

Tầm soát biến cố giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid thông qua kết quả xét nghiệm huyết học tại Bệnh viện Bạch Mai

Trần Lê Vương Đại¹, Trần Ngân Hà², Bùi Thị Ngọc Thực¹, Nguyễn Thu Minh¹
Nguyễn Quỳnh Hoa^{1*}, Trần Nhân Thắng¹, Vũ Đình Hòa², Nguyễn Hoàng Anh^{1,2}

¹Khoa Dược, Bệnh viện Bạch Mai

²Trung tâm DI&ADR Quốc gia, Trường Đại học Dược Hà Nội.

Summary

This study was aimed to screen and identify linezolid - induced thrombocytopenia in hospitalized patients based on laboratory database and to describe characteristics of these case. This was a descriptive-retrospective study of inpatients at Bach Mai hospital. These patients had a platelet count < 150 G/L and used linezolid based on laboratory database and electronic medical record were collected in 2019. The cases of linezolid-induced thrombocytopenia were defined according to the WHO - UMC causality assessment method. Of 4830 thrombocytopenia cases, 146 suspected linezolid-induced thrombocytopenia (3.0 %) cases were identified. The incidence of linezolid-induced thrombocytopenia in patients treated with linezolid was 146/2172 (6.7 %) which corresponding to 146/165644 (0.09 %) inpatients during the study period. The severity of thrombocytopenia in most of the cases were classified as mild (63.7 %), with lag time of more than 1 weeks (71.2 %) and the time to be resolved within one week (50.7 %). In conclusion, the screening laboratory test result were found to be adjunctive approach to identify cases suspected with linezolid-induced thrombocytopenia, which is often under - reporting by the spontaneous reporting system.

Keywords: Thrombocytopenia, linezolid, adverse drug reactions, screening laboratory test result.

Đặt vấn đề

Bên cạnh những lợi ích không thể phủ nhận đối với sức khỏe cộng đồng, thuốc luôn tiềm ẩn những rủi ro về tính an toàn và đặt ra nhiều thách thức đối với công tác quản lý sử dụng thuốc. Phản ứng có hại của thuốc (ADR) là một trong những nguyên nhân làm tăng tỷ lệ nhập viện, tỷ lệ tử vong và trở thành một gánh nặng tài chính đối với hệ thống y tế^[10]. Do đó, nhiều phương pháp giám sát ADR đã được triển khai trong bệnh viện nhằm phát hiện và đo lường nguy cơ. Từ đó, hình thành các biện pháp ngăn chặn hậu quả, đảm bảo an toàn cho người sử dụng thuốc, đồng thời giảm bớt những chi phí

không đáng có cho hệ thống chăm sóc sức khỏe cộng đồng. Phương pháp tầm soát các biến cố bất lợi thông qua xét nghiệm cận lâm sàng là một trong những phương pháp giám sát tích cực với những ưu điểm vượt trội về tính hiệu quả và tiết kiệm nhân lực^[1]. Tại Việt Nam, phương pháp này đã được áp dụng thành công tại một số bệnh viện như Bệnh viện Hữu Nghị, Viện Huyết học và Truyền máu Trung ương và Bệnh viện Bạch Mai trong phát hiện các biến cố bất lợi tăng kali máu hay tổn thương gan nghi ngờ do thuốc^[2-4]. Với sự gia tăng của vi khuẩn gram dương kháng thuốc, linezolid được biết đến là một kháng sinh dự trữ quan trọng trong điều trị nhiễm khuẩn do *S. aureus* kháng methicilin (MRSA). Phản ứng có hại nghiêm trọng bao gồm độc tính trên huyết học (giảm tiểu cầu) đã được lưu ý với kháng sinh này, tuy nhiên lại rất ít được ghi nhận trong hệ thống

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Quỳnh Hoa
Email: quynhhoa29@gmail.com
Ngày nhận: 02/11/2021
Ngày phản biện: 26/11/2021
Ngày duyệt bài: 24/12/2021

báo cáo tự nguyện ADR từ các nhân viên y tế. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu tầm soát, phát hiện và mô tả đặc điểm biến cố giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid trên bệnh nhân nội trú thông qua sàng lọc kết quả xét nghiệm huyết học tại Bệnh viện Bạch Mai.

Đối tượng và phương pháp

Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên toàn bộ các xét nghiệm tiểu cầu (PLT) của bệnh nhân nội trú tại Bệnh viện Bạch Mai có ngày làm xét nghiệm từ 01/01/2019 đến 31/12/2019 và bệnh án của những bệnh nhân nội trú có kết quả xét nghiệm tiểu cầu < 150 G/L đồng thời có sử dụng linezolid^[12]. Những bệnh nhân tử vong do không tiếp cận được bệnh án, bệnh nhân có bệnh lý huyết học, đang điều trị hóa trị, mắc bệnh tự miễn, sốt xuất huyết và bệnh nhi dưới 18 tuổi sẽ bị loại trừ khỏi nghiên cứu^[6, 11].

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu. Kết quả xét nghiệm tiểu cầu được thu thập tại Trung tâm Huyết học và Truyền máu. Dữ liệu của bệnh nhân được khai thác từ bệnh án. Bệnh nhân giảm tiểu cầu được quy ước là bệnh nhân có kết quả xét nghiệm với số lượng tiểu cầu (PLT) < 150 G/L^[12]. Đánh giá mối quan hệ nhân quả giữa thuốc và biến cố theo thang của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) được thực hiện độc lập bởi 2 dược sĩ trong nhóm nghiên cứu.

Chỉ tiêu nghiên cứu: Tỷ lệ biến cố giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid; đặc điểm bệnh nhân giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid (tuổi, giới, mức lọc cầu thận ước tính ban đầu trước khi sử dụng linezolid theo công thức Cock-Croft & Gault, thời gian sử dụng linezolid, chẩn đoán bệnh chính, bệnh mắc kèm) và đặc điểm biến cố giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid (mức độ nặng, thời gian tiềm tàng, thời gian hồi phục, biện pháp xử trí và kết quả sau xử trí).

Xử lý số liệu

Thông tin sau khi thu thập được mã hoá, nhập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel

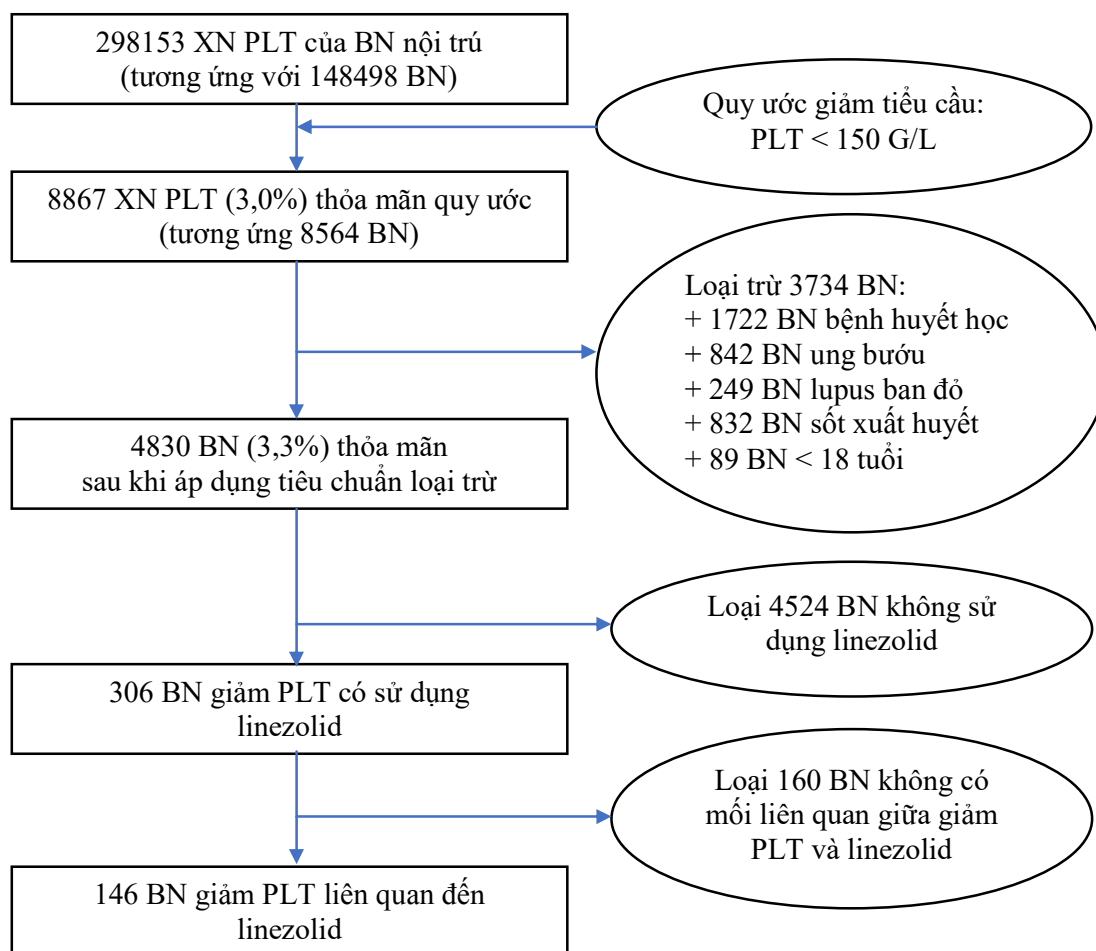
2016. Kết quả được xử lý thống kê mô tả với các thông số mô tả được biểu diễn dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn và tính toán theo tỷ lệ phần trăm.

Kết quả nghiên cứu

Kết quả tầm soát biến cố giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid

Trong thời gian khảo sát, có tổng số 298.153 xét nghiệm tiểu cầu của 148.498 bệnh nhân nội trú tại Bệnh viện Bạch Mai đã được sàng lọc. Kết quả quá trình tầm soát được thể hiện trong hình 1.

Theo quy ước về biến cố giảm tiểu cầu, nhóm nghiên cứu lọc ra được 8.867 xét nghiệm có giá trị PLT < 150 G/L (chiếm 3,0% tổng số xét nghiệm), tương ứng với 8.564 bệnh nhân. Những bệnh nhân này được tầm soát tiếp theo các tiêu chuẩn loại trừ, còn lại 4.830 bệnh nhân (chiếm 3,3% tổng số bệnh nhân) thỏa mãn. Phối hợp với Phòng Công nghệ thông tin để thu thập dữ liệu về sử dụng thuốc, nhóm nghiên cứu tiến hành loại ra 4.524 bệnh nhân không sử dụng linezolid trong khoảng thời gian nghiên cứu. Kết quả thu được 306 bệnh nhân giảm tiểu cầu có sử dụng linezolid được đưa vào đánh giá mối quan hệ nhân quả. Dữ liệu đầy đủ của các bệnh nhân này được thu thập từ hồ sơ bệnh án để đánh giá mối quan hệ nhân quả giữa linezolid và biến cố giảm tiểu cầu theo thang của WHO. Kết quả, có 146 cặp linezolid – biến cố giảm tiểu cầu được đánh giá là có mối liên quan (chiếm 47,7 % tổng số bệnh nhân được đánh giá). Trong đó, 92 cặp (30,2 %) được đánh giá ở mức “có thể”, 52 cặp (17,0 %) được đánh giá ở mức “có khả năng” và 2 cặp (0,7 %) được phân loại ở mức “chắc chắn”. Ngoài ra, có 160 (52,3 %) cặp thuốc linezolid – biến cố giảm tiểu cầu được đánh giá ở mức không chắc chắn do thời điểm xảy ra biến cố không có mối liên hệ với thời gian sử dụng thuốc.



Ghi chú: XN-xét nghiệm, BN-bệnh nhân, PLT-số lượng tiểu cầu

Hình 1. Kết quả tầm soát biến cố giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid

Tỷ lệ gặp biến cố giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid

- Tỷ lệ gặp biến cố giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid trên tổng số bệnh nhân có sử dụng linezolid là 146 bệnh nhân/2172 bệnh nhân[†] (chiếm 6,7%).

- Tỷ lệ gặp biến cố giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid trên tổng số bệnh nhân có biến cố giảm tiểu cầu là 146 bệnh nhân/4830 bệnh nhân (chiếm 3,0%).

- Tỷ lệ gặp biến cố giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid trên tổng số bệnh nhân điều trị nội trú tại Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian nghiên cứu là 146 bệnh nhân/165644 bệnh

nhân[‡] (chiếm 0,09%).

Ghi chú: [†] Số bệnh nhân sử dụng linezolid tại bệnh viện Bạch Mai trong năm 2019; [‡] Tổng số bệnh nhân điều trị nội trú tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2019.

Đặc điểm bệnh nhân giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid

Đặc điểm của các bệnh nhân giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid bao gồm: Tuổi, giới tính, mức lọc cầu thận ước tính ban đầu trước khi dùng linezolid, thời gian sử dụng linezolid, chẩn đoán bệnh chính (phân loại theo mã ICD 10 của Tổ chức Y tế Thế giới) và tình trạng bệnh mắc kèm được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid

Đặc điểm		Số lượng (%) (n = 146)	Đặc điểm		Số lượng (%) (n = 146)
Tuổi (năm) [TB ± SD]		59,8 ± 14,6	Thời gian sử dụng linezolid		4,5 (1-41)
Giới tính (nam)		86 (58,9)	≤ 7 ngày		67 (45,9)
Mức lọc cầu thận ước tính ban đầu (ml/phút)			8-14 ngày		51 (34,9)
eGFR ≥ 60 ml/phút		10 (6,8)	15-28 ngày		23 (15,8)
30 ml/phút ≤ eGFR < 60 ml/phút		24 (16,4)	> 28 ngày		5 (3,4)
eGFR < 30 ml/phút		12 (8,2)	Tình trạng bệnh mắc kèm		
Thiếu thông tin để ước tính theo công thức Cock-Croft & Gault		100 (68,6)	Không có bệnh lý mắc kèm		14 (9,6)
Chẩn đoán bệnh chính			1 bệnh mắc kèm		49 (33,6)
I00-I99	Bệnh hệ tuần hoàn	41 (28,0)	2 bệnh mắc kèm		36 (24,7)
A00-B99	Bệnh nhiễm trùng và ký sinh trùng	18 (12,3)	Trên 2 bệnh mắc kèm		47 (32,1)
J00-J99	Bệnh hệ hô hấp	3 (2,0)	Các bệnh mắc kèm thường gặp		
M00-M99	Bệnh hệ cơ, xương khớp và mô liên kết	3 (2,0)	Bệnh gan		13 (8,9)
R00-R99	Các triệu chứng bất thường về lâm sàng, cận lâm sàng chưa phân loại nơi khác	9 (6,2)	Bệnh thận		24 (16,4)
Z00-Z99	Các yếu tố liên quan đến tình trạng sức khỏe	50 (34,2)	Đái tháo đường		22 (15,1)
			Tăng huyết áp		30 (20,5)
			Suy tim		40 (27,4)
			Bệnh tim mạch khác		58 (39,7)
			Bệnh Gút		6 (4,1)

Trong 146 bệnh nhân giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid, nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn (58,9 %), với tuổi trung bình là 59,8 (± 14,6). Có 36 bệnh nhân (24,6 %) có mức lọc cầu thận ước tính ban đầu trước khi dùng linezolid < 60 ml/phút, tuy nhiên phần lớn bệnh nhân (68,6 %) thiếu thông tin về giá trị eGFR trước khi dùng linezolid. Thời gian sử dụng linezolid phần lớn trong vòng 7 ngày (45,9 %), và từ 8 đến 14 ngày (34,9 %). Các bệnh nhân này chủ yếu được chẩn đoán với bệnh lý chính là bệnh hệ tuần hoàn (28,0 %) và bệnh nhiễm trùng, ký sinh trùng (12,3 %). Đặc biệt, có 50 bệnh nhân (34,2 %) có chẩn đoán bệnh chính thuộc nhóm các yếu tố liên quan đến tình trạng sức khỏe (có thể có các thiết bị cấy ghép tim và mạch máu). Hầu hết bệnh nhân gặp biến cố giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid đều có bệnh lý mắc kèm (90,4 %). Trong đó, 16,4 % bệnh nhân mắc bệnh thận (bao gồm suy thận, hội chứng thận hư, sỏi thận), 20,5 % bệnh nhân tăng huyết áp, 27,4 % bệnh nhân suy tim và 39,7 % bệnh nhân mắc các bệnh tim mạch khác.

Đặc điểm biến cố giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid

Các đặc điểm về biến cố giảm tiểu cầu

liên quan đến linezolid bao gồm: Mức độ nặng của biến cố theo thang CTCAE của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ, thời gian tiềm tàng và thời gian hồi phục. Các đặc điểm này được trình bày trong bảng 2.

Biến cố giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid chủ yếu xảy ra ở mức độ nhẹ (63,7 %). Ngoài ra, mức đe dọa tính mạng (PLT < 25 G/L) xảy ra với 15 bệnh nhân (10,3 %) và giá trị PLT thấp nhất được ghi nhận là 3 G/L. Trung vị thời gian tiềm tàng từ khi dùng linezolid đến khi ghi nhận biến cố giảm tiểu cầu là 1,5 ngày (với khoảng dao động từ 1 đến 24 ngày). Thời gian tiềm tàng trong khoảng từ vài ngày đến 1 tuần chiếm tỷ lệ nhiều nhất (71,2 %). Ngoài ra, có 23,3 % bệnh nhân gặp biến cố sau 8 đến 14 ngày sử dụng thuốc và 5,5 % bệnh nhân gặp biến cố sau khi dùng thuốc trên 14 ngày. Về thời gian hồi phục sau khi xuất hiện giảm tiểu cầu, đa số biến cố hồi phục sau thời gian từ 1 đến 7 ngày, chiếm 50,7 %. Trường hợp hồi phục muộn nhất là sau 1 tháng. Bên cạnh đó, có 60 bệnh nhân (41,1 %) không xác định được thời gian hồi phục do bệnh nhân xuất viện khi giá trị PLT chưa trở về ngưỡng bình thường.

Bảng 2. Đặc điểm biến cố giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid

Đặc điểm	Số lượng (%) (n = 146)
<i>Mức độ nặng theo thang CTCAE</i>	
Mức 1 (nhẹ): 75 đến < 150 G/L	93 (63,7)
Mức 2 (trung bình): 50 đến <75 G/L	25 (17,1)
Mức 3 (nặng): 25 đến <50 G/L	13 (8,9)
Mức 4 (đe dọa tính mạng): <25 G/L	15 (10,3)
<i>Thời gian tiềm tàng*</i>	
Trung vị (giá trị nhỏ nhất – giá trị lớn nhất) (ngày)	1,5 (1 – 24)
≤ 7 ngày	104 (71,2)
8-14 ngày	34 (23,3)
>14 ngày	8 (5,5)
<i>Thời gian hồi phục**</i>	
Sau 0 – 1 tuần	74 (50,7)
Sau 1 tuần – 1 tháng	12 (8,2)
Không rõ	60 (41,1)

* Thời gian tiềm tàng là khoảng thời gian từ khi bắt đầu sử dụng thuốc đến khi xuất hiện biến cố.

** Thời gian hồi phục là khoảng thời gian từ khi giá trị PLT chạm đáy đến khi trở về giá trị bình thường.

Biện pháp xử trí và kết quả sau xử trí biến cố giảm tiểu cầu

Số lượng bệnh nhân được xử trí biến cố giảm tiểu cầu, các biện pháp được sử dụng để xử trí biến cố này và diễn biến phản ứng sau xử trí được trình bày trong bảng 3.

Bảng 3. Biện pháp xử trí và kết quả sau xử trí biến cố giảm tiểu cầu

Đặc điểm	Số lượng (%) (n = 146)	Đặc điểm	Số lượng (%) (n = 146)
<i>Biện pháp xử trí</i>		<i>Kết quả sau xử trí</i>	
Ngừng linezolid	82 (56,2)	Hồi phục	86 (58,9)
Corticosteroid tĩnh mạch	48 (32,9)	Đang hồi phục	27 (18,5)
Truyền khối tiểu cầu	13 (8,9)	Chưa hồi phục	31 (21,2)
Không xử trí	33 (22,6)	Tử vong	2 (1,4)

Trong tổng số 146 bệnh nhân giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid, có 113 bệnh nhân được can thiệp xử trí (chiếm 77,4 %). Trong đó, có 82 bệnh nhân (56,2 %) được ngừng thuốc nghi ngờ sau khi xảy ra biến cố, 48 bệnh nhân được sử dụng thêm corticosteroid đường tĩnh mạch và 13 bệnh nhân (8,9 %) được chỉ định truyền khối tiểu cầu. Theo đó, có 58,9 % bệnh nhân có giá trị PLT trở về bình thường sau khi xử trí, 18,5 % bệnh nhân đang hồi phục và 21,2 % bệnh nhân vẫn chưa hồi phục khi xuất viện/chuyển viện. Đáng lưu ý có 2 trường hợp tử vong, bao gồm một bệnh nhân viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết do tụ cầu vàng và *E. coli*, áp xe cạnh cột sống, đái tháo đường typ 2 có giá trị PLT giảm từ 208 G/L xuống 61 G/L sau 3 ngày sử dụng linezolid và một trường hợp bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn kèm suy thận có giá trị PLT giảm từ 188 G/L xuống 133 G/L sau 2 ngày sử dụng linezolid. Mọi quan hệ nhân quả giữa linezolid và biến cố giảm tiểu cầu ở hai trường hợp này đều được đánh giá ở mức “có thể”.

Bàn luận

Thông qua phương pháp tầm soát biến cố bất lợi từ kết quả xét nghiệm cận lâm sàng, chúng tôi đã ghi nhận 146 trường hợp giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid tại Bệnh viện Bạch Mai trong năm 2019. Trong khi đó, dữ liệu báo cáo ADR tự nguyện trong giai đoạn 2013 - 2019 của Bệnh viện Bạch Mai chỉ ghi nhận 3 báo cáo giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid [6]. Kết quả này cho thấy phương pháp tầm soát biến cố bất lợi thông qua sàng lọc kết quả xét nghiệm cận lâm sàng là phương pháp hữu hiệu, giúp bổ sung cho kênh báo cáo ADR tự nguyện, góp phần phát hiện và ghi nhận thêm các ADR ít được quan tâm.

Tỷ lệ gặp biến cố giảm tiểu cầu do linezolid trên tổng số bệnh nhân sử dụng linezolid trong nghiên cứu của chúng tôi là 6,7 %. Kết quả này cao hơn so với tỷ lệ giảm tiểu cầu do linezolid từ các thử nghiệm lâm sàng pha III (2,4 %) [14], nguyên nhân có thể giải thích do bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có nhiều yếu tố

nguy cơ hơn. Tuy nhiên, so với kết quả từ các nghiên cứu hồi cứu khác với tỷ lệ giảm tiểu cầu do linezolid dao động 12,8 % - 35,8 %, kết quả của chúng tôi vẫn thấp hơn^[7, 8, 11, 13]. Sự chênh lệch này có thể do sự khác biệt về định nghĩa biến cố giảm tiểu cầu, đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu, mô hình bệnh tật và phương pháp đánh giá mối quan hệ nhân quả. Thirot và CS. với định nghĩa PLT giảm ≥ 30 % so với thời điểm ban đầu trước khi dùng thuốc và PLT < 150 G/L thu được tỷ lệ giảm tiểu cầu liên quan linezolid là 18,9 %^[13]. Năm 2018, Rabon và CS. đã xác định tỷ lệ giảm tiểu cầu trên bệnh nhân sử dụng linezolid trên 7 ngày là 35,8 % với định nghĩa PLT < 150 G/L hoặc PLT < 75 % giới hạn bình thường dưới hoặc PLT giảm > 50 % so với thời điểm ban đầu^[11]. Các nghiên cứu này chỉ ghi nhận biến cố giảm tiểu cầu mà không quy kết mối quan hệ nhân quả. Bên cạnh đó, nghiên cứu của chúng tôi còn loại trừ các bệnh nhân có bệnh lý huyết học, bệnh nhân đang điều trị hóa chất, bệnh nhân mắc bệnh tự miễn, sốt xuất huyết và bệnh nhân dưới 18 tuổi, có nhiều khả năng giảm tiểu cầu do bệnh lý nền, tuy nhiên cũng không thể loại trừ nguyên nhân do thuốc. Do đó, tỷ lệ giảm tiểu cầu liên quan linezolid ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi có thể thấp hơn so với thực tế.

Bệnh nhân giảm tiểu cầu liên quan linezolid trong nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi trung bình là $59,8 \pm 14,6$ và nam giới chiếm tỷ lệ nhiều hơn (58,9 %), kết quả này cũng gần tương tự nghiên cứu của Kaya và CS. với tuổi trung bình là $64,5 \pm 19,3$, nam giới (64,9 %), trong đó, giới tính nam được xác định là một yếu tố làm tăng nguy cơ xuất hiện giảm tiểu cầu^[7]. Bên cạnh đó, suy giảm chức năng thận cũng được xác định là một yếu tố làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố giảm tiểu cầu liên quan linezolid^[13]. Nghiên cứu của chúng tôi đã ghi nhận 36 (24,6 %) bệnh nhân có eGFR < 60 ml/phút trên tổng số bệnh nhân có thông tin về giá trị eGFR trước khi sử dụng linezolid và 24 (16,4 %) bệnh nhân có bệnh lý thận. Vẫn còn tới 100 bệnh nhân (trên tổng số 146 trường hợp giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid) thiếu thông tin để ước tính eGFR ban đầu nên cũng ảnh hưởng đến sự chính xác của tỷ lệ/khoảng giá trị mức lọc cầu thận ban đầu của bệnh nhân. Về chẩn đoán bệnh chính, nhóm bệnh được chẩn đoán với tỷ lệ cao nhất là các bệnh hệ tuần hoàn (28 %) và

bệnh nhiễm trùng, kí sinh trùng (12,3 %). Đáng chú ý, có một tỷ lệ không nhỏ bệnh nhân giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid (34,2 %) có đặt các thiết bị cấy ghép tim và mạch máu. Thời gian sử dụng linezolid kéo dài cũng là một yếu tố làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu^[13], trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian sử dụng linezolid chủ yếu ≤ 7 ngày (45,9 %), trong khi đó, nghiên cứu của Kaya và CS. thời gian sử dụng linezolid chủ yếu từ 7-14 ngày (59,5 %)^[7]. Sự khác biệt này là do nghiên cứu của Kaya và CS. đã loại trừ những bệnh nhân sử dụng linezolid dưới 5 ngày. Bên cạnh đó, nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ bệnh nhân giảm tiểu cầu sau khi sử dụng linezolid ≤ 7 ngày chiếm tỷ lệ khá cao (71,2%) và biện pháp xử trí chủ yếu là ngừng line zolid chiếm 56,2 % dẫn tới thời gian sử dụng linezolid ngắn hơn.

Mức độ nặng của biến cố giảm tiểu cầu liên quan linezolid chủ yếu ở mức độ nhẹ (PLT từ 75 đến < 150 G/L) chiếm 63,7 %. Trong khi đó, giảm tiểu cầu ở mức độ nặng và đe dọa tính mạng (PLT < 50 G/L) ghi nhận trên 28 bệnh nhân (19,2 %), tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của Minson và CS. với tỷ lệ giảm tiểu cầu mức độ nặng và đe dọa tính mạng là 40,6 %^[8]. Sự khác biệt này có thể giải thích do sự khác nhau về định nghĩa biến cố và cách phân loại mức độ nặng của biến cố. Về thời gian tiềm tàng và thời gian hồi phục của biến cố giảm tiểu cầu do linezolid, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian tiềm tàng của những bệnh nhân gặp biến cố giảm tiểu cầu chủ yếu nằm trong khoảng từ 1 đến 7 ngày (71,2 %) và hầu hết hồi phục trong vòng 7 ngày tính từ thời điểm giá trị PLT giảm thấp nhất (50,7 %). Kết quả tương tự cũng đã được đề cập trong nghiên cứu của Rabon và CS. năm 2018, theo đó, trung vị thời gian tiềm tàng của biến cố giảm tiểu cầu liên quan linezolid là 4 ngày (dao động 2-7 ngày) và trung vị thời gian hồi phục là 5 ngày (dao động 2-10)^[11]. Đa số bệnh nhân giảm tiểu cầu liên quan linezolid đều được can thiệp xử trí (chiếm 77,4 %). 22,6 % bệnh nhân không cần can thiệp xử trí có thể là do phần lớn bệnh nhân giảm tiểu cầu ở mức độ nhẹ (63,7 %). Trong các biện pháp xử trí biến cố giảm tiểu cầu được sử dụng, hai biện pháp được áp dụng nhiều nhất là ngừng sử dụng thuốc nghi ngờ (56,2 %) và sử dụng corticosteroid đường tĩnh mạch (32,9 %). Kết quả này phù hợp với Hướng dẫn điều trị

giảm tiểu cầu miễn dịch của Hội huyết học Hoa Kỳ năm 2019, theo đó, corticosteroid là lựa chọn đầu tiên trong hầu hết các mức độ chẩn đoán^[9]. Ngoài ra, kết quả nghiên cứu cũng cho thấy 13 trường hợp cần phải truyền khối tiểu cầu, đây hầu hết là những bệnh nhân gặp biến cố ở mức độ nặng và đe dọa tính mạng.

Nghiên cứu tầm soát biến cố giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid của chúng tôi không tránh khỏi những hạn chế về cách thức triển khai (thang quy kết quan hệ nhân - quả có thể chưa đặc hiệu) và chất lượng dữ liệu thu được (do thiết kế nghiên cứu hồi cứu, nhiều trường hợp bệnh nhân thiếu thông tin cần thiết trong bệnh án để đánh giá). Tuy nhiên, với phương pháp tầm soát biến cố có hại thông qua kết quả xét nghiệm cận lâm sàng với ưu điểm hiệu quả và tiết kiệm nhân lực đã giúp ghi nhận biến cố đầy đủ hơn, góp phần bổ sung cho kênh báo cáo ADR tự nguyện.

Kết luận

Phương pháp sàng lọc kết quả xét nghiệm là phương pháp hiệu quả giúp tăng cường phát hiện biến cố giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid nói riêng và các biến cố thường ít được ghi nhận thông qua kênh báo cáo tự nguyện nói chung. Qua đó, mỗi bệnh viện sẽ xây dựng được các can thiệp giảm thiểu nguy cơ liên quan đến thuốc. Bên cạnh đó, nghiên cứu đã bước đầu xác định được tỷ lệ và đặc điểm biến cố giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid trong quần thể nghiên cứu. Từ kết quả này, nhóm nghiên cứu đề xuất cần đưa công tác tầm soát kết quả xét nghiệm cận lâm sàng vào hoạt động thường quy trong điều trị, đồng thời triển khai thêm các nghiên cứu thuần tập tiến cứu để xác định các yếu tố nguy cơ gây giảm tiểu cầu liên quan linezolid. Các bệnh nhân được sử dụng những thuốc nghi ngờ gây giảm tiểu cầu cần được xét nghiệm phân tích tế bào máu thường xuyên để theo dõi sự thay đổi chỉ số huyết học và có thể phát hiện sớm nguy cơ, xử trí kịp thời biến cố giảm tiểu cầu do thuốc.

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế (2021), *Hướng dẫn Quốc gia về Cảnh giác Dược*, tr. 11-42.
2. Phạm Thị Diệu Huyền, Nguyễn Đỗ Quang Trung và CS. (2018), "Tầm soát biến cố tăng kali máu liên quan đến thuốc thông qua kết quả xét nghiệm cận lâm sàng tại Bệnh viện Hữu

Nghị", *Tạp chí Y học Việt Nam*, tr. 130-137.

3. Trần Thị Ngọc, Trần Ngân Hà và CS. (2016), "Tầm soát tổn thương gan do thuốc thông qua kết quả xét nghiệm cận lâm sàng tại Bệnh viện Hữu Nghị", *Tạp chí Nghiên cứu Dược và Thông tin thuốc*, tr. 148-155.

4. Bùi Thị Ngọc Thực, Phan Thị Thuý Hằng và CS. (2020), "Biến cố hạ kali máu liên quan đến thuốc", *Tạp chí Y học lâm sàng*, 115, tr. 64-72.

5. Trần Nhân Thắng, Cẩn Tuyết Nga và CS. (2018), "Thực trạng hoạt động báo cáo phản ứng có hại của thuốc tại Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2013 - 2017", *Tạp chí Y học lâm sàng*, 101, tr. 70-80.

6. John P., Greer M. D. (2019), *Wintrobe's clinical hematology*, Wolters Kluwer, pp. 4062-2088.

7. Kaya Kılıç E., Bulut C., et al. (2019), "Risk factors for linezolid - associated thrombocytopenia and negative effect of carbapenem combination", *J. Infect. Dev. Ctries.*, 13 (10), pp. 886-891.

8. Minson Q., Gentry C. A. (2010), "Analysis of linezolid - associated hematologic toxicities in a large veterans affairs medical center", *Pharmacotherapy*, 30 (9), pp. 895-903.

9. Neunert C., Terrell D. R., Arnold D. M., et al. (2019) "American society of hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia", *Blood Adv.*, 3 (23), pp. 3829-3866.

10. Patton K., Barshoff D. C. (2018), "Adverse drug reaction", *Anaesthesia*, 73 (S1), pp. 76-84.

11. Rabon A., Fisher J., et al. (2018), "Incidence and risk factors for development of thrombocytopenia in patients treated with linezolid for 7 days or greater", *Annals of Pharmacotherapy*, 52, pp. 1-3.

12. Tisdale James E. (2018), *Drug - induced diseases: Prevention, detection, and management*, American Society of Health - System Pharmacists.

13. Thirot H., Briquet C., Fripiat F., et al. (2021), "Clinical use and adverse drug reactions of linezolid: A retrospective study in four belgian hospital centers", *Antibiotics*, 10 (530), pp. 1-12.

14. Vinh Donald C., Rubinstein E. (2009), "Linezolid: A review of safety and tolerability", *The Journal of Infection*, 59 (1), pp. 59-74.