

**NGHIÊN CỨU TÌNH HÌNH SỬ DỤNG KHÁNG SINH NHÓM BETA –
LACTAM TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH GIÃN PHẾ QUẢN TẠI BỆNH VIỆN
LAO VÀ BỆNH PHỔI VĨNH LONG NĂM 2019 – 2020**

Trần Thị Bảo An¹, Lê Kim Khánh¹, Nguyễn Thanh Truyền², Mai Huỳnh Như^{3*}

1. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

2. Bệnh viện Phổi Vĩnh Long

3. Trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh

*Email: mhnhu@ump.edu.vn

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Giãn phế quản (GPQ) là bệnh lý mạn tính, phổ biến, tỷ lệ mắc ngày càng tăng, dẫn đến nhiều biến chứng và nguy cơ tử vong cao. Theo nghiên cứu của Nguyễn Văn Kính (2013) cho thấy chi phí sử dụng kháng sinh chiếm 36% chi phí điều trị trung bình tại bệnh viện, chủ yếu nhóm beta – lactam. Hiện nay, việc sử dụng kháng sinh (KS) không hợp lý là nguyên nhân gia tăng đề kháng KS và tăng đáng kể chi phí khám chữa bệnh. **Mục tiêu nghiên cứu:** Nghiên cứu đặc điểm sử dụng và đánh giá sử dụng hợp lý kháng sinh nhóm β – lactam trong điều trị bệnh GPQ tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Vĩnh Long năm 2019 – 2020. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 385 bệnh nhân GPQ có chỉ định sử dụng kháng sinh nhóm β – lactam điều trị tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Vĩnh Long từ 1/1/2019 - 31/12/2020. **Kết quả:** Tỷ lệ

chỉ định dùng nhóm penicillin cao nhất là 52,2%, (ampicilin/sulbactam 51,6%), nhóm cephem 42,3% (ceftazidim 50,5%), nhóm carbapenem có tỷ lệ dùng thấp nhất 5,5% (imipenem/cilastatin 95,2%). Tỷ lệ sử dụng phù hợp về liều dùng, khoảng cách, thời gian dùng kháng sinh chiếm tỷ lệ là 77,1%, 60,3%, 21,8%. **Kết luận:** Để đem lại hiệu quả điều trị cao và giảm đề kháng kháng sinh, cần đặc biệt chú ý tuân thủ hướng dẫn của Bộ Y tế về thời gian sử dụng kháng sinh.

Từ khóa: Kháng sinh β – lactam, bệnh giãn phế quản.

ABSTRACT

THE USE OF BETA - LACTAM ANTIBIOTICS IN THE TREATMENT OF BRONCHIECTASIS AT VINH LONG TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASE IN 2019 – 2020

Tran Thi Bao An¹, Le Kim Khanh¹, Nguyen Thanh Truyen², Mai Huynh Nhu^{3}*

1. Can Tho University of Medicine and Pharmacy

2. Vinh Long tuberculosis and lung disease hospital

3. University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City

Background: Bronchiectasis is a chronic, relatively common disease with an increasing incidence that can lead to many complications and a high risk of mortality. Currently, the inappropriate use of antibiotics is the cause of increasing antibiotic resistance and significantly increasing the cost of medical examination and treatment. **Objectives:** Study on the use of β -lactam antibiotics in the treatment of bronchiectasis at Vinh Long Tuberculosis and Lung Disease Hospital in the year 2019 – 2020. **Materials and Methods:** A retrospective descriptive cross-sectional study on bronchiectasis patients treated at Vinh Long Tuberculosis and Lung Disease Hospital from January 1, 2019, to December 31, 2020. Characteristics of antibiotic use and evaluation of rational use of β -lactams in the treatment of bronchiectasis. **Results:** The highest rate of the penicillin group was 52.2%, (ampicillin/sulbactam 51,7%), cephem group 42,3% (ceftazidim 50,5%), carbapenem group had the lowest use rate of 5.5% (imipenem + cilastatin 95,2%). The rate of appropriate use in terms of dose, interval, and duration of antibiotic use accounted for a proportion of 77.1%, 60.3%, and 21.8% respectively. **Conclusions:** To have the most effective treatment and decrease antibiotic resistance, it is important to follow the instruction of the Health Ministry about the duration of antibiotics.

Keywords: β -lactam antibiotics, bronchiectasis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh giãn phế quản là bệnh lý mạn tính, phổ biến, tỷ lệ mắc bệnh ngày càng tăng, bắt đầu từ 50 tuổi và chủ yếu ở phụ nữ, có thể dẫn đến các biến chứng và nguy cơ tử vong cao [4], [5], [8], [9], [12]. Điều trị giãn phế quản bao gồm kiểm soát nhiễm trùng và cải thiện tình trạng phá hủy cấu trúc trong phế quản. Vì thế, kháng sinh nhóm β – lactam có vai trò quan trọng trong điều trị giãn phế quản [3]. Hiện nay, việc sử dụng kháng sinh không hợp lý, không hiệu quả là nguyên nhân làm gia tăng đề kháng kháng sinh và tăng đáng kể chi phí khám chữa bệnh. Nghiên cứu việc sử dụng kháng sinh có ý nghĩa quan trọng trong việc sử dụng kháng sinh có độ nhạy cảm cao giúp tăng hiệu quả điều trị, giảm nguy cơ tử vong, hạn chế tình trạng đề kháng và giảm chi phí điều trị. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “Nghiên cứu tình hình sử dụng kháng sinh nhóm β – lactam trong điều trị bệnh giãn phế quản tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Vĩnh Long năm 2019 – 2020” với mục tiêu:

- + Xác định đặc điểm sử dụng kháng sinh nhóm β – lactam trong điều trị bệnh giãn phế quản.
- + Đánh giá sử dụng hợp lý kháng sinh nhóm β – lactam trong điều trị bệnh giãn phế quản.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- **Đối tượng nghiên cứu:** Hồ sơ bệnh án (HSBA) nội trú của bệnh nhân được chẩn đoán bệnh giãn phế quản điều trị tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Vĩnh Long năm 2019-2020.

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** HSBA nội trú của các bệnh nhân được chẩn đoán bệnh giãn phế quản chỉ định sử dụng kháng sinh nhóm β – lactam điều trị tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Vĩnh Long từ ngày 1/1/2019 đến ngày 31/12/2020.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** HSBA của bệnh nhân thời gian sử dụng kháng sinh nhóm β – lactam ≤ 2 ngày trong thời gian điều trị tại khoa, trốn viện, tử vong, phụ nữ mang thai, trẻ em dưới 18 tuổi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang.

- **Cỡ mẫu:** Là tất cả HSBA nội trú được chẩn đoán giãn phế quản chỉ định sử dụng kháng sinh nhóm β – lactam được điều trị tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Vĩnh Long từ ngày 1/1/2019 đến 31/12/2020. Chọn ra được cỡ mẫu là 385 bệnh án.

- **Phương pháp chọn mẫu:** Lọc lấy danh sách các HSBA từ ngày 1/1/2019 đến ngày 31/12/2020 của những bệnh nhân được chẩn đoán giãn phế quản điều trị tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Vĩnh Long. Tiếp theo lọc ra tất cả HSBA của những bệnh nhân giãn phế quản có chỉ định sử dụng kháng sinh nhóm β – lactam thỏa mãn tiêu chí chọn và tiêu chí loại trừ (385 bệnh án).

- **Nội dung nghiên cứu:**

+ Đặc điểm chung của bệnh nhân: Tuổi, giới tính, phân tầng nguy cơ nhiễm khuẩn, chức năng thận.

+ Đặc điểm sử dụng kháng sinh nhóm β – lactam: Tỷ lệ sử dụng các phân nhóm kháng sinh nhóm β – lactam, tỷ lệ sử dụng các kháng sinh nhóm β – lactam.

+ Đánh giá sử dụng hợp lý các kháng sinh nhóm β – lactam: Các tiêu chí để đánh giá sử dụng hợp lý bao gồm liều dùng kháng sinh, khoảng cách dùng kháng sinh, thời gian sử dụng kháng sinh. So sánh các tiêu chí với các khuyến cáo trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc của nhà sản xuất và quyết định 708/QĐ-BYT về Hướng dẫn Sử dụng kháng sinh của Bộ Y tế năm 2015 [1].

- **Phương pháp xử lý và phân tích số liệu:**

+ Số liệu sau đó được nhập vào phần mềm Microsoft Excel 2010 và chuyển sang phần mềm SPSS 20.0 để xử lý.

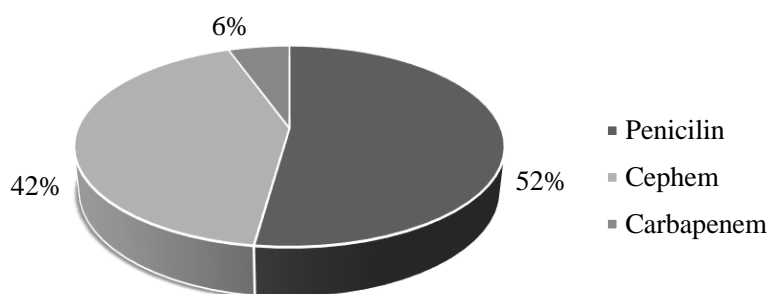
+ Thống kê mô tả: Các biến liên tục phân phối chuẩn được biểu diễn bằng giá trị trung bình (TB) \pm độ lệch chuẩn (SD), các biến định tính được biểu diễn theo tần số và tỷ lệ %.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm sử dụng kháng sinh

- Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu: Tuổi trung bình $71,55 \pm 13,9$, nữ giới chiếm 59,2%, chức năng thận GFR $< 30\text{ml/phút}/1,73\text{m}^2$ chiếm 20,6%, phân tầng nguy cơ bệnh nhân (nhiễm khuẩn liên quan cộng đồng 4,9%, nhiễm khuẩn liên quan cơ sở y tế 68,8%, nhiễm khuẩn bệnh viện 26,2%).

- Đặc điểm sử dụng kháng sinh:



Biểu đồ 1. Tỷ lệ sử dụng các phân nhóm kháng sinh nhóm β – lactam

Nhận xét: Kháng sinh nhóm penicilin được chỉ định sử dụng nhiều nhất với tỷ lệ là 52,2%. Nhóm carbapenem có tỷ lệ chỉ định sử dụng thấp nhất (5,5%).

Bảng 1. Tỷ lệ sử dụng các kháng sinh nhóm β – lactam

Tên nhóm		Tên hoạt chất	Số lượng (Tỷ lệ %)
Nhóm penicilin	Penicilin nhóm II	Oxacilin	1 (0,5)
	Penicilin nhóm III	Ampicilin/sulbactam	113 (51,6)
		Amoxicilin/acid clavulanic	32 (14,6)
	Carboxybenzylpenicilin	Piperacilin/tazobactam	55 (25,1)
		Ticarcilin/acid clavulanic	18 (8,2)
Nhóm cephem	Cephalosporin thế hệ 3	Ceftazidim	95 (50,5)
		Cefoperazon	34 (18,1)
		Ceftizoxim	30 (16)
		Cefoperazon/sulbactam	19 (10,1)
		Cefoxitin	5 (2,7)
		Cefdinir	4 (2,1)
		Cefixim	1 (0,5)
Nhóm carbapenem		Imipenem + cilastatin	20 (95,2)
		Meropenem	1 (4,8)

Nhận xét: Trong nhóm penicilin kháng sinh ampicilin/sulbactam chỉ định sử dụng nhiều nhất với tỷ lệ 51,6%, oxacilin có tỷ lệ sử dụng thấp nhất là 0,5%. Trong nhóm cephem, kháng sinh ceftazidim chiếm tỷ lệ sử dụng nhiều nhất là 50,5%, cefixim được chỉ định sử dụng có tỷ lệ thấp nhất là 0,5%. Trong nhóm carbapenem, kháng sinh imipenem/cilastatin chiếm tỷ lệ sử dụng nhiều nhất là 95,2%.

3.2. Đánh giá về sử dụng hợp lý kháng sinh

- Đánh giá về liều dùng kháng sinh:

Bảng 2. Đánh giá liều dùng của các kháng sinh trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường

Tên thuốc	Liều dùng	
	Không phù hợp	Phù hợp
	Cao hơn	
	n (Tỷ lệ %)	n (Tỷ lệ %)
Ampicilin/sulbactam	-	89 (100)

TẠP CHÍ Y DƯỢC HỌC CẦN THƠ – SỐ 52/2022

Tên thuốc	Liều dùng	
	Không phù hợp	Phù hợp
	Cao hơn	
	n (Tỷ lệ %)	n (Tỷ lệ %)
Amoxicilin/acid clavulanic	-	6 (100)
Ceftazidim	4 (9,1)	40 (90,9)
Cefoperazon	-	34 (100)
Cefoperazon/sulbactam	-	6 (100)
Cefoxitin	-	2 (100)
Ceftizoxim	1 (7,1)	13 (92,9)
Piperacilin/tazobactam	-	27 (100)
Ticarcilin/acid clavulanic	-	3 (100)

Nhận xét: Liều dùng của các kháng sinh trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường đa số phù hợp với khuyến cáo. Riêng liều dùng của kháng sinh ceftazidim và cefoxitin có chỉ định cao hơn so với khuyến cáo với tỷ lệ thấp lần lượt là 9,1% và 7,1%.

- Đánh giá về khoảng cách dùng kháng sinh:

Bảng 3. Đánh giá khoảng cách dùng của các kháng sinh trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường

Tên thuốc	Khoảng cách dùng	
	Không phù hợp	Phù hợp
	Dài hơn so với khuyến cáo	
	n (Tỷ lệ %)	n (Tỷ lệ %)
Ampicilin/sulbactam	89 (100)	-
Amoxicilin/acid clavulanic	-	6 (100)
Ceftazidim	-	44 (100)
Cefoperazon	-	34 (100)
Cefoperazon/sulbactam	-	6 (100)
Cefoxitin	1 (50)	1 (50)
Ceftizoxim	8 (57,1)	6 (42,9)
Piperacilin/tazobactam	7 (25,9)	20 (74,1)
Ticarcilin/acid clavulanic	3 (100)	-

Nhận xét: Khoảng cách dùng của các kháng sinh trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường chỉ định dài hơn so với khuyến cáo là ampicilin/sulbactam (100%), cefoxitin (50%), ceftizoxim (57,1%) và ticarcilin/acid clavulanic (100%).

- Đánh giá về thời gian sử dụng kháng sinh:

Bảng 4. Tỷ lệ sử dụng phù hợp

	Phù hợp n (Tỷ lệ %)	Không phù hợp n (Tỷ lệ %)
Liều dùng kháng sinh	297 (77,1)	88 (22,9)
Khoảng cách dùng kháng sinh	232 (60,3)	153 (39,7)
Thời gian sử dụng kháng sinh	84 (21,8)	301 (71,2)

Nhận xét: Tỷ lệ sử dụng phù hợp về liều dùng kháng sinh chiếm tỷ lệ cao với 77,1%. Tỷ lệ sử dụng phù hợp về khoảng cách dùng kháng sinh chiếm tỷ lệ cao với 60,3%. Tỷ lệ sử dụng phù hợp về thời gian sử dụng kháng sinh chiếm tỷ lệ thấp với 21,8%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm sử dụng kháng sinh

Các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu có độ tuổi trung bình là 71,55 tuổi, nữ giới chiếm chủ yếu (59,2%). Theo nghiên cứu của Adelina Amorim và cộng sự năm 2017 cho thấy tuổi trung bình của các bệnh nhân giãn phế quản là 54,7 tuổi, nữ chiếm 60,8% [7]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy tuổi trung bình cao hơn so với nghiên cứu của Adelina Amorim có thể do khác biệt về đặc điểm mô hình bệnh tật.

Qua nghiên cứu cho thấy phân nhóm kháng sinh penicilin được chỉ định sử dụng nhiều nhất với tỷ lệ là 52,2%. Vì theo nghiên cứu của Adelina Amorim và cộng sự năm 2019 cho thấy vi khuẩn phân lập được nhiều nhất trong bệnh giãn phế quản là *Haemophilus influenzae* (32,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (30,1%), *Staphylococcus aureus* (4,4%), *Stenotrophomonas maltophilia* (5,9%), *Streptococcus pneumoniae* (3,6%)... [7]. Vì vậy các kháng sinh nhóm penicilin có tác dụng hiệu quả trên các chủng vi khuẩn trong điều trị bệnh giãn phế quản. Phân nhóm kháng sinh carbapenem có tỷ lệ chỉ định sử dụng thấp nhất là 5,5% do đây là nhóm kháng sinh có hoạt lực mạnh và phổ kháng khuẩn rộng, có tác dụng trên nhiều chủng vi khuẩn đã đề kháng với nhiều nhóm kháng sinh [3]. Trong nhóm penicilin, ampicilin/sulbactam chỉ định sử dụng nhiều nhất với tỷ lệ 51,6%, việc kết hợp với một chất ức chế β – lactamase giúp mở rộng phổ kháng khuẩn được chỉ định trên điều trị tụ cầu nhạy cảm methicilin và các vi khuẩn gây nhiễm khuẩn hô hấp cộng đồng [5]. Ceftazidim thuộc nhóm cephem có tỷ lệ sử dụng cao nhất là 50,2% và được xem là kháng sinh hàng đầu để điều trị các nhiễm khuẩn nặng nằm viện [5].

4.2. Đánh giá về sử dụng hợp lý kháng sinh

Tỷ lệ sử dụng phù hợp về liều dùng kháng sinh chiếm tỷ lệ cao với 77,1%. Sử dụng không phù hợp về liều dùng kháng sinh chiếm tỷ lệ 22,9% bao gồm việc sử dụng liều dùng kháng sinh cao hơn ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường và bệnh nhân có chức năng thận suy giảm, với một tỷ lệ thấp chỉ định liều dùng kháng sinh thấp hơn ở những bệnh nhân có chức năng thận suy giảm. Việc chỉ định kháng sinh liều cao hơn so với khuyến cáo (như ceftazidim, ceftizoxim, imipenem/cilastatin) có thể làm tăng nồng độ kháng sinh trong máu dẫn đến tăng độc tính của thuốc và chỉ định kháng sinh không đủ liều (như ampicilin/sulbactam, ticarcilin/acid clavulanic) có thể gây nguy cơ không đạt nồng độ điều trị của kháng sinh đồng thời tăng tỷ lệ đề kháng kháng sinh của vi khuẩn dẫn đến điều trị thất bại và tăng nguy cơ tử vong trên bệnh nhân. Mặc dù không có nghiên cứu tương tự để so sánh nhưng theo kết quả nghiên cứu của Fadi Jarab và cộng sự năm 2017 nghiên cứu về điều chỉnh liều kháng sinh trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận tại bệnh viện Jordan chúng tôi cũng nhận thấy có 62% trường hợp sử dụng kháng sinh imipenem/cilastatin với liều dùng cao hơn so với khuyến cáo trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận [10].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được tỷ lệ sử dụng phù hợp về khoảng cách dùng kháng sinh chiếm tỷ lệ cao với 60,3%. Sử dụng không phù hợp về khoảng cách dùng kháng sinh chiếm tỷ lệ 39,7%. Trong đó, chỉ định khoảng cách dùng của các kháng sinh ampicilin/sulbactam, cefoxitin, ceftizoxim và ticarcilin/acid clavulanic trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường và khoảng cách dùng của các kháng sinh cefoxitin và ticarcilin/acid clavulanic trên bệnh nhân có chức năng thận suy giảm được chỉ định dài hơn so với khuyến cáo. Việc sử dụng các kháng sinh này không đủ khoảng cách liều theo khuyến cáo sẽ không đảm bảo được thời gian tối ưu để duy trì nồng độ kháng sinh ở mức cao hơn MIC của vi khuẩn

(T>MIC). Khoảng cách dùng của một số kháng sinh trên bệnh nhân có chức năng thận suy giảm được chỉ định ngắn hơn so với khuyến cáo bao gồm ceftazidim (29,1%), piperacilin/tazobactam (17,9%), imipenem/cilastatin (38,1%). Các kháng sinh nhóm β – lactam hầu hết bài tiết qua nước tiểu, suy thận có ảnh hưởng lớn đến các thuốc bài xuất qua thận ở dạng còn hoạt tính. Vì thế khi rút ngắn khoảng cách dùng của các kháng sinh trên bệnh nhân có chức năng thận suy giảm sẽ dẫn đến làm giảm hệ số thanh thải của thuốc, gây tích lũy, kéo dài $t_{1/2}$ dẫn tới tăng tác dụng và độc tính của thuốc [13].

Tỷ lệ bệnh án được chỉ định sử dụng kháng sinh có thời gian không phù hợp với khuyến cáo chiếm tỷ lệ cao với 71,7%. Nguyên nhân tỷ lệ sử dụng không phù hợp về thời gian sử dụng kháng sinh chiếm tỷ lệ cao là do thời gian dùng kháng sinh thường dựa trên kinh nghiệm, xét nghiệm vi sinh, tình trạng nhiễm trùng nặng nhẹ, dựa vào đáp ứng lâm sàng, dựa vào ổ nhiễm trùng chính mà bác sĩ điều trị cân nhắc việc chỉ định thời gian sử dụng kháng sinh phù hợp cho từng bệnh nhân cụ thể.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu ghi nhận kết quả như sau: Kháng sinh nhóm penicilin được chỉ định sử dụng nhiều nhất với tỷ lệ là 52,2%, kháng sinh nhóm carbapenem có tỷ lệ chỉ định sử dụng thấp nhất (5,5%), tỷ lệ sử dụng phù hợp về liều dùng kháng sinh chiếm tỷ lệ 77,1%, tỷ lệ sử dụng phù hợp về khoảng cách dùng kháng sinh chiếm tỷ lệ 60,3%, thời gian sử dụng kháng sinh không phù hợp với khuyến cáo chiếm tỷ lệ cao với 71,7%. Để đem lại hiệu quả điều trị cao và giảm đề kháng kháng sinh, cần đặc biệt chú ý tuân thủ hướng dẫn của Bộ Y tế về thời gian sử dụng kháng sinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2015), Quyết định 708/QĐ-BYT ngày 2/3/2015 về Hướng dẫn Sử dụng kháng sinh, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
2. Bộ Y tế (2020), Quyết định số 5631/QĐ-BYT, ngày 31/12/2020 về việc ban hành tài liệu Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
3. Ngô Quý Châu (2018), Bệnh học Nội Khoa tập 1, Nhà xuất bản Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, tr. 71-77.
4. Nguyễn Văn Thành, Cao Thị Mỹ Thúy (2013), Phác đồ Điều trị và Quy trình Kỹ thuật Trong Thực hành Nội khoa Bệnh phổi, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 37-42. 3
5. Phạm Hùng Vân và Phạm Thái Bình (2013), Kháng sinh - Đề kháng kháng sinh kỹ thuật kháng sinh đồ các vấn đề cơ bản thường gặp, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
6. Adam T Hill, Anita L Sullivan, James D Chalmers, *et al.* (2019), British Thoracic Society Guideline for Bronchiectasis in Adults, Thorax.
7. Amorim A., Meira L., Margarida, *et al.* (2019), Chronic Bacterial Infection Prevalence, Risk Factors, and Characteristics: A Bronchiectasis Population-Based Prospective Study, *J. Clin. Med.*, 8(3), pp. 315, 2019.
8. Anne B Chang, Keith Grimwood, Colin F Robertson, *et al.* (2012), Antibiotics for Bronchiectasis exacerbations in Children: Rationale and Study Protocol for a Randomised Placebo – controlled Trial, *Trials journal*.
9. Felix C. Ringshausen, Andres de Roux, Mathias W. Pletz, *et al.* (2013), Bronchiectasis – Associated Hospitalizations in Germany, 2005-2011: A Population – Based Study of Disease Burden and Trends, *Plos one*, 8(8).
10. Jarab F., Jarab S. A., Mukattash T., *et al.* (2020), Antibiotic dosing adjustments in patients with declined kidney function at a tertiary hospital in Jordan, *International Journal of Clinical Practice*, 74.

11. Huang H. Y., Chung F. T., Lo C. Y., *et al.* (2020), Etiology and characteristics of patients with bronchiectasis in Taiwan: A cohort study from 2002 to 2016, *BMC Pulm. Med.*, vol. 20, no. 1, pp.1-11.
12. Vikas Goyal, Keith Grimwood, Catherine A Byrnes, *et al.* (2018), Amoxicillin–clavulanate versus azithromycin for respiratory exacerbations in children with bronchiectasis (BEST-2): a multicentre, double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial, *Lancet*, 392, pp. 1197-206.
13. Verbeeck R. K., Musuamba F. T. (2009), Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction, *Eur J Clin Pharmacol*, 65(8), pp.757-73.

(Ngày nhận bài: 25/7/2022 – Ngày duyệt đăng: 13/9/2022)
