

MỘT SỐ VẤN ĐỀ LIÊN QUAN ĐẾN THUỐC TRONG KÊ ĐƠN THUỐC HÓA TRỊ TRÊN BỆNH NHÂN PHỤ UNG THƯ

*Lê Bá Hải¹, Hoàng Thị Phương², Hoàng Văn Bình²
Nguyễn Thành Hải¹, Nguyễn Thị Liên Hương¹, Nguyễn Thị Thảo¹
Thân Thị Hải Hà², Nguyễn Huy Tuấn², Nguyễn Văn Thắng^{2*}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Ghi nhận các vấn đề liên quan đến thuốc (drug-related problem - DPR) trong kê đơn chế độ liều trên bệnh nhân (BN) phụ ung thư. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả dữ liệu từ hồ sơ bệnh án của BN được điều trị hoá chất tại Khoa Phụ Ung thư, Bệnh viện Phụ sản Trung ương có thời gian ra viện từ ngày 01/7/2021 - 30/6/2022. DPR được xác định dựa theo Quyết định số 3547/QĐ-BYT ngày 22/7/2021 của Bộ trưởng Bộ Y tế. **Kết quả:** 1.992 DPR được phát hiện trên 4.347 lượt kê đơn của 159 BN, gồm: 735 DPR liều dùng (36,9%), 155 DPR dung môi pha loãng (7,8%), 382 DPR tốc độ tiêm truyền và 720 DPR khoảng cách giữa các chu kỳ điều trị (36,1%). DPR về liều dùng chủ yếu là DPR liều thấp (77,4%), mức độ chênh lệch giữa liều thực tế và liều lý thuyết chủ yếu trong khoảng 10 - 20% (61,0%). **Kết luận:** DPR được phát hiện chủ yếu liên quan đến liều dùng và cách dùng (là loại DPR có thể phòng tránh được). Do đó, cần tăng cường triển khai hoạt động dược lâm sàng trên BN phụ ung thư để hạn chế DPR, giúp đảm bảo hiệu quả và an toàn trong điều trị hoá trị liệu.

Từ khóa: Vấn đề liên quan đến thuốc; DPR; Hoá trị liệu; Ung thư phụ khoa.

SOME DRUG-RELATED PROBLEMS IN PRESCRIBING CHEMOTHERAPY DRUGS TO GYNECOLOGICAL CANCER PATIENTS

Abstract

Objectives: To detect drug-related problems (DRP) associated with dosing regimens prescribed to patients. **Methods:** A retrospective, descriptive study utilized data from medical records of patients treated with chemotherapy in the

¹Trường Đại học Dược Hà Nội

²Bệnh viện Phụ sản Trung ương

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Văn Thắng (dr.thang0805@gmail.com)

Ngày nhận bài: 11/9/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 10/10/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i9.1017>

Gynecologic Oncology Department at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology. The study focused on patients discharged between July 1, 2021 and June 30, 2022. DRP is determined according to the Ministry of Health guidance at Decision No. 3547/QĐ-BYT. **Results:** 1,992 DRPs were detected across 4,347 prescriptions for 159 patients. These included 735 DRPs related to dosage (36.9%), 155 DRPs involving dilution solvents (7.8%), 382 DRPs related to infusion rates (19.2%), and 720 DRPs concerning treatment cycle intervals (36.1%). The majority of dosage-related DRPs were due to underdosing (77.4%), with most discrepancies between actual and theoretical doses falling within the 10 - 20% range (61.0%). **Conclusion:** Most of the DRPs identified were associated with dosage and administration, which are preventable. Therefore, enhancing clinical pharmacy services for gynecologic oncology patients is necessary to reduce DRPs and ensure the safety and effectiveness of chemotherapy.

Keywords: Drug-related problem; DRP; Chemotherapy; Gynecologic oncology.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Vấn đề liên quan đến thuốc là “một tình huống, sự kiện liên quan đến điều trị bằng thuốc mà thực sự hoặc có khả năng ảnh hưởng đến kết quả điều trị” [1]. DRP có thể xảy ra ở bất cứ giai đoạn nào, việc phát hiện DRP có ý nghĩa quan trọng, nhất là đối tượng mắc bệnh lý đặc biệt và/hoặc sử dụng các thuốc có nguy cơ cao như thuốc điều trị ung thư. Trên thế giới, đã có nhiều nghiên cứu chỉ ra cần có sự phối hợp chặt chẽ của nhóm đa ngành bác sĩ - dược sĩ - điều dưỡng để nâng cao hiệu quả của công tác quản lý sử dụng thuốc lấy BN làm trung tâm [1, 2]. Với vai trò quan trọng trong hoạt động nhóm đa ngành, dược sĩ lâm sàng giúp tăng cường phát hiện, xử trí và phòng tránh DRP.

Nhận thấy tầm quan trọng của dược sĩ trong hoạt động nhóm đa ngành, Bệnh viện Phụ sản Trung ương đã triển khai hoạt động dược lâm sàng tại một số khoa, trong đó có Khoa Phụ Ung thư. Tuy nhiên, với đội ngũ nhân lực còn mỏng, dược sĩ lâm sàng phải kiêm nhiệm nhiều công việc khác. Do đó, việc thẩm định y lệnh, giám sát thực hiện thuốc của điều dưỡng và theo dõi phản ứng có hại của thuốc trên BN để phát hiện DRP chưa được thực hiện trên 100% đơn thuốc.

Vì vậy, với mong muốn có cái nhìn khái quát về DRP trong quá trình kê đơn thuốc điều trị ung thư, từ đó, đề xuất các giải pháp nhằm tăng cường sử dụng thuốc hợp lý, hiệu quả và an toàn, nghiên cứu được thực hiện nhằm: *Phát hiện một số DRP trong kê đơn về chế độ liều của các thuốc điều trị ung thư tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

159 bệnh án của các BN điều trị tại Khoa Phụ Ung thư, Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: Bệnh án có mã lưu trữ “K” hoặc “Chorio” có ngày ra viện từ ngày 01/7/2021 - 30/6/2022; được chỉ định ít nhất một trong các loại thuốc điều trị ung thư; đã hoàn thành ít nhất 1 chu kỳ điều trị.

* *Địa điểm và thời gian nghiên cứu*: Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Phụ Ung thư, Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ tháng 12/2022 - 12/2023.

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Cỡ mẫu nghiên cứu*: Tổng mẫu đưa vào nghiên cứu là 159 bệnh án. Lấy theo phương pháp lấy mẫu toàn bộ.

* *Biến số nghiên cứu*:

- Thông tin BN: Chẩn đoán, chiều cao, cân nặng, diện tích da, bạch cầu trung tính, tiểu cầu, creatinine máu, Bilirubin máu toàn phần, ALT, AST.

- Thông tin phác đồ điều trị: Tên phác đồ hoá chất, khoảng cách giữa các chu kỳ, đường dùng, dung môi pha, tốc độ tiêm truyền, liều dùng theo phác đồ, liều dùng được chỉ định.

* *Phương pháp thu thập thông tin*: Thu thập thông tin theo “Mẫu phiếu thu

thập thông tin bệnh án”.

* *Xử lý số liệu*: Dữ liệu được nhập và xử lý trên Microsoft Office Excel 2010.

Quy ước: DRP được xác định dựa theo phụ lục 2 của Quyết định số 3547/QĐ-BYT ngày 22/7/2021 của Bộ trưởng Bộ Y tế, bao gồm:

- DRP trong kê đơn về liều dùng: Liều dùng thực tế chênh lệch quá 10% so với liều theo khuyến cáo. Liều khuyến cáo được tính bằng liều theo phác đồ được cá thể hoá dựa trên các thông số chiều cao, cân nặng, chức năng gan - thận và độc tính trên hệ tạo máu của BN.

- DRP trong kê đơn về cách dùng: Bao gồm kê đơn đường dùng, dung môi pha loãng không phù hợp với khuyến cáo hoặc thời gian tiêm truyền vượt quá 10% so với khuyến cáo.

- DRP trong kê đơn và khoảng cách giữa các chu kỳ điều trị: Khoảng cách giữa các chu kỳ khác so với độ dài chu kỳ chuẩn trong khuyến cáo.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Khoa học và Đạo đức tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương theo số Quyết định 2934/QĐ-PSTW ngày 29/12/2022. Số liệu được Bệnh viện Phụ sản Trung ương cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Các loại DRP

Trên 159 bệnh án nghiên cứu, chúng tôi thống kê được 988 chu kỳ điều trị, với tổng số 4.347 lượt kê đơn thuốc điều trị ung thư. Trong đó, có tới 1.992 DRP trong kê đơn về liều dùng và cách dùng được phát hiện. Chi tiết các loại DRP trong kê đơn được thể hiện trong bảng 1.

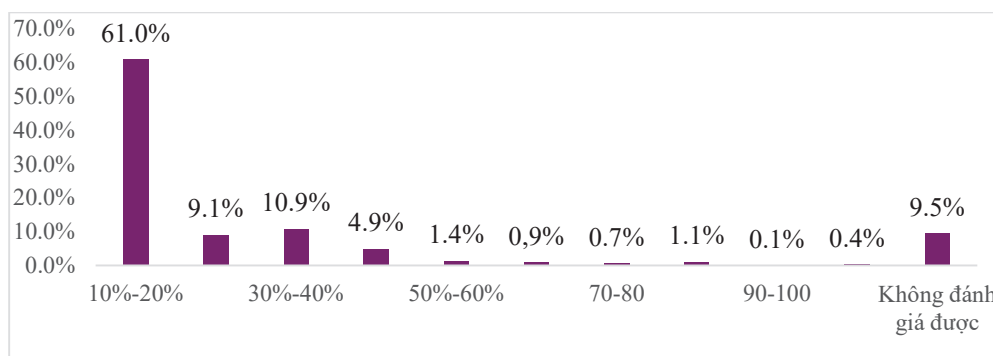
Bảng 1. DRP trong kê đơn của thuốc điều trị ung thư.

Loại DRP	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
DRP liều dùng	735	36,9
DRP trong kê đơn về cách dùng:	1.257	63,1
DRP dung môi pha loãng	155	7,8
DRP tốc độ tiêm truyền	382	19,2
DRP khoảng cách giữa các chu kỳ điều trị	720	36,1
Tổng số	1.992	100

2. DRP trong kê đơn về liều dùng thuốc điều trị ung thư

DRP trong kê đơn về liều dùng tập trung chủ yếu vào DRP liều thấp hơn liều trong phác đồ khuyến cáo (77,4%). Bên cạnh đó, DRP liều cao hơn liều theo khuyến cáo chiếm 13,1% và có 9,5% DRP thiếu thông tin đánh giá.

Mức độ chênh lệch giữa liều thực tế và liều khuyến cáo phần lớn tập trung ở mức 10 - 20% (61,0%). Tuy nhiên, nghiên cứu ghi nhận một tỷ lệ không nhỏ BN được kê đơn lệch > 20% với liều khuyến cáo (29,5%). Cụ thể phân bố các khoảng chênh lệch này được thể hiện chi tiết trong hình 1.



Hình 1. Mức độ chênh lệch về liều dùng trên thực tế so với lý thuyết.

Kết quả nghiên cứu đã xác định được một số nguyên nhân dẫn tới DRP trong kê đơn về liều dùng. Trong đó, nguyên nhân tính sai diện tích bề mặt cơ thể xuất hiện ở 33,5% số DRP trong kê đơn về liều dùng; chưa được hiệu chỉnh liều trên chức năng gan - thận chiếm tỷ lệ nhỏ hơn (22,7%). Số lượng DRP trong kê đơn về liều dùng do nguyên nhân khác chiếm tỷ lệ cao (35,1%).

3. DRP trong kê đơn về cách dùng thuốc điều trị ung thư

Tất cả thuốc điều trị ung thư trong nghiên cứu đều được kê đơn đường tiêm truyền phù hợp với khuyến cáo. Tuy

nhiên, nghiên cứu ghi nhận một số DRP liên quan đến lựa chọn dung môi, thể tích dung môi khi thực hiện kê đơn thuốc.

** DRP trong kê đơn dung môi pha loãng:*

Nghiên cứu phát hiện được 155 DRP trong kê đơn dung môi pha loãng. Trong đó, DRP trong kê đơn về thể tích dung môi chiếm tỷ lệ cao (86,5%). Nghiên cứu cũng ghi nhận 21 DRP về lựa chọn dung môi không phù hợp, liên quan trực tiếp tới pha chế doxorubicin hydroclorid. Chi tiết các DRP về dung môi pha loãng được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. Phân bố DRP trong kê đơn về dung môi pha loãng.

Phân loại DRP	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Loại dung môi không phù hợp	21	13,5
Thể tích dung môi không phù hợp:	134	86,5
Thể tích dung môi lớn hơn	61	39,4
Thể tích dung môi nhỏ hơn	73	47,1
Tổng	155	100

** DRP trong kê đơn tốc độ tiêm truyền:*

Kết quả nghiên cứu chỉ ra có 382 DRP trong kê đơn về tốc độ tiêm truyền, chủ yếu là tốc độ chậm hơn so với khuyến cáo (95,0%). Khoảng thời gian

chênh lệch so với khuyến cáo đều dài hoặc ít hơn tối thiểu 1 giờ. Chỉ có một tỷ lệ nhỏ tốc độ tiêm truyền nhanh hơn so với hướng dẫn (5,0%) tập trung chủ yếu vào hoạt chất doxorubicin hydroclorid.

* *DRP trong kê đơn về khoảng cách giữa các chu kỳ điều trị:*

Có 720 DRP trong kê đơn về khoảng cách giữa các chu kỳ điều trị (93,5% trên tổng số 770 khoảng chu kỳ được chúng tôi đánh giá). Trung vị của các DRP này là 4 ngày. Phần lớn là DRP về khoảng cách giữa chu kỳ dài hơn so với

chu kỳ chuẩn (97,8%). Trong đó, mức độ chênh lệch so với chu kỳ chuẩn chủ yếu tập trung vào khoảng dưới 1 tuần. Tuy nhiên, cũng có tới 9 BN có khoảng thời gian giữa các chu kỳ bị trì hoãn trên 4 tuần. Chi tiết DRP về khoảng cách giữa các chu kỳ điều trị được trình bày trong bảng 3.

Bảng 3. Tỷ lệ không phù hợp về khoảng cách giữa các chu kỳ điều trị.

Phân loại DRP	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Khoảng cách giữa các chu kỳ điều trị dài hơn chu kỳ chuẩn:	704	97,8
< 1 tuần	572	81,2
1 tuần - < 2 tuần	87	12,4
2 tuần - < 3 tuần	34	4,8
3 tuần - < 4 tuần	2	0,3
≥ 4 tuần	9	1,3
Khoảng cách giữa các chu kỳ điều trị ngắn hơn chu kỳ chuẩn	16	2,2
Tổng	720	100

BÀN LUẬN

1. DRP trong kê đơn về liều dùng

DRP trong kê đơn về liều dùng chiếm 36,9% tổng số DRP được nhóm nghiên cứu phát hiện. DRP về liều dùng

có ảnh hưởng lớn tới điều trị: Nếu liều quá thấp, thuốc không đạt nồng độ điều trị, dẫn đến điều trị thất bại; ngược lại, nếu liều quá cao có thể gây độc tính, thậm chí tử vong [3, 4].

Nghiên cứu ghi nhận 9,5% tổng số DRP trong kê đơn về liều dùng không đánh giá được sự phù hợp về liều dùng. Nguyên nhân do thiếu thông tin về chiều cao, cân nặng, diện tích da hoặc kết quả các xét nghiệm cần thiết để xác định liều tiêu chuẩn theo các hướng dẫn. Các thông tin chiều cao, cân nặng, diện tích bề mặt da, chỉ số cận lâm sàng rất quan trọng để đánh giá thể trạng, chức năng gan, thận và tính toán mức liều phù hợp trên BN. Tuy nhiên, quá trình thu thập dữ liệu, nhóm nghiên cứu nhận thấy chiều cao, cân nặng của BN thường chỉ có thông tin vào thời điểm bắt đầu điều trị hoá chất hoặc thời điểm đầu khi chuyển phác đồ; chỉ số chức năng gan, thận chỉ được thực hiện vào đầu chu kỳ điều trị hoá chất hoặc một lần/tháng.

Một số nguyên nhân tiềm tàng có thể dẫn đến DRP trong kê đơn về liều dùng: 33,5% DRP xảy ra do khác biệt về công thức sử dụng để tính diện tích bề mặt da. Nguyên nhân này cũng đã được chỉ ra trong nghiên cứu do Vantard N và CS (2014) tại Pháp: 50,2% DRP do tính toán sai liều thuốc liên quan đến diện tích bề mặt da [5]. Mặc dù là nguyên nhân dẫn đến DRP trong kê đơn về liều dùng nhiều nhất, tuy nhiên, nguyên

nhân này thường dẫn đến DRP có khoảng liều chênh lệch không cao (chủ yếu ở mức 10 - 20%). Nghiên cứu của Vantard N và CS cũng chỉ ra 20% DRP do không hiệu chỉnh liều và 12% DRP do lựa chọn chế độ liều không hợp lý [5]. Kết quả này khá giống với nghiên cứu của chúng tôi khi 2,7% DRP chưa được chỉnh liều thuốc theo các chỉ số cận lâm sàng. Nguyên nhân này thường dẫn đến các DRP có khoảng chênh lệch mức liều lớn (> 20%).

Có 35,1% DRP trong kê đơn về liều dùng chưa được xác định chính xác nguyên nhân do hạn chế của phương pháp hồi cứu chỉ ghi nhận được thông tin có sẵn trong hồ sơ bệnh án. Một số nguyên nhân tiềm tàng có thể liên quan tới cách làm tròn liều chưa phù hợp; hoặc do bác sĩ lo ngại về độc tính của thuốc điều trị ung thư dùng trên đối tượng BN có thể trạng yếu, cao tuổi... nên đã chủ động giảm liều để giảm nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn.

2. DRP trong kê đơn về dung môi pha loãng

Sử dụng sai dung môi pha loãng có thể làm giảm độ hòa tan bột thuốc, làm cho thuốc không tan hoàn toàn; giảm độ ổn định, hoạt tính của thuốc và tăng khả năng bị tủa, lắng đọng. Chỉ định sai thể

tích dung môi pha loãng có thể làm sai lệch tốc độ truyền, ảnh hưởng tới thời gian đạt đỉnh của thuốc. Trong nghiên cứu của chúng tôi, xét riêng 2.858 liều thuốc cần pha loãng trước khi sử dụng, có 21 DRP về loại dung môi pha loãng (0,7%) và 134 DRP về thể tích dung môi pha loãng (4,7%). Kết quả này cho thấy tỷ lệ các DRP giảm rất nhiều so với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thùy Giang (2015) về thời điểm chưa có pha chế tập trung tại bệnh viện (tương ứng là 9,8% DRP loại dung môi pha loãng và 31,5% DRP thể tích dung môi pha loãng) [6]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu chỉ ghi nhận các vấn đề liên quan đến bước kê đơn lưu trữ trong hồ sơ bệnh án do hạn chế của nghiên cứu hồi cứu. Trong thực tế tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương, 100% đơn pha chế của bác sĩ đều được dược sỹ pha chế kiểm tra về dung môi và thể tích pha loãng, nếu có bất thường đều trao đổi kịp thời với bác sĩ để điều chỉnh trước khi dùng thuốc.

3. DRP trong kê đơn về tốc độ tiêm truyền

Tốc độ tiêm truyền không phù hợp có thể ảnh hưởng đến BN: Nếu tốc độ quá nhanh cùng với lượng dịch lớn có thể làm tăng đột ngột nồng độ thuốc trong máu, tăng tỷ lệ gặp phản ứng có hại; nếu

tốc độ truyền quá chậm, thuốc có thể không đạt nồng độ điều trị trong máu hoặc gây tắc mạch do dòng chảy bị ứ trệ. DRP về tốc độ tiêm truyền trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 19,2% tổng số lượt kê đơn thuốc điều trị ung thư (thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của Nguyễn Thùy Giang (> 60%) [6]). Trong đó, chủ yếu là tốc độ tiêm truyền chậm hơn so với khuyến cáo (tương ứng ở 2 nghiên cứu là 99,7% và 95,0% tổng số DRP trong kê đơn về tốc độ tiêm truyền). Nguyên nhân có thể do thói quen trong kê đơn của bác sĩ hoặc bác sĩ lo ngại việc truyền tốc độ nhanh sẽ dễ gặp phải các tác dụng không mong muốn trên BN. Có 18 trường hợp tốc độ tiêm truyền nhanh hơn so với khuyến cáo được xác định là của hoạt chất doxorubicin hydroclorid. Nguyên nhân do thay đổi thông tin về đường dùng từ tiêm tĩnh mạch sang truyền tĩnh mạch với tốc độ tối đa là 1 mg/mL của nhà sản xuất. Mặc dù một số nguồn thông tin cho rằng doxorubicin hydroclorid dùng đường tiêm tĩnh mạch từ 3 - 5 phút có thể làm giảm nguy cơ huyết khối cũng như nguy cơ thoát mạch trong quá trình truyền, nhưng trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn thông tin từ tờ thông tin sản phẩm đang được sử dụng tại bệnh viện để làm tiêu chuẩn đối chiếu.

4. DRP trong kê đơn về khoảng cách giữa các chu kỳ

Thay đổi khoảng cách giữa các chu kỳ điều trị dẫn đến thay đổi cường độ về liều hóa trị [7]. Cường độ về liều hóa trị đại diện cho đơn vị liều của thuốc trong một khoảng thời gian và thông thường, cường độ liều thực tế thường khác với liều trong phác đồ [7, 8]. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ DRP về khoảng cách giữa các chu kỳ chiếm tới 90,2%, chủ yếu là dài hơn chu kỳ chuẩn (97,8%). Kéo dài thời gian giữa các chu kỳ làm giảm cường độ liều, có thể giảm hiệu quả điều trị, ngược lại, nếu rút ngắn khoảng cách giữa các chu kỳ có thể làm tăng hiệu quả diệt khối u, nhưng tiềm ẩn nhiều nguy cơ ảnh hưởng đến an toàn của BN. Một số nguyên nhân dẫn tới các DRP này như tuổi tác, tình trạng bệnh, phản ứng bất lợi gặp phải và các lý do chủ quan hay khách quan khác mà BN không nhập viện theo đúng lịch trình điều trị.

KẾT LUẬN

Một số DRP trong kê đơn thuốc hóa trị trên BN ung thư tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương được ghi nhận có liên quan đến liều lượng, dung môi, tốc độ tiêm truyền. Các DRP này hoàn toàn có thể dự phòng và cải thiện được. Vì vậy, cần có kế hoạch tăng cường hoạt động

giám sát kê đơn và triển khai hoạt động dược lâm sàng hỗ trợ hoạt động kê đơn nhằm đảm bảo an toàn và hiệu quả trong sử dụng thuốc.

Lời cảm ơn: Chúng tôi cảm ơn Ban lãnh đạo Bệnh viện Phụ sản Trung ương đã tạo điều kiện để thực hiện nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Europe Pharmaceutical Care Network. Classification for drug related problems. *PCNE Classification for Drug-Related Problems*. 2020; 9(1).
2. Lekpittaya NKS, Angkanavisul J, Siriudompas T, Montakantikul P, Paiboonvong T. Drug-related problems identified by clinical pharmacists in an academic medical centre in Thailand. *J Pharm Policy Pract*. 2023 Dec 16; 17(1).
3. Abunahlah NEA, Velibeyoglu FM, Sancar M. Drug related problems identified by clinical pharmacist at the Internal Medicine Ward in Turkey. *Int J Clin Pharm*. 2018 Apr; 40(2):360-367.
4. Kim IS, Gratwohl A, Stebler C, Hausmann M, Tichelli A, Stern A, Speck B. Accidental overdose of multiple chemotherapeutic agents. *Korean J Intern Med*. 1989 Jul; 4(2):171-3. DOI: 10.3904/kjim.1989.4.2.171. PMID: 2486848; PMCID: PMC4534987.

5. O'Dowd A. Inquiry to be held after deaths of cancer patients from apparent overdose. *BMJ*. 2007 Aug 11; 335 (7614):274. DOI:10.1136/bmj.39300.394005.DB. PMID:17690352; PMCID: PMC1941873.
6. Vantard N, Ranchon F, et al. EPICC study: Evaluation of pharmaceutical intervention in cancer care. *J Clin Pharm Ther*. 2015; 40(2):196-203.
7. Nguyễn Thùy Giang. Khảo sát cách sử dụng thuốc chống ung thư tại khoa Phụ Ung Thư Bệnh viện Phụ sản Trung Ương. *Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ*, Trường Đại học Dược Hà Nội. 2014.
8. Chu X Xue P, Zhu S. Management of chemotherapy dose intensity for metastatic colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2002; 23(5):141.
9. Lyman GH. Impact of chemotherapy dose intensity on cancer patient outcomes. *JNatl Compr Canc Netw*. 2009; 7(1):99-108.