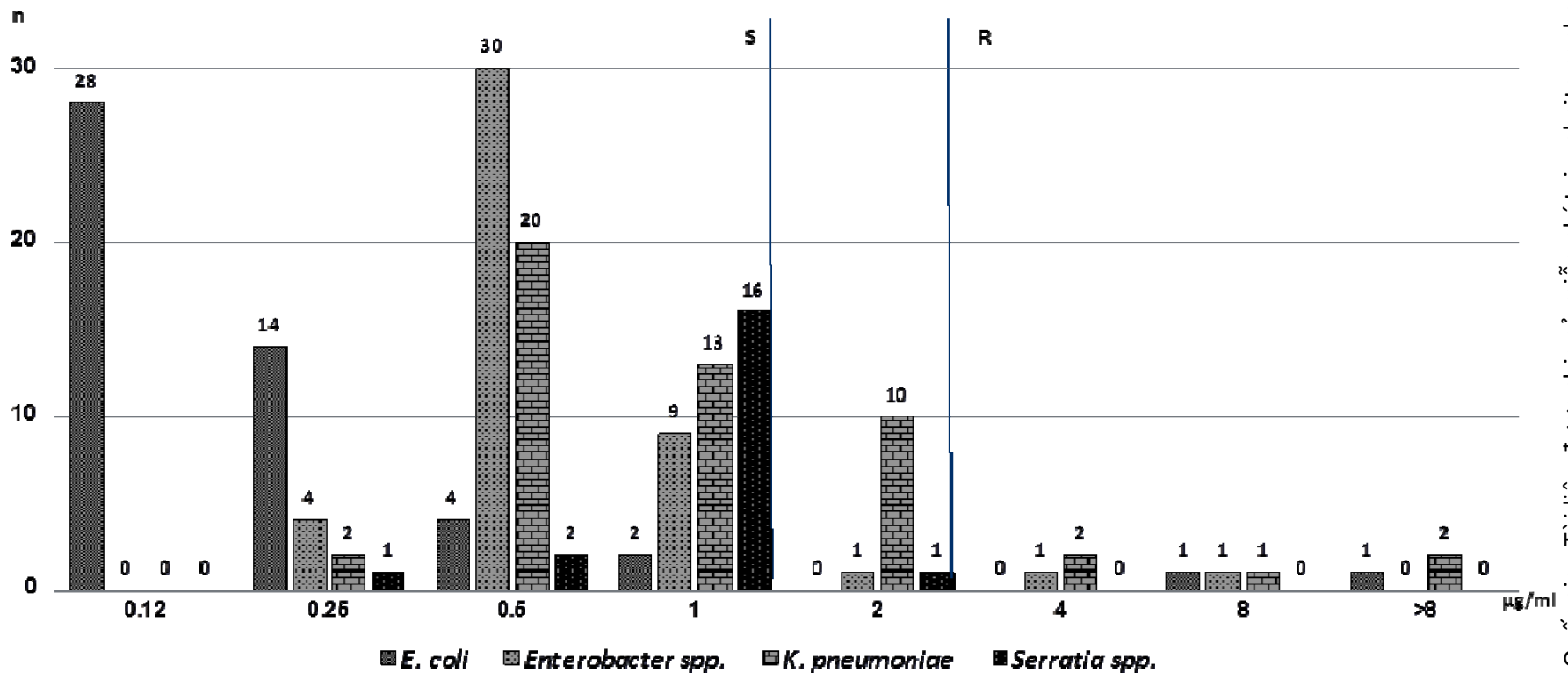
- **VK Gram âm** (cả MDR, XDR):
Acinetobacter, *Klebsiella*, *Enterobacter*, CRE
- **Cầu khuẩn Gram dương**: tụ cầu (cả MRSA), *Enterococcus* (cả VRE), phế cầu MDR
- **Kỵ khí**: tất cả các VK bao gồm *Bacteroides*, *Clostridium difficile*
- **Nội bào**: *Legionella*
- **Hoạt tính kém** trên *P. aeruginosa*, *Proteus*

Chỉ định và áp dụng lâm sàng rộng rãi

- **NK da mô mềm biến chứng, NK ổ bụng** (FDA và BHYT Việt nam duyệt)
- **Áp dụng lâm sàng cho các NK ở bệnh nặng**: NK do VK Gram âm đa kháng, MRSA hoặc VRE

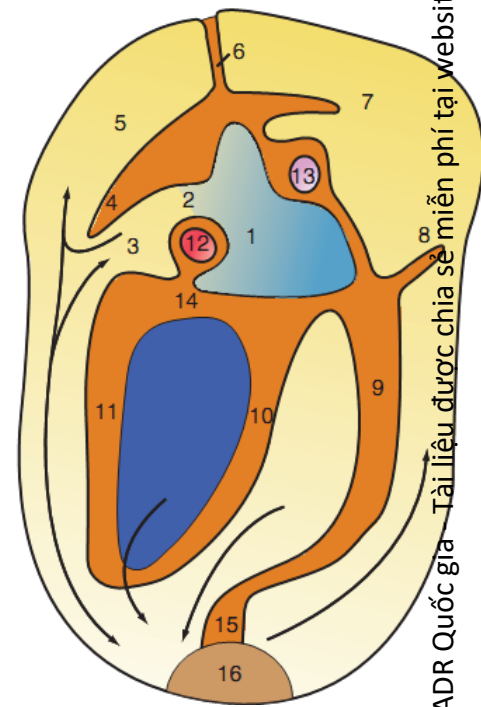
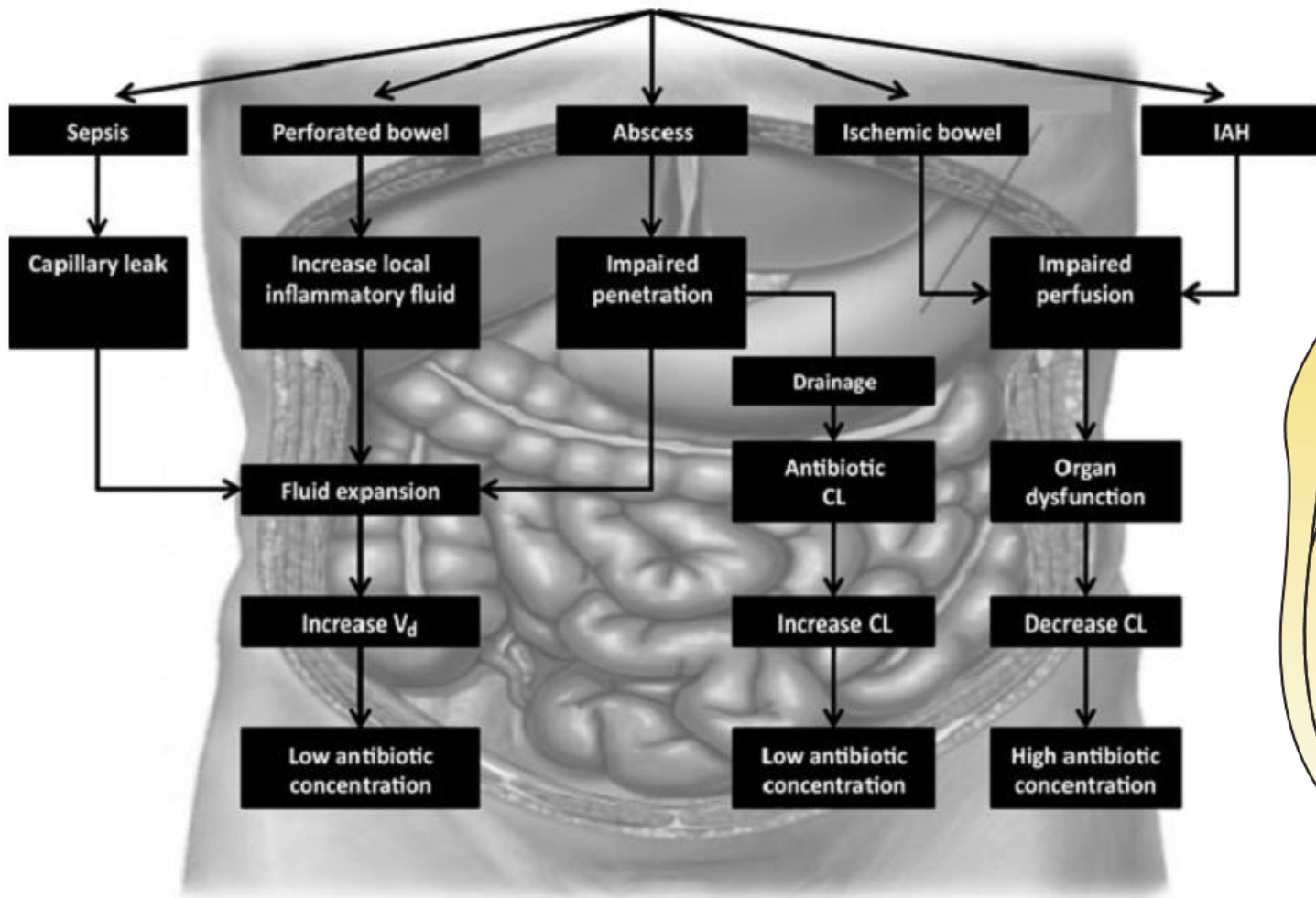


TIGECYCLIN TRONG ĐIỀU TRỊ cIAI: HOẠT TÍNH *IN VITRO*



Biểu đồ 2. Phân bố các chủng *Enterobacteriaceae* theo giá trị MIC của tigecycline

TIGECYCLIN TRONG ĐIỀU TRỊ cIAI: DƯỢC ĐỘNG HỌC



Ảnh hưởng của IAI đến nồng độ kháng sinh trong huyết tương và dịch kẽ tại trung tâm DI & ADR Quốc gia. Tài liệu được chia sẻ miễn phí tại website canhgiacduoc.org.vn

CL = thanh thải, IAH = tăng áp ổ bụng, ISF = dịch kẽ, V_d = thể tích phân bố

TIGECYCLIN TRONG ĐIỀU TRỊ cIAI: DƯỢC ĐỘNG HỌC

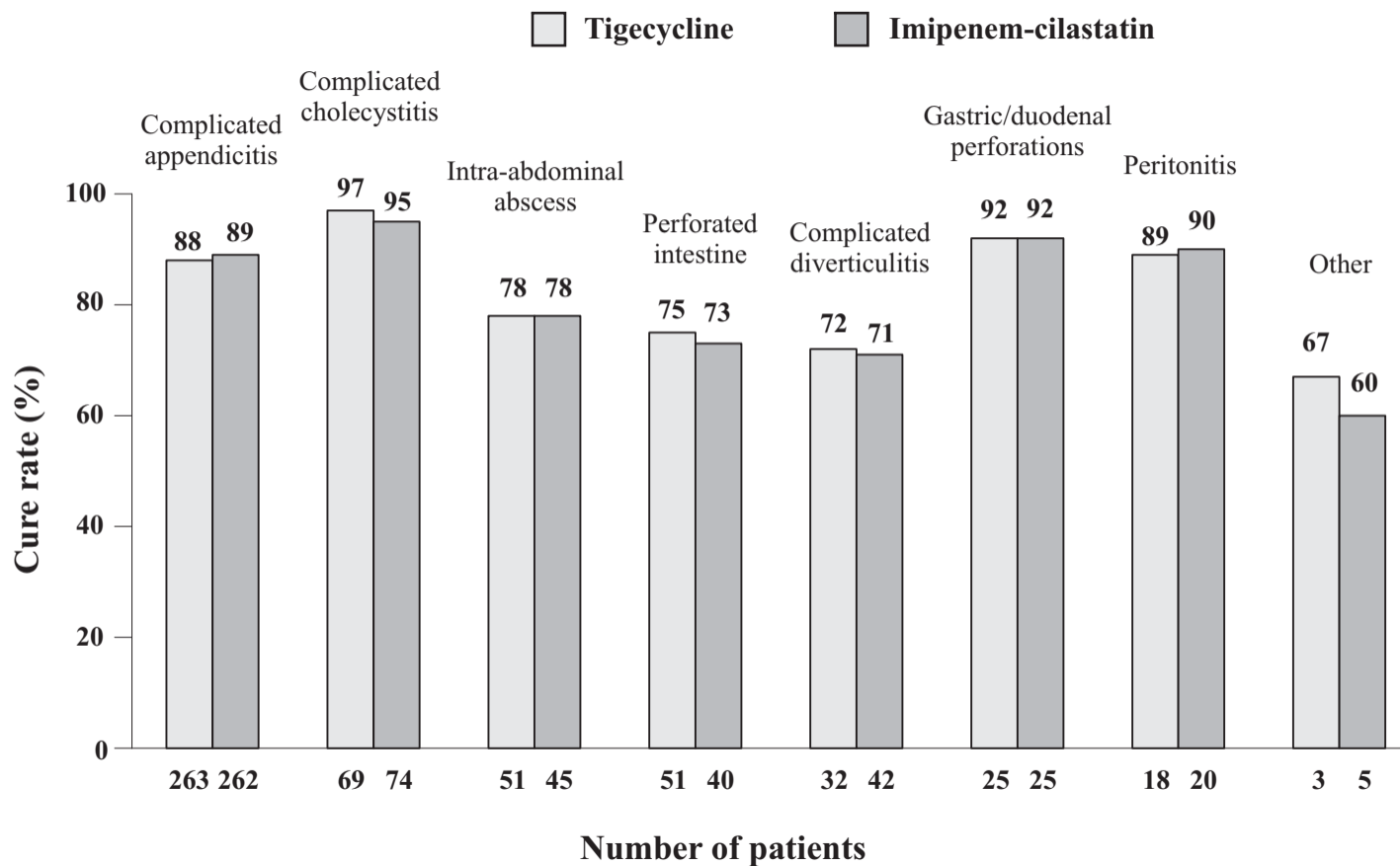
Đặc tính Dược động học thuận lợi

- Thể tích phân bố lớn: 8 L/kg
- Tỷ lệ liên kết protein: 89%, t_{1/2} dài: ≈ 42 h
- Thải trừ chủ yếu qua mật, 25% ở dạng hoạt tính qua nước tiểu
- Không có sự biến thiên quá lớn giữa các cá thể về PK (cả bệnh nhân ICU) ⇒ sử dụng chế độ liều cố định cho các bệnh nhân khác nhau
- Nồng độ trong mô nhiễm khuẩn cao gấp nhiều lần so với huyết tương

Body tissue	Number of subjects	Concentration (mg/l or mg/kg) after single 100 mg/dose		Site AUC ₀₋₂₄ (mg·h/l or mg·h/kg) [‡]	Serum AUC ₀₋₂₄ (mg·h/l)	AUC ₀₋₂₄ ratio (site:serum)
		4 h	12 h			
Bile	24	309 ± 420	148 ± 155	1787 – 2815	4.86 – 5.24	368 – 537
Gallbladder	24	6.6 ± 6.6	7.3 ± 7.9	65.96 – 119.99	4.86 – 5.24	14 – 23
Colon	24	0.55 ± 0.34	1.3 ± 2.4	9.83 – 17.30	5.46 – 6.58	1.8 – 2.6
Lung	14	0.76 ± 0.67	0.38 ± 0.26	8.02 – 9.19	3.99 – 4.48	2.0 – 2.0
Bone	25	0.07 ± 0.04	0.12 ± 0.13	1.26 – 2.05	4.49 – 4.95	0.2 – 0.41
Synovial fluid	25	0.12 ± 0.06	0.09 ± 0.05	1.58 – 1.68	4.86 – 5.35	0.31 – 0.32
CSF	17	0.015 ± 0.003	0.025 ± 0.005	0.426 – 0.460	3.59 – 4.18	0.11 – 0.12

Giamarellou H, Poulakou G. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol 2011; 7(11): 1459-1470
Borsuk-De Moor A et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2018; 62: e02273-17

TIGECYCLIN TRONG ĐIỀU TRỊ cIAI: HIỆU QUẢ LÂM SÀNG



**Tỷ lệ khỏi lâm sàng trong NK ổ bụng từ 2 TNLS pha III (301 và 306):
so sánh tigecyclin vs imipenem**

Babinchak T et al. Clin. Infect. Dis. 2005; 41: S354-367.

TIGECYCLIN TRONG ĐIỀU TRỊ cIAI: ĐẾN GUIDELINE

SURGICAL INFECTIONS
Volume 11, Number 1, 2010
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/sur.2009.9930

*Surgical Infection
Society Guidelines*

Diagnosis and Management of Complicated Intra-Abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America

Joseph S. Solomkin,¹ John E. Mazuski,² John S. Bradley,³ Keith A. Rodvold,^{7,8} Ellie J.C. Goldstein,⁵ Ellen J. Baron,⁹ Patrick J. O'Neill,⁹ Anthony W. Chow,¹⁰ E. Patchen Dellinger,¹⁰ Soumitra R. Eachempati,¹¹ Sherwood Gorbach,¹² Mary Hilfiker,⁴ Addison K. May,¹³ Avery B. Nathens,¹⁷ Robert G. Sawyer,¹⁴ and John G. Bartlett¹⁵

Evidence-based guidelines for managing patients with intra-abdominal infection were prepared by an Expert Panel of the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. These updated guidelines replace those previously published in 2002 and 2003. The guidelines are intended for treating patients who either have these infections or may be at risk for them. New information, based on publications from the period 2003–2008, is incorporated into this guideline document. The panel has also added recommendations for managing intra-abdominal infection in children, particularly where such management differs from that of adults; for appendicitis in patients of all ages; and for necrotizing enterocolitis in neonates.

Executive Summary

THE 2009 UPDATE OF THE GUIDELINES contains evidence-based recommendations for the initial diagnosis and subsequent management of adult and pediatric patients with complicated and uncomplicated intra-abdominal infection. The multifaceted nature of these infections has led to collaboration and endorsement of these recommendations by the following organizations: American Society for Microbiology, American Society of Health-System Pharmacists, Pediatric Infectious Diseases Society, and Society of Infectious Diseases Pharmacists.

These guidelines make therapeutic recommendations on the basis of the severity of infection, which is defined for these guidelines as a composite of patient age, physiologic derangements, and background medical conditions. These values are captured by severity scoring systems, but for the individual patient, clinical judgment is at least as accurate as a numerical score [1–4]. “High risk” is intended to describe patients with a range of reasons for increased rates of treatment failure in addition to a higher severity of infection, particularly patients with an anatomically unfavorable infection or a health care–associated infection [5] (Table 1).

¹Department of Surgery, the University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio; ²Department of Surgery, Washington University School of Medicine, Saint Louis, Missouri; Departments of ³Pediatric Infectious Diseases and ⁴Surgery, Rady Children’s Hospital of San Diego, San Diego, California; ⁵R. M. Alden Research Laboratory, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California; ⁶Department of Pathology, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California; Departments of ⁷Pharmacy Practice and ⁸Medicine, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois; ⁹Department of Surgery, The Trauma Center at Maricopa Medical Center, Phoenix, Arizona; ¹⁰Department of Surgery, University of Washington, Seattle, Washington; ¹¹Department of Surgery, Cornell Medical Center, New York, New York; ¹²Department of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts; ¹³Department of Surgery, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee; ¹⁴Department of Surgery, University of Virginia, Charlottesville, Virginia; ¹⁵Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; ¹⁶Department of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; and ¹⁷St. Michael’s Hospital, Toronto, Ontario, Canada.

This guideline might be updated periodically. To be sure you have the most recent version, check the website of the journal (<http://www.liebertpub.com/surgicalinfections>).

It is important to realize that guidelines cannot always account for individual variation among patients. They are not intended to supplant physician judgment with respect to particular patients or special clinical situations. The Infectious Diseases Society of America and the Surgical Infection Society consider adherence to these guidelines to be voluntary, with the ultimate determination regarding their application to be made by the physician in the light of each patient’s individual circumstances.

TABLE 76-4 Recommended Agents for Treatment of Complicated Intra-abdominal Infections

TYPE OF THERAPY ^a	FOR MILD TO MODERATELY SEVERE INFECTIONS ^b	FOR HIGHLY SEVERE COMMUNITY-ACQUIRED, HEALTH CARE-ASSOCIATED, AND TERTIARY INFECTIONS ^c
Single Agent		
β-lactam/β-lactamase inhibitor combinations	Ticarcillin-clavulanic acid	Piperacillin-tazobactam ^d
Fluoroquinolone ^e	Moxifloxacin ^d	Moxifloxacin ^d
Carbapenems	Ertapenem	Imipenem-cilastatin ^d or meropenem or doripenem
Glycylcyclines	Tigecycline^d	Tigecycline^d
Combination Therapy		
Cephalosporin based	Cefazolin, cefuroxime, cefotaxime, ceftriaxone <i>plus</i> metronidazole	Third- or fourth-generation cephalosporin (ceftazidime or cefepime) <i>plus</i> metronidazole
Fluoroquinolone based ^e	Ciprofloxacin or levofloxacin, each in combination with metronidazole ^f	Ciprofloxacin in combination with metronidazole ^f
Monobactam based		Either aztreonam <i>plus</i> vancomycin ^d or clindamycin <i>plus</i> metronidazole

TIGECYCLIN TRONG ĐIỀU TRỊ cIAI: ĐẾN GUIDELINE

Annals of Medicine and Surgery 3 (2014) 85–91

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Annals of Medicine and Surgery

journal homepage: www.annalsjournal.com



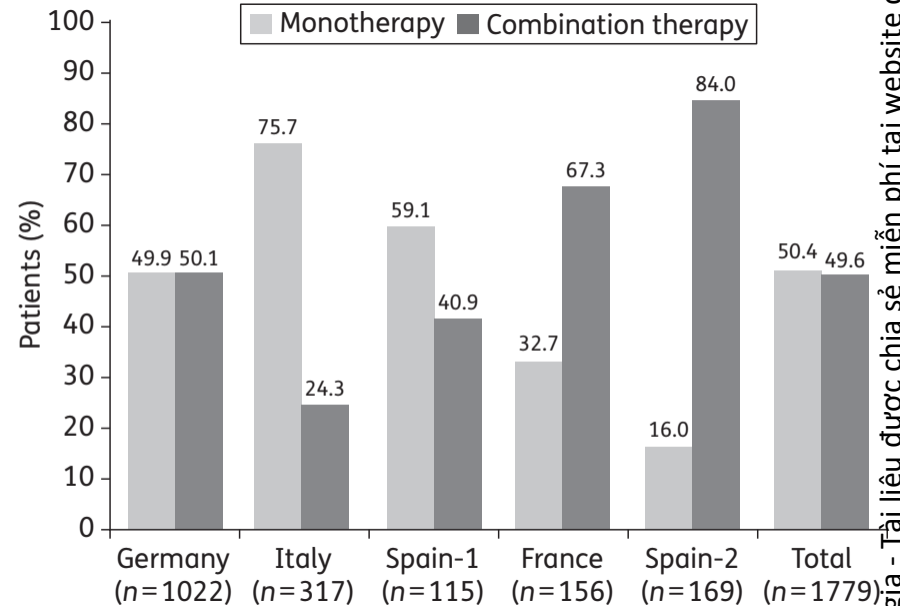
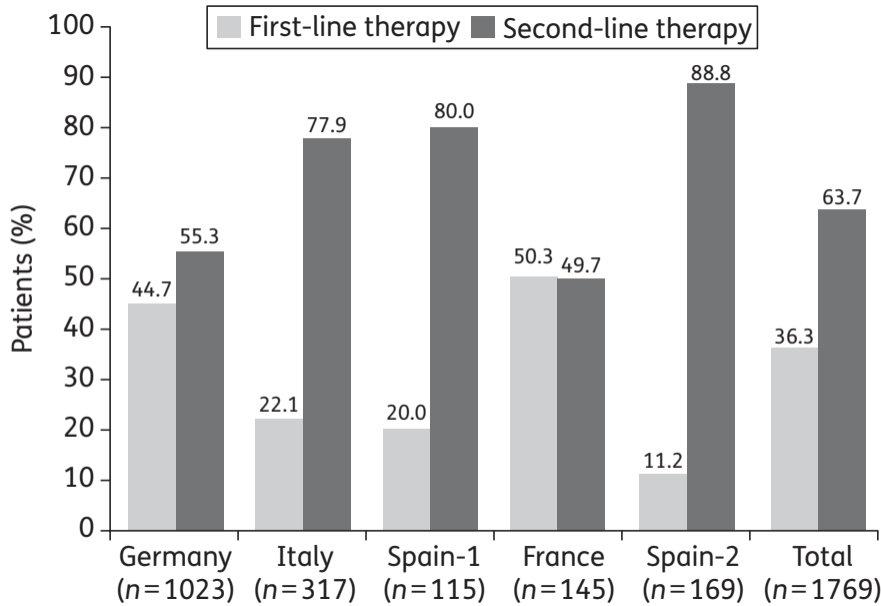
Review Antibiotic management of complicated intra-abdominal infections in adults: The Asian perspective

Asok Kurup ^{a,*}, Kui-Hin Liao ^b, Jianan Ren ^c, Min-Chi Lu ^{d,e}, Narciso S. Navarro ^f,

Muhan
Boonch
Joseph

	Type of therapy			
	Monotherapy		Combination therapy	
	Drug of choice	Alternative ^a	Drugs of choice	Alternative ^a
Community-acquired cIAI				
Mild to moderate	Amoxicillin/clavulanate	Moxifloxacin ^b	Cefazolin, cefuroxime, ceftriaxone or cefotaxime + metronidazole	Levofloxacin + metronidazole Ciprofloxacin + metronidazole ^b
Severe	Amoxicillin/clavulanate	Moxifloxacin ^b Ertapenem or tigecycline ^c Meropenem, imipenem ^e / cilastin, doripenem, piperacillin/ tazobactam ^d	Cefazolin, cefuroxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefepime or cefotaxime + metronidazole	Levofloxacin + metronidazole Ciprofloxacin + metronidazole ^b
Healthcare-associated cIAI				
Mild to moderate	Meropenem, imipenem, imipenem/cilastin, doripenem or piperacillin/tazobactam [8]	Tigecycline, moxifloxacin, ertapenem ^f	Cefepime or levofloxacin/ciprofloxacin ^g + metronidazole	
Severe ⁱ	Meropenem, imipenem/cilastin or doripenem		Meropenem, imipenem/cilastin or doripenem + vancomycin or linezolid ^h Tigecycline + aztreonam/ ciprofloxacin/levofloxacin	Tigecycline + levofloxacin or ciprofloxacin ^h Carbapenem, tigecycline, polymixin B or colistin ± aminoglycoside ⁱ Carbapenem + tigecycline, polymixin B or colistin ^k

TIGECYCLIN TRONG ĐIỀU TRỊ cIAI: DỮ LIỆU ĐỜI THỰC

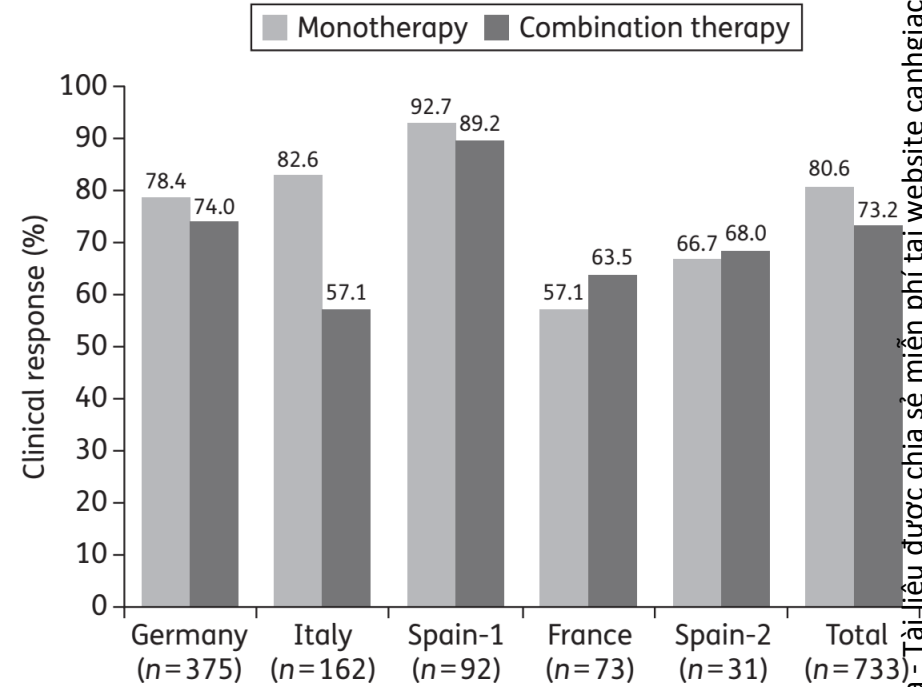
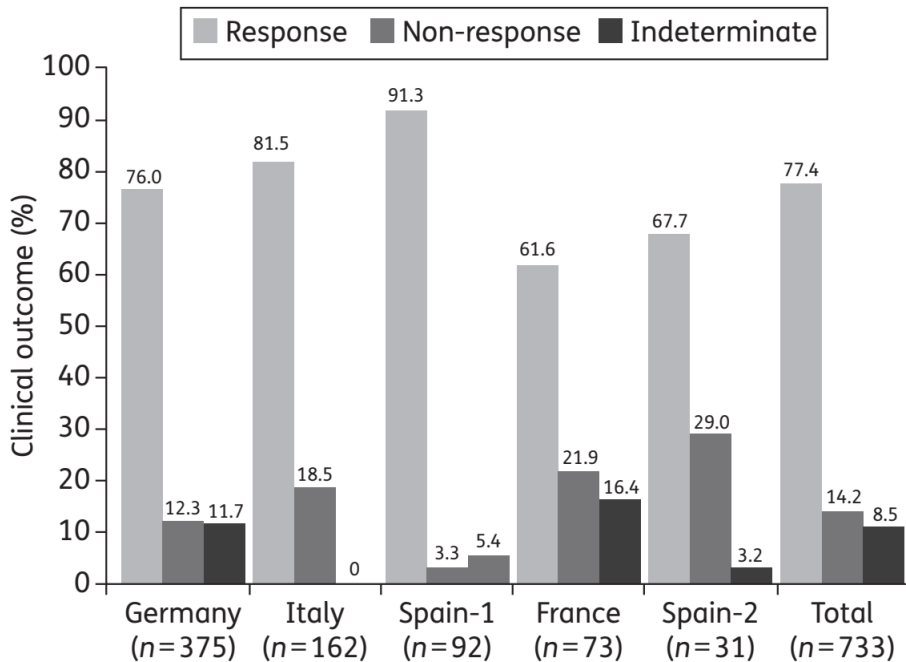


Kê đơn tigecyclin tại 5 nước châu Âu: dữ liệu trên 1782 BN (785 BN cIAI)

Bassetti M et al. J. Antimicrob. Chemother. 2013; 68 (Suppl 2): 5-14

TIGECYCLIN TRONG ĐIỀU TRỊ cIAI: DỮ LIỆU ĐỜI THỰC

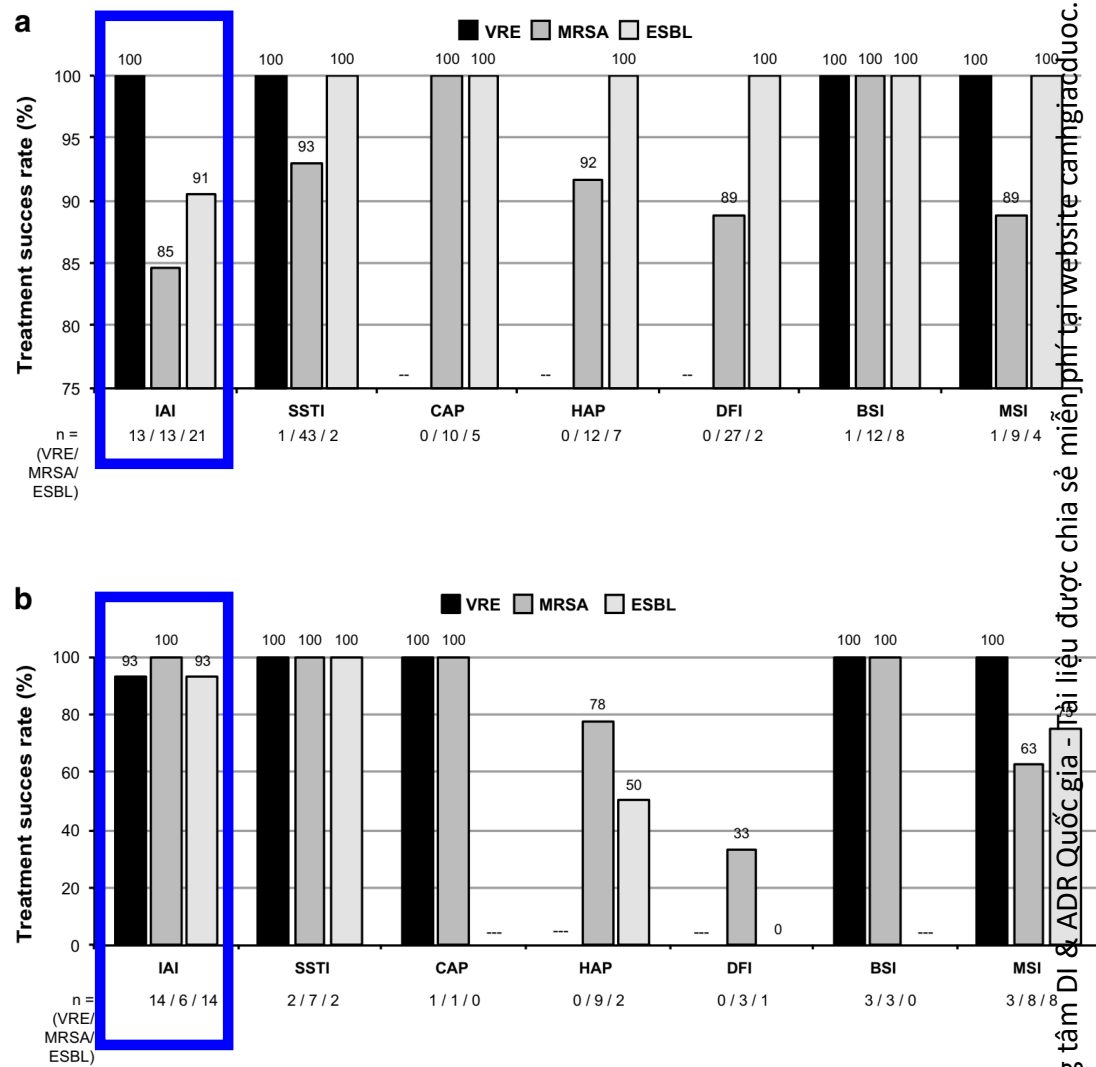
Trung tâm DI & ADR Quốc gia - Tài liệu được chia sẻ miễn phí tại website canhhiaquoc.org.vn



Hiệu quả lâm sàng của tigecyclin trên 785 BN cIAI trong nghiên cứu quan sát tại 5 nước châu Âu: theo quốc gia (trái) và theo phác đồ đơn trị vs phối hợp (phải)

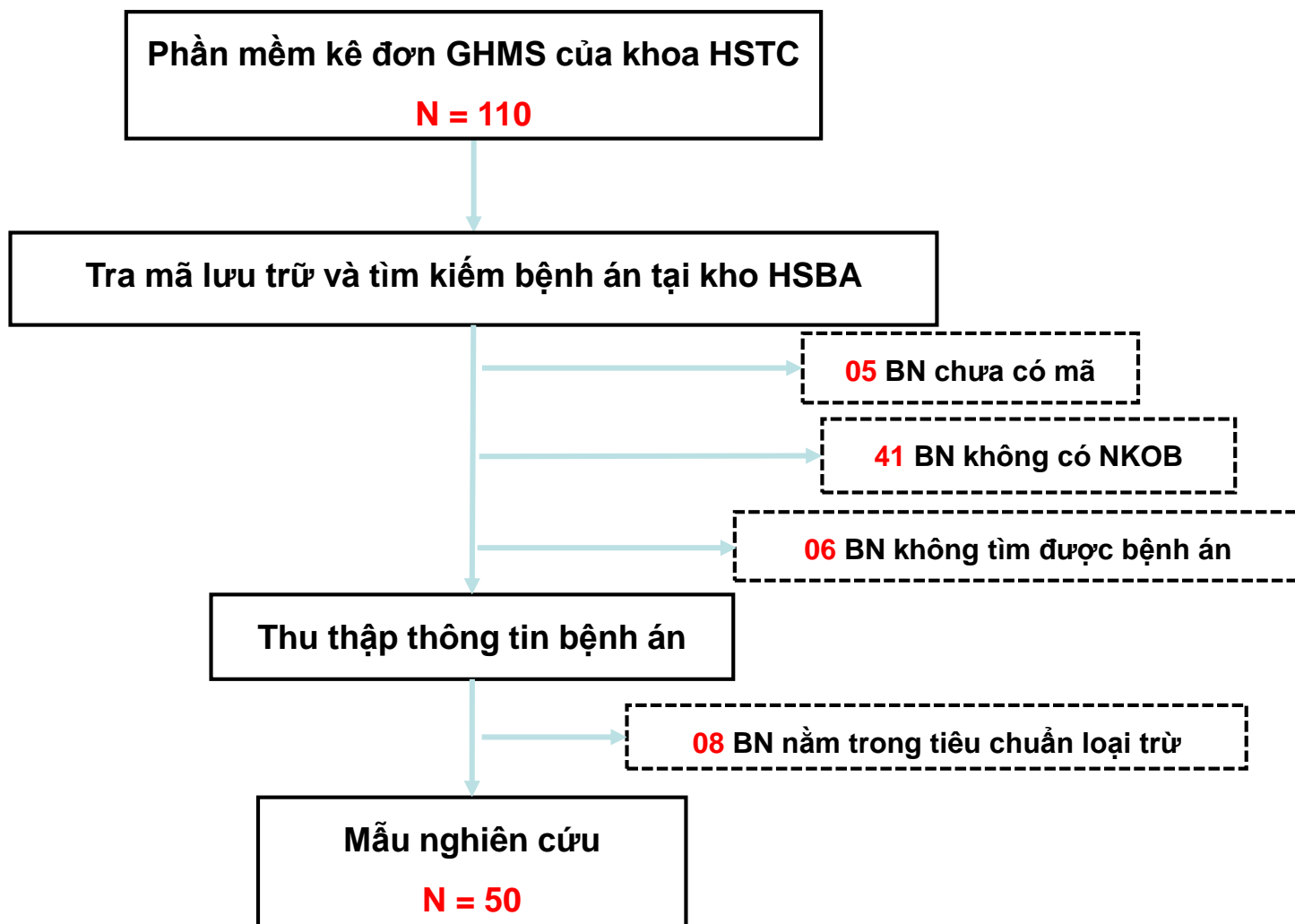
TIGECYCLIN TRONG ĐIỀU TRỊ cIAI: DỮ LIỆU ĐỜI THỰC

Hiệu quả lâm sàng của tigecyclin điều trị cIAI do căn nguyên đa kháng ESBL +, VRE hoặc MRSA trong nghiên cứu quan sát tại Đức: phác đồ đơn trị (trên) và phối hợp (dưới)



TIGECYCLIN TRONG ĐIỀU TRỊ cIAI: DỮ LIỆU ĐỜI THỰC

Cohort hồi cứu tại khoa HSTC, bệnh viện Bạch mai (2016-2017)



BS Mai Văn Cường, DS Tạ Thị Anh Đào, TS Vũ Đình Hòa, GS Nguyễn Gia Bình

TIGECYCLIN TRONG ĐIỀU TRỊ cIAI: DỮ LIỆU ĐỜI THỰC

Cohort hồi cứu tại khoa HSTC, bệnh viện Bạch mai (2016-2017)

Đặc điểm	Kết quả N = 50
Thời gian nằm viện (ngày), trung vị (khoảng tứ phân vị)	16 (4 - 63)
Thời gian nằm tại Khoa Hồi sức tích cực, trung vị (khoảng tứ phân vị)	13 (3 - 63)
Điểm APACHE II, X ± SD (min, max)	15,3 ± 6,8 (3, 29)
Điểm SOFA, X ± SD (min, max)	5,7 ± 3,3 (0, 12)
Điểm Charlson, trung vị (khoảng tứ phân vị)	1 (0 - 4)
Xơ gan Child-Pugh C, n (%)	0 (0)
Có suy đa tạng/Sốc nhiễm khuẩn, n (%)	44 (88)
NKOB có biến chứng (viêm phúc mạc), n (%)	48 (96)
Kết quả điều trị	
Đỡ/Khỏi, n (%)	34 (66)
Nặng/Tử vong, n (%)	16 (32)

TIGECYCLIN TRONG ĐIỀU TRỊ cIAI: DỮ LIỆU ĐỜI THỰC

Cohort hồi cứu tại khoa HSTC, bệnh viện Bạch mai (2016-2017)

Bệnh lý ổ bụng	n (%), N = 50
Thủng tạng rỗng	18 (36%)
Dò tiêu hóa	6 (12%)
Viêm tụy cấp	6 (12%)
Nhiễm khuẩn đường mật	5 (10%)
Viêm tụy cấp hoại tử	5 (10%)
Áp xe tụy	4 (8%)
Vỡ ruột thừa	4 (8%)
Viêm ruột thừa hoại tử	1 (2%)
Áp xe tồn dư sau mổ	1 (2%)
Hoại tử ruột non	1 (2%)

BS Mai Văn Cường, DS Tạ Thị Anh Đào, TS Vũ Đình Hòa, GS Nguyễn Gia Bình

TIGECYCLIN TRONG ĐIỀU TRỊ cIAI: DỮ LIỆU ĐỜI THỰC

Cohort hồi cứu tại khoa HSTC, bệnh viện Bạch mai (2016-2017)

Đặc điểm	Kết quả, n (%)	
Số bệnh nhân có kết quả phân lập vi khuẩn dương tính	19 (38%)	
Số bệnh nhân phân lập được từng loại vi khuẩn từ bệnh phẩm ổ bụng, n = 19	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (26,3%)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (26,3%)
	<i>Escherichia coli</i>	5 (26,3%)
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	4 (21,1%)
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (5,3%)
	<i>Enterococcus faecium</i>	1 (5,3%)
	<i>Burkholderia cepacia</i>	1 (5,3%)
	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1 (5,3%)
	<i>Proteus mirabilis</i>	1 (5,3%)
Số bệnh nhân được làm kháng sinh đồ sau khi phân lập được vi khuẩn	16 (84,2%)	

BS Mai Văn Cường, DS Tạ Thị Anh Đào, TS Vũ Đình Hòa, GS Nguyễn Gia Bình

TIGECYCLIN TRONG ĐIỀU TRỊ cIAI: DỮ LIỆU ĐỜI THỰC

Cohort hồi cứu tại khoa HSTC, bệnh viện Bạch mai (2016-2017)

Đặc điểm về phác đồ	Số bệnh nhân, n (%) N = 50
Phác đồ ban đầu	34 (68%)
Phác đồ đơn độc	0 (0%)
Phác đồ phối hợp	34 (100%)
Các kháng sinh phối hợp với tigecyclin	
carbapenem	34 (100%)
colistin	11 (32,4%)
aminoglycosid	10 (29,4%)
glycopeptid	5 (14,7%)
quinolon	1 (2,9%)
fosfomycin	1 (2,9%)
Phác đồ thay thế	16 (32%)
Phác đồ đơn độc	0 (0%)
Phác đồ phối hợp	16 (100%)
Các kháng sinh phối hợp với tigecyclin	
carbapenem	14 (87,5%)
colistin	6 (37,5%)
piperacillin/tazobactam	2 (12,5%)
aminoglycosid	1 (6,3%)
cefoperazol	1 (6,3%)
Số bệnh nhân đổi kháng sinh phối hợp khi có kết quả kháng sinh đồ	8 (16%)
Các kháng sinh phối hợp với tigecyclin khi có kết quả kháng sinh đồ	
colistin	7 (87,5%)
carbapenem	4 (50%)
piperacillin/tazobactam	2 (25%)

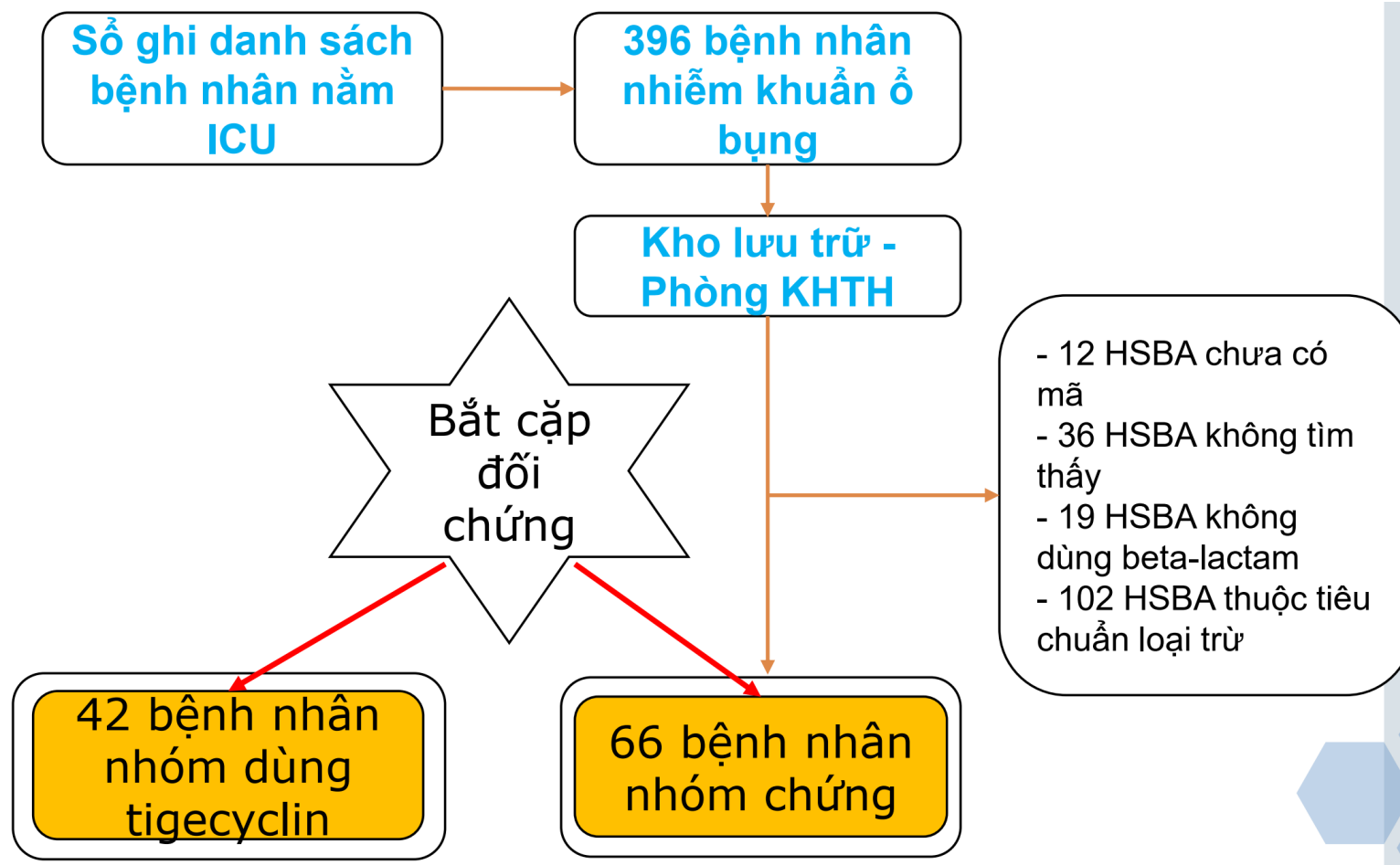
TIGECYCLIN TRONG ĐIỀU TRỊ cIAI: DỮ LIỆU ĐỜI THỰC

Cohort hồi cứu tại khoa HSTC, bệnh viện Bạch mai (2016-2017)

Chỉ tiêu	Giá trị n(%) N = 50
Tỷ lệ thay đổi phác đồ	23 (46%)
Cải thiện triệu chứng	11 (22%)
Không cải thiện triệu chứng	6 (12%)
Tăng bilirubin	5 (10%)
Có kết quả kháng sinh đồ	2 (4%)
Xuống thang kháng sinh theo kháng sinh đồ	1 (2%)
Tỷ lệ điều trị thành công sau khi kết thúc điều trị	39/50 (78%)
Tỷ lệ nặng, xin về/tử vong	
Trong vòng 7 ngày kể từ khi dùng tigecyclin	5 (10%)
Trong vòng 14 ngày kể từ khi dùng tigecyclin	12 (24%)
Khi kết thúc điều trị với tigecyclin	9 (18%)
Biến cố trên gan mật	28 (56%)
Tăng bilirubin	26 (52%)
Tăng AST/ALT	13 (26%)
Tăng AST/ALT và bilirubin	11 (22%)

TIGECYCLIN TRONG ĐIỀU TRỊ cIAI: DỮ LIỆU ĐỜI THỰC

Cohort hồi cứu tại khoa HSTC, bệnh viện Bạch mai (2016-2017)

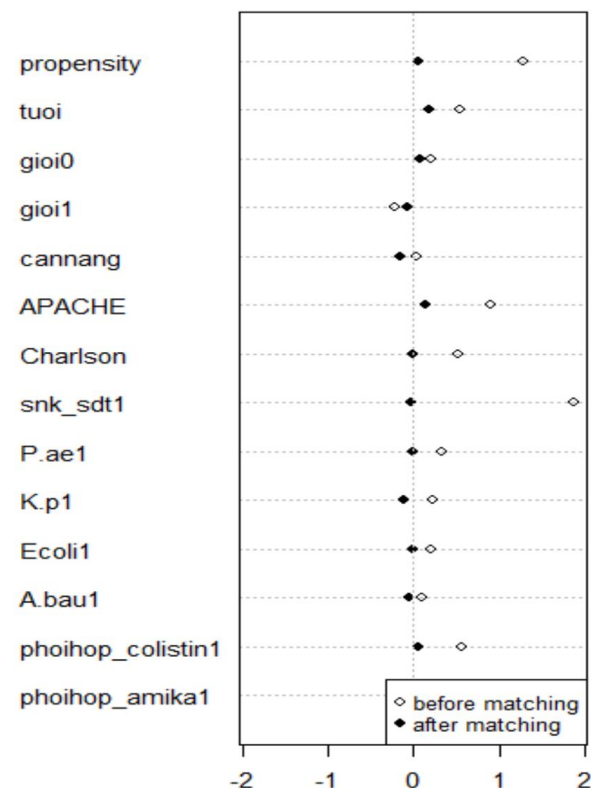


BS Mai Văn Cường, DS Tạ Thị Anh Đào, TS Vũ Đình Hòa, GS Nguyễn Gia Bình

TIGECYCLIN TRONG ĐIỀU TRỊ cIAI: DỮ LIỆU ĐỜI THỰC

Cohort hồi cứu tại khoa HSTC, bệnh viện Bạch mai (2016-2017)

Đặc điểm	Nhóm sử dụng tigecyclin N = 42	Nhóm sử dụng beta-lactam N = 66	p
Tuổi	58,0 ± 16,4	52,3 ± 16,1	p = 0,082
Cân nặng	60,5 (42-110)	64,75 (25-157)	p = 0,371
Giới nam	26 (61,9%)	49 (74,2%)	p = 0,943
APACHE II	15,0 ± 6,1	13,1 ± 6,9	p = 0,149
Charlson	1 (0-4)	0 (0-4)	p = 0,276
NKOB có suy đa tạng/sốc nhiễm khuẩn	36 (85,7%)	55 (83,3%)	p = 0,740
Phân lập ra <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0%)	0 (0%)	
Phân lập ra <i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (9,5%)	6 (9,1%)	p = 0,940
Phân lập ra <i>Acinobacter baumannii</i>	3 (7,1%)	4 (6,1%)	p = 1,000
Phân lập ra <i>Escherichia coli</i>	3 (7,1%)	5 (7,6%)	p = 1,000
Phối hợp colistin	11 (26,2%)	11 (16,7%)	p = 0,231
Phối hợp amikacin	9 (21,4%)	15 (22,7%)	p = 0,874



TIGECYCLIN TRONG ĐIỀU TRỊ cIAI: DỮ LIỆU ĐỜI THỰC

Cohort hồi cứu tại khoa HSTC, bệnh viện Bạch mai (2016-2017)

Yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả lâm sàng: phân tích đa biến

Yếu tố	Thành công	Không thành công	Phân tích đơn biến OR 95% CI	p	Phân tích đa biến aOR 95% CI	p
	72	36				
Phác đồ có tigecyclin						
Có	32	10	2.08 (0.88-4.94)	0.097	7.13 (1.93-26.3)	0.003
Không	40	26	1			
NKOB có biến chứng						
Có	48	31	0.32(0.11-0.94)	0.037	0.26 (0.08-0.92)	0.036
Không	24	5	1			
APACHE II >=13						
Có	32	25	0.35 (0.15-0.82)	0.016	0.32 (0.12-0.86)	0.024
Không	40	11	1			
Phẫu thuật ổ bụng						
Có	19	14	0.56(0.24-1.32)	0.186	0.23 (0.06 – 0.87)	0.030
Không	53	22	1			

**TỐI ƯU CHẾ ĐỘ TIGECYCLIN TRONG ĐIỀU TRỊ
NHIỄM KHUẨN NẶNG Ở ICU DỰA TRÊN PK/PD:
GIẢI PHÁP TRONG TƯƠNG LAI**

Tigecyclin: chế độ liều cao trong điều trị nhiễm khuẩn do VK Gram âm đa kháng

Excess Deaths Associated With Tigecycline After Approval Based on Noninferiority Trials

Paritosh Prasad

Critical Care Medicine

(See the Editor's Choice)

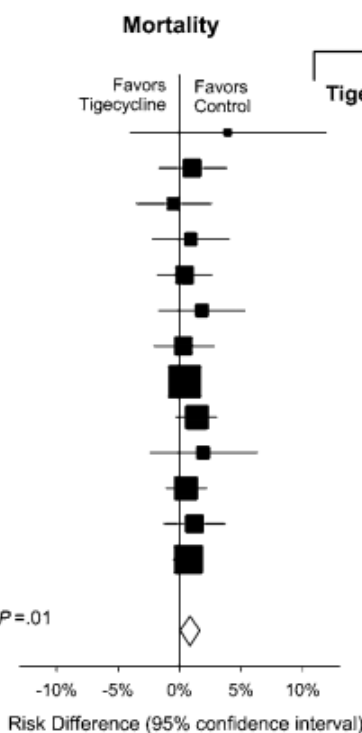
Background. Tigecycline received approval in 2005 based on noninferiority trials.

Methods. I conducted a meta-analysis of randomized controlled trials comparing tigecycline to nonapproved intravenous antibiotics.

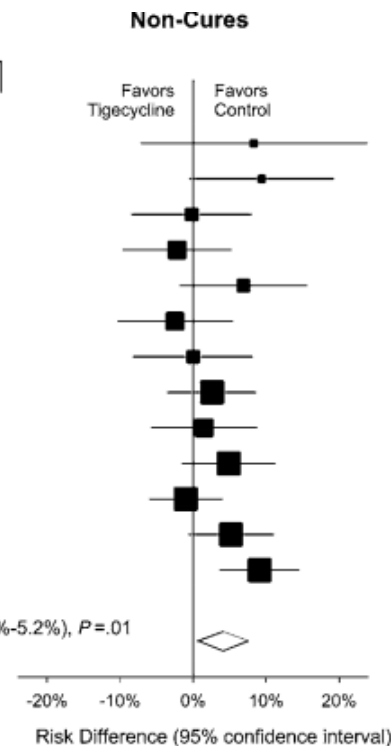
Results. Ten trials were included. Excess mortality was seen for tigecycline compared with control (RD, 0.7%; 95% CI, 0.1%–1.2%; $P = .01$). The type of infection was not a significant predictor of mortality ($I^2 = 0\%$; RD, 0.1%; 95% CI, -0.1%–0.3%; $P = .10$).

Conclusions. Pooling noninferiority studies to examine survival may help ensure the safety and efficacy of new antibiotics. The association of tigecycline with excess deaths and noncure includes indications for which it is approved and marketed. Tigecycline cannot be relied on in serious infections.

Study/Year(ref)	Deaths, No./Total No.	
	Tigecycline	Control
Florescu/08(9)	11/128	2/43
Chen/10(5)	1/97	0/102
Bergallo/09(3)	5/208	6/210
Tanaseanu/09(14)	7/216	5/212
Towfigh/10(15)	4/236	3/231
*NCT00230971/08(6)	11/232	7/235
*NCT00368537/08(7)	6/268	5/263
Breedt/05(4)	1/274	0/269
Sacchidanand/05(13)	5/292	1/281
Freire/10(11)	66/467	57/467
Fomin/05(10)	7/404	5/413
Oliva/05(12)	17/413	12/412
*NCT00366249/09(8)	7/553	3/508
Overall	RD = .7%(95% CI, .1%–1.2%), $P = .01$ $I^2 = 0\%$, $P = .99$	



Study/Year(ref)	Non-Cures, No./Total No.	
	Tigecycline	Control
Florescu/08(9)	30/108	7/36
Chen/10(5)	19/97	10/98
Bergallo/09(3)	42/191	45/203
Tanaseanu/09(14)	33/203	37/200
Towfigh/10(15)	83/228	65/220
*NCT00230971/08(6)	36/198	39/189
*NCT00368537/08(7)	47/209	44/196
Breedt/05(4)	41/261	34/259
Sacchidanand/05(13)	68/277	60/260
Freire/10(11)	164/440	139/429
Fomin/05(10)	57/393	62/401
Oliva/05(12)	105/408	82/399
*NCT00366249/09(8)	170/529	115/499
Overall	RD = 2.9%(95% CI, .6%–5.2%), $P = .01$ $I^2 = 25\%$, $P = .19$	



Tigecyclin: chế độ liều cao trong điều trị nhiễm khuẩn do VK Gram âm đa kháng



Pharmacological and Patient-Specific Response Determinants in Patients with Hospital-Acquired Pneumonia Treated with Tigecycline

Sujata M. Bhavnani,^{a,b} Christopher M. Rubino,^{a,b} Jeffrey P. Hammel,^a Alan Forrest,^{a,b} Nathalie Dartois,^c C. Angel Cooper,^d Joan Korth-Bradley,^d and Paul G. Ambrose^{a,b}

Institute for Clinical Pharmacodynamics, Latham, New York, USA^a; School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University at Buffalo, Buffalo, New York, USA^b; Wyeth Research, the Pfizer Group, La Défense, France^c; and Pfizer Inc., Collegeville, Pennsylvania, USA^d

Pharmacokinetic and clinical data from tigecycline-treated patients with hospital-acquired pneumonia (HAP) who were enrolled in a phase 3 clinical trial were integrated in order to evaluate pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) relationships for efficacy. Univariable and multivariable analyses were conducted to identify factors associated with clinical and microbiological responses, based on data from 61 evaluable HAP patients who received tigecycline intravenously as a 100-mg loading dose

follo
spon
drug
succ
MIC
of cli
0.21,
asso
min
varia
ence
mg/l

Nguyên nhân chủ yếu do liên kết protein cao, hạn chế khả năng thâm vào mô phổi để có hoạt tính trên VK có MIC cao (thường gặp trong VAP) khi dùng chế độ liều hiện tại (liều nạp 100 mg, duy trì 50 mg q12h). Gợi ý chế độ liều cao hơn?

and patient-specific factors on the clinical and microbiologic February 2012 volume 56 number 2

Tigecyclin: chế độ liều cao trong điều trị nhiễm khuẩn do VK Gram âm đa kháng

Medicine®

SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

OPEN

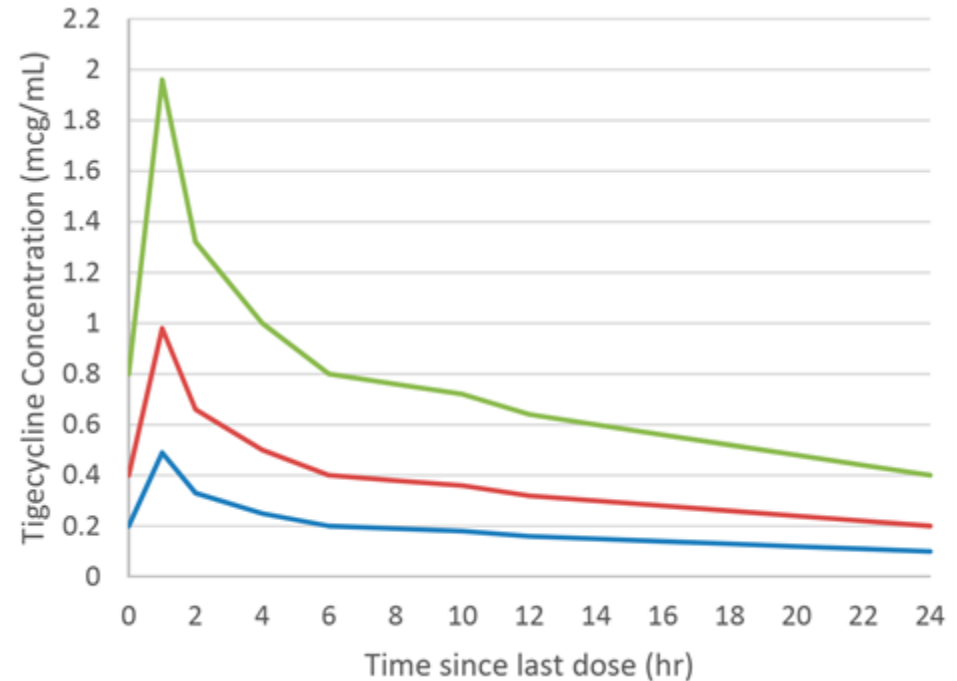
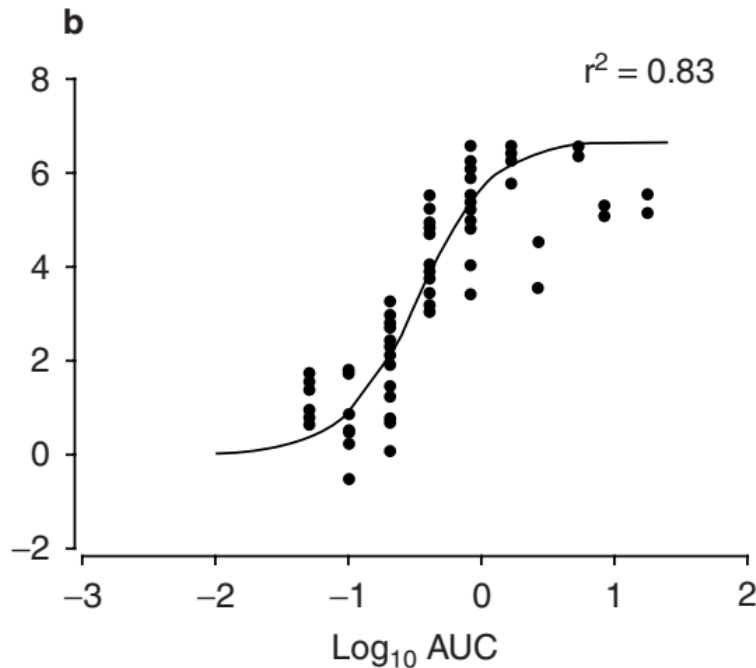
Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections

A Systematic Review and Meta-Analysis

Wentao Ni, MD, Yuliang Han, MD, Jie Liu, MD, Chuanqi Wei, MD, Jin Zhao, MD, Junchang Cui, MD, Rui Wang, PhD, and Youning Liu, MD

- 21 nghiên cứu lâm sàng có đối chứng
- Không có sự khác biệt giữa tigecyclin và nhóm đối chứng: tử vong (OR = 0,96, CI95%: 0,75-1,22, p=0,73), đáp ứng lâm sàng: OR = 0,58, CI95%: 0,31-1,09, p=0,09), đáp ứng vi sinh (OR = 0,46, CI95%: 0,15-1,44, p=0,18).
- **Liều cao tigecyclin làm giảm rõ rệt tỷ lệ tử vong so với liều chuẩn (OR = 12,48, CI95%: 2,06-75,43, p=0,006)**

Chế độ liều cao tigecyclin trong điều trị nhiễm khuẩn do VK Gram âm đa kháng



- Standard dose - 100 mg x1, followed by 50 mg twice daily
- Once daily dosing - 200 mg x1, followed by 100 mg daily
- Once daily dosing - 400 mg x1, followed by 200 mg daily

Hiệu quả của tigecyclin phụ thuộc AUC/MIC.
Chế độ liều cao (liều nạp và liều duy trì cho phép cải thiện AUC)

Chế độ liều cao tigecyclin trong điều trị nhiễm khuẩn do VK Gram âm đa kháng: cơ sở PK/PD

- **Tối ưu liều nạp**
 - Liều nạp cần thiết cho 1 kháng sinh có $t_{1/2}$ dài , giúp nhanh chóng đạt nồng độ ổn định
 - Liều duy trì q12h không thực sự có ý nghĩa cho kháng sinh có $t_{1/2}=42$ h
 - Đặc tính dược lực khi dùng liều nạp: diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ (có liều nạp), phụ thuộc thời gian (không có liều nạp)
 - Liều cao dự phòng kháng thuốc
- **Các yếu tố ảnh hưởng đến Vd:** Kháng sinh thân lipid có Vd lớn, xâm nhập tốt vào các mô giàu lipid ngoại trừ nước tiểu (nhưng xâm nhập tốt vào mô thận và tuyến tiền liệt), dịch não tủy

For Serious Systemic Infections and Therapy of MDR or XDR GNB Pathogens

Optimally, high dose tigecycline (HDT) should be started with a high initial *loading dose* (LD) to achieve *rapid therapeutic effect*, e.g., tigecycline 200 mg (IV) x 1 dose; followed by a maintenance dose (MD) of 100 mg (IV) q 24h.

Tigecyclin: chế độ liều cao trong điều trị nhiễm khuẩn Gram âm đa kháng

De Pascale et al. *Critical Care* 2014, **18**:R90
<http://ccforum.com/content/18/3/R90>



RESEARCH

Open Access

High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria

Gennaro De Pascale^{1*}, Luca Montini¹, Mariano Alberto Pennisi¹, Valentina Bernini¹, Riccardo Maviglia¹, Giuseppe Bello¹, Teresa Spanu³, Mario Tumbarello² and Massimo Antonelli¹

Methods: We conducted a retrospective study of prospectively collected data in the ICU of a teaching hospital in Rome. Data from all patients treated with TGC for a microbiologically confirmed infection were analyzed. The safety profile and efficacy of high dosing regimen use were investigated.

Results: Over the study period, 54 patients (pts) received TGC at a standard dose (SD group: 50 mg every 12 hours) and 46 at a high dose (HD group: 100 mg every 12 hours). Carbapenem-resistant *Acinetobacter.baumannii* (bla_{OXA-58} and bla_{OXA-23} genes) and *Klebsiella pneumoniae* (bla_{KPC-3} gene) were the main isolated pathogens ($n = 79$). There were no patients requiring TGC discontinuation or dose reduction because of adverse events. In the ventilation-associated pneumonia population (VAP) subgroup (63 patients: 30 received SD and 33 HD), the only independent predictor of clinical cure was the use of high tigecycline dose (odds ratio (OR) 6.25; 95% confidence interval (CI) 1.59 to 24.57; $P = 0.009$) whilst initial inadequate antimicrobial treatment (IIAT) (OR 0.18; 95% CI 0.05 to 0.68; $P = 0.01$) and higher Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score (OR 0.66; 95% CI 0.51 to 0.87; $P = 0.003$) were independently associated with clinical failure.

Tigecyclin: dự trữ cho các trường hợp vi khuẩn đa kháng, thất bại điều trị với các kháng sinh khác

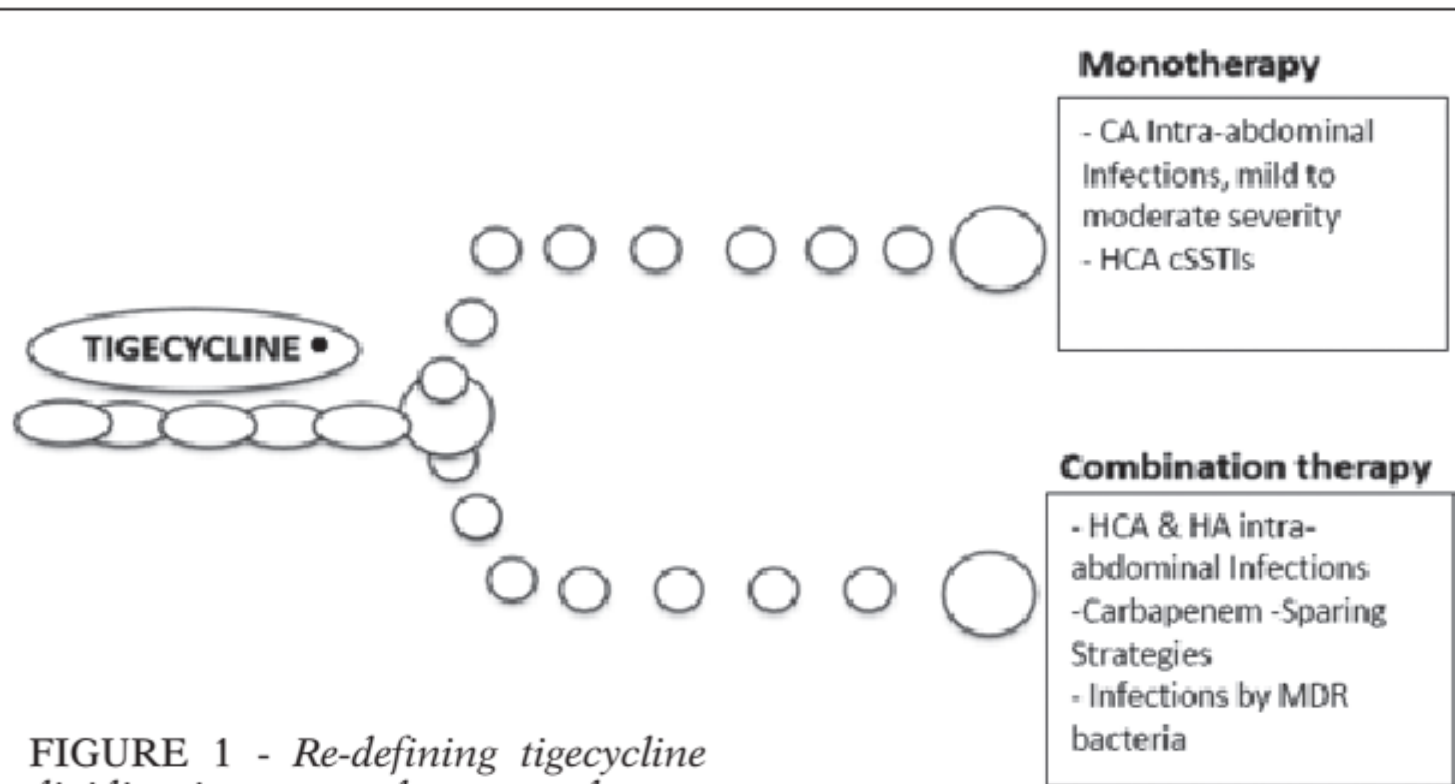


FIGURE 1 - *Re-defining tigecycline dividing into monotherapy and combination treatment. Abbreviations: CA = community-acquired; HCA = health-care associated; cSSSI = complicated skin and skin structure Infections; MDR = multi-drug resistant. *The dosage of tigecycline requires careful microbiological, clinical and pharmacological considerations.*

Hà Nội, ngày 06 tháng 11 năm 2017

Kính gửi: CÁC ĐƠN VỊ TRONG BỆNH VIỆN

Hiện nay, trước sự gia tăng mạnh mẽ của các bệnh lý nhiễm trùng do các chủng vi khuẩn Gram âm đa kháng như *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* và *Klebsiella*, thuốc colistin trở thành lựa chọn đầu tay trong điều trị các trường hợp nhiễm trùng nặng trong bệnh viện.

Căn cứ theo kết quả đầu thầu năm 2017, hoạt chất colistin biệt dược là Colistin TZF 1MUI (hoạt chất: Natri colistimethate) do Công ty Pharmaceutical Works "Polfa" S.A - Ba Lan) do Công ty CPC1 cung ứng. Tuy nhiên, ngày 29/09/2017, Bệnh viện 2324/CPC1-KD của Công ty cổ phần Dược phẩm Trung Nam không thể cung ứng mặt hàng trên do lượng thuốc dự trữ tại kho hết. Đến nay, công ty vẫn chưa có hàng cung ứng trở lại.

Trước diễn biến phức tạp và mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn đa kháng thuốc trong bệnh viện, Hội đồng thuốc & vật tư y tế một số thông tin về việc sử dụng kháng sinh trên vi khuẩn đa kháng colistin (*văn bản gửi kèm*). Nội dung của thông tin tổng quan, một số nghiên cứu trên *in vitro*, *in vivo* và hướng dẫn trên thế giới. Theo đó, Chủ tịch Hội đồng thuốc & Điều trị Bệnh viện đề xuất:

1. Các đơn vị lâm sàng tham khảo thông tin gửi kèm để được xem xét lựa chọn phác đồ kháng sinh thay thế phù hợp.
2. Căn cứ vào tình trạng, diễn biến lâm sàng, cận lâm sàng dựa trên kiến thức và kinh nghiệm, bác sĩ điều trị quyết định lựa chọn thuốc phù hợp với từng người bệnh. Theo dõi chặt chẽ đáp ứng lâm sàng và điều chỉnh phác đồ điều trị.
3. Tiến hành hội chẩn liên khoa hoặc toàn viện để lựa chọn phương án điều trị phù hợp và hiệu quả nhất.

**GIÁM ĐỐC
CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG**


PGS.TS. NGUYỄN QUỐC ANH

<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Một trong những lựa chọn sau	Phối hợp Aminoglycosid với một trong những lựa chọn sau	Phối hợp Meropenem với một trong những lựa chọn sau
▪ Betalactam phối hợp aminoglycosid	▪ Piperacillin/tazobactam	▪ Aminoglycosid
HOẶC ▪ Ampicillin/sulbactam phối hợp aminoglycosid	HOẶC ▪ Cefazidim	HOẶC ▪ Tigecyclin (nếu kết quả kháng sinh đồ còn nhạy cảm, không dùng trong nhiễm khuẩn huyết)
HOẶC ▪ Tigecyclin (nếu kết quả kháng sinh đồ còn nhạy cảm, không dùng trong nhiễm khuẩn huyết)	HOẶC ▪ Cefepim	HOẶC ▪ Fosfomycin
HOẶC ▪ Imipenem phối hợp minocyclin	HOẶC ▪ Meropenem	

Nơi nhận:
- Như trên;
- Lưu văn thư;
- Lưu Khoa Dược; KHTH.

Hà Nội, ngày 06 tháng 11 năm 2017

Kính gửi: CÁC ĐƠN VỊ TRONG BỆNH VIỆN

Hiện nay, trước sự gia tăng mạnh mẽ của các bệnh lý nhiễm trùng do các chủng vi khuẩn Gram âm đa kháng như *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* và *Klebsiella*, thuốc colistin trở thành lựa chọn đầu tay trong điều trị các trường hợp nhiễm trùng nặng trong bệnh viện.

Căn cứ theo kết quả đầu thầu năm 2017, biệt dược là Colistin TZF 1MUI (hoạt chất: N-Pharmaceutical Works "Polfa" S.A - Ba Lan) CPC1 cung ứng. Tuy nhiên, ngày 29/09/2017 CPC1 cung ứng của Công ty cổ phần Dược không thể cung ứng mặt hàng trên do lượng thu

Đến nay, công ty vẫn chưa có hàng cung ứng. Trước diễn biến phức tạp và mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn đa kháng thuốc trong bệnh viện, Hội đồng đã thu thập một số thông tin về việc sử dụng kháng sinh có thuốc colistin (văn bản gửi kèm). Nội dung tổng quan, một số nghiên cứu trên *in vitro*, *in vivo* trên thế giới. Theo đó, Chủ tịch Hội đồng thuốc

1. Các đơn vị lâm sàng tham khảo thông tin Dược xem xét lựa chọn phác đồ kháng sinh thay 2. Căn cứ vào tình trạng, diễn biến lâm sàng dựa trên kiến thức và kinh nghiệm, bác sĩ điều trị hợp với từng người bệnh. Theo dõi chặt chẽ đáp ứng điều trị, biến pháp thay đổi phác đồ điều trị.

3. Tiến hành hội chẩn liên khoa hoặc toàn bệnh viện nhằm đưa ra phương án điều trị phù hợp và hiệu

Liều dùng kháng sinh cho bệnh nhân có chức năng gan, thận bình thường

- **Meropenem:** 2g mỗi 8h, truyền kéo dài trong 3h
- **Doripenem:** 1 - 2g mỗi 8h, truyền kéo dài trong 4h
- **Imipenem:** 1g mỗi 6h, truyền kéo dài trong 2h
- **Ceftazidim:** 2g mỗi 8h, truyền kéo dài trong 4h HOẶC liều nạp 2g truyền trong 30 phút, liều duy trì 6g truyền liên tục trong 24h
- **Cefepim:** 2g mỗi 8h, truyền kéo dài trong 4h HOẶC liều nạp 2g truyền trong 30 phút, liều duy trì 6g truyền liên tục trong 24h
- **Piperacilin/tazobactam:** 4,5g mỗi 6h, truyền kéo dài trong 4h
- **Ampicillin/sulbactam:** 3g mỗi 4h (tương đương 6g sulbactam mỗi 24h)
- **Amikacin:** 15-20mg/kg/ngày (có thể bổ sung khí dung liều 25mg/kg/ngày x 3 ngày phối hợp ceftazidim 15mg/kg mỗi 3h x 8 ngày trong viêm phổi do *Pseudomonas aeruginosa*)
- **Gentamicin:** 5-7mg/kg/ngày
- **Fosfomycin:** 8g mỗi 12h
- **Tigecyclin:** liều nạp 200mg, liều duy trì 100mg mỗi 12h
- **Minocyclin:** liều nạp 200mg, liều duy trì 100mg mỗi 12h

CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG THUỐC & ĐIỀU TRỊ


PGS.TS. NGUYỄN QUỐC ANH

Nơi nhận:
- Như trên;
- Lưu văn thư;
- Lưu Khoa Dược; KHTH.

Chân thành cảm ơn nhóm nghiên cứu

Bệnh viện Bạch mai

Khoa Hồi sức tích cực

GS Nguyễn Gia Bình

PGS Đào Xuân Cơ

PGS Đặng Quốc Tuấn

BS Ngô Minh Biên

và các BS của khoa

Khoa Vi sinh

TS Phạm Hồng Nhung

Các DS lâm sàng

TS Cẩm Tuyết Nga

Ths. Nguyễn Thu Minh

Ths. Đỗ Thị Hồng Gấm

và các DS trong Tổ DLS-Thông tin thuốc

Trường Đại học Dược Hà nội

TS Vũ Đình Hòa

Ths. Nguyễn Thị Tuyền

DS Nguyễn Hoàng Anh (B)

DS Tạ Thị Anh Đào

COMBAT DRUG RESISTANCE



**No action today,
no cure tomorrow**

7 APRIL 2011 WORLD HEALTH DAY



World Health
Organization