

Phân tích thực trạng sử dụng kháng sinh linezolid đường tiêm truyền tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

An analysis of intravenous linezolid utilization at 108 Military Central Hospital

Nguyễn Duy Tám¹, Nguyễn Thu Hương²,
Hoàng Thị Mỹ Hoa¹, Phạm Thị Ngân¹, Lê Minh Hồng¹,
Phạm Văn Huy¹, Nguyễn Trung Hà¹,
Nguyễn Thị Liên Hương², Đặng Thị Thủy¹ và Lê Bá Hải^{2,*}

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
²Trường Đại học Dược Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Phân tích thực trạng sử dụng linezolid tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu dựa trên chỉ số DDD/100 ngày giường giai đoạn 2019-2023 và hồ sơ bệnh án của bệnh nhân điều trị nội trú bằng linezolid từ 1/4/2022 đến 31/3/2023. **Kết quả:** Mức độ tiêu thụ linezolid có xu hướng tăng trong giai đoạn 5 năm khảo sát ($S = 1044$, $p < 0,001$). Nghiên cứu thực hiện hồi cứu trên 336 bệnh nhân với 343 đợt điều trị. Chỉ định theo kinh nghiệm (59,1%) và phần lớn được chỉ định cho phác đồ thay cho kháng sinh khác (71,4%). Chúng tôi ghi nhận 153 trường hợp (44,6%) chỉ định không phù hợp với lý do chủ yếu là không thỏa mãn điều kiện lựa chọn linezolid thay thế vancomycin (34,6%) và căn nguyên vi khuẩn không nằm trong phạm vi điều trị linezolid (24,2%). Giảm tiểu cầu là biến cố bất lợi ghi nhận được nhiều nhất (24,9%) và 101 bệnh nhân có tương tác thuốc chống chỉ định với linezolid. **Kết luận:** Nghiên cứu cho thấy tình hình tiêu thụ linezolid trong giai đoạn 2019-2023 có xu hướng tăng trong đó tỷ lệ cao bệnh nhân sử dụng linezolid với chỉ định kháng sinh chưa hoàn toàn phù hợp. Việc ban hành sớm quy trình hướng dẫn sử dụng linezolid là cần thiết vì đây là một kháng sinh dự trữ, đặc biệt khi tình trạng kháng kháng sinh với vancomycin đang có xu hướng gia tăng.

Từ khóa: Linezolid, DDD/100 ngày giường, đánh giá sử dụng thuốc

Summary

Objective: To analyze the current status of linezolid use at 108 Military Central Hospital. **Subject and method:** A retrospective study of DDDs per 100 bed-days over 5 years (from 2019 to 2023) and medical records of inpatients treated with linezolid from April 1, 2022 to March 31, 2023. **Result:** Linezolid consumption significantly increased during the study period ($S = 1044$, $p < 0.001$). Over a year, 343 linezolid episodes corresponding to 336 inpatients were included. Linezolid used in empiric regimens (59.1%), within label-use for linezolid (66.2%). We recorded 153 cases (44.6%) of inappropriate indications, primarily due to unsatisfactory use as an alternative to vancomycin (34.6%) and bacterial pathogens not within linezolid's treatment scope (24.2%). We recorded 153 cases (44.6%) of inappropriate indications, primarily due to unsatisfactory use as an alternative to vancomycin (34.6%) and bacterial pathogens not within linezolid's treatment scope (24.2%). Thrombocytopenia was the

Ngày nhận bài: 21/8/2024, ngày chấp nhận đăng: 27/9/2024

*Người liên hệ: hailb@hup.edu.vn - Trường Đại học Dược Hà Nội

most commonly reported adverse event (24.9%), and 101 patients experienced drug interactions contraindicated with linezolid. *Conclusion:* Linezolid consumption in 2019-2023 tends to increase, and a high proportion of patients use linezolid with antibiotic indications that are not completely appropriate. Early issuance of protocol for the use of linezolid is necessary because it is a reserve antibiotic, especially when antibiotic resistance to vancomycin is on the rise.

Keywords: Linezolid, DDD/100 bed-days, drug utilization evaluation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm trùng do các vi khuẩn kháng thuốc, bao gồm chủng Gram dương kháng thuốc *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA), là một trong những nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tử vong trên thế giới¹. Vancomycin là lựa chọn đầu tay trong điều trị hầu hết các nhiễm khuẩn do MRSA gây ra, tuy nhiên tỷ lệ thất bại điều trị ngày càng tăng khi xuất hiện các chủng đề kháng lại vancomycin. Linezolid là lựa chọn thay thế hiệu quả cho vancomycin trong trường hợp bệnh nhân không phù hợp sử dụng vancomycin². Linezolid có ưu thế vượt trội về dược động học, cùng với khả năng dung nạp tốt và ít tác dụng phụ do đó xu hướng tiêu thụ kháng sinh này ngày càng gia tăng tiềm ẩn nguy cơ sử dụng kháng sinh không hợp lý. Linezolid là kháng sinh mới có mặt ở Việt Nam từ năm 2015, là một thuốc mới nên hướng dẫn điều trị nhiễm khuẩn nhiều bác sĩ còn chưa nắm được, vì thế việc sử dụng linezolid theo kinh nghiệm trên lâm sàng còn nhiều. Thực trạng sử dụng linezolid trong một số nghiên cứu đã chỉ ra tỷ lệ chỉ định linezolid không phù hợp tương đối cao như nghiên cứu tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2015 ghi nhận 76,2% chỉ định chưa được cấp phép lưu hành, nghiên cứu tại bệnh viện ở Pháp năm 2017 ghi nhận 52% chỉ định linezolid không phù hợp tại thời điểm ban đầu điều trị^{3,4}. Điều này có thể là lý do dẫn tới linezolid được Bộ Y tế khuyến cáo là kháng sinh thuộc nhóm cần ưu tiên quản lý, cần xây dựng hướng dẫn sử dụng tại các đơn vị⁵.

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 là bệnh viện tuyến cuối, hạng đặc biệt, quy mô hơn 2000 giường bệnh, có mô hình nhiễm khuẩn phức tạp và áp lực sử dụng kháng sinh cao. Do đó, trong những năm qua, bệnh viện đã triển khai nhiều biện pháp hướng tới tối ưu sử dụng, bảo tồn kháng sinh nhóm 1 như: Ban hành quy trình hướng dẫn sử dụng và

phê duyệt colistin (2022), quy trình giám sát nồng độ vancomycin (2023). Xây dựng hướng dẫn và quy trình sử dụng linezolid là một trong những nội dung quan trọng tiếp theo nằm trong chiến lược quản lý sử dụng kháng sinh hợp lý của Hội đồng Thuốc và Điều trị của Bệnh viện. Để cung cấp tiền đề cho việc xây dựng quy trình thực hành chuẩn của linezolid, nghiên cứu này được triển khai với mục tiêu phân tích mức độ - xu hướng tiêu thụ linezolid giai đoạn 2019-2023 và thực trạng sử dụng linezolid trên bệnh nhân điều trị nội trú giai đoạn 1/4/2022-31/3/2023.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Đối với mục tiêu phân tích mức độ - xu hướng tiêu thụ linezolid giai đoạn 2019-2023:

Tiêu chuẩn lựa chọn: Số liệu lượng kháng sinh tiêu thụ trong đó có linezolid đường tiêm truyền và số ngày nằm viện của bệnh nhân trong giai đoạn 5 năm (2019-2023) được trích xuất từ phần mềm quản lý Bệnh viện (VIMES) của Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Tiêu chuẩn loại trừ: Số liệu của bệnh nhân ở Khoa Nhi và Khoa Sản.

Đối với mục tiêu phân tích thực trạng sử dụng linezolid trên bệnh nhân điều trị nội trú giai đoạn 1/4/2022-31/3/2023:

Tiêu chuẩn lựa chọn: Hồ sơ bệnh án của bệnh nhân điều trị nội trú bằng linezolid tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ 01/4/2022 đến 31/3/2023.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh án kê đơn linezolid dưới 3 ngày, bệnh án của bệnh nhân dưới 18 tuổi và hồ sơ bệnh án không tiếp cận được trong quá trình thu thập thông tin.

2.2. Phương pháp

Đối với mục tiêu phân tích mức độ - xu hướng tiêu thụ linezolid giai đoạn 2019 + 2023: Nghiên cứu hồi cứu kết hợp phân tích định lượng dựa trên chỉ số DDD/100 ngày nằm viện. Chỉ số này được sử dụng

để đánh giá mức độ và xu hướng tiêu thụ linezolid toàn viện, theo từng khoa lâm sàng. Chỉ số DDD/100 ngày nằm viện được tính theo công thức dưới đây, trong đó giá trị DDD của linezolid là 1,2g⁶.

$$\text{DDD/100 ngày nằm viện} = \frac{\text{Tổng số gram sử dụng} \times 100}{\text{Số DDD} \times \text{số ngày giường}}$$

Đối với mục tiêu phân tích thực trạng sử dụng linezolid trên bệnh nhân điều trị nội trú giai đoạn 1/4/2022–31/3/2023: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang dựa trên dữ liệu từ bệnh án của bệnh nhân điều trị nội trú bằng linezolid. Các chỉ tiêu nghiên cứu bao gồm: Đặc điểm bệnh nhân, đặc điểm về chỉ định linezolid, biến cố bất lợi và tương tác thuốc chống chỉ định với linezolid. Trong đó, đánh giá tính phù hợp về chỉ định linezolid là một trong những chỉ tiêu quan trọng. Bộ tiêu chí đánh giá được xây dựng với sự đồng thuận của dược sĩ lâm sàng, bác sĩ điều trị dựa theo các tài liệu bao gồm tờ thông tin sản phẩm tham chiếu tại Anh, Mỹ, Việt Nam; các hướng dẫn điều trị từ các Hiệp hội chuyên môn trên thế giới và "The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2022".

Biến cố giảm tiểu cầu được ghi nhận trên tất cả bệnh nhân, ngoại trừ bệnh nhân có chẩn đoán giảm tiểu cầu do thuốc khác, mắc bệnh lý huyết học, nhiễm virus, có số lượng tiểu cầu bất thường (PLT <100 G/L) trong vòng 1 tuần trước điều trị và thiếu dữ liệu về xét nghiệm máu trước và trong quá trình điều trị linezolid⁷. Biến cố thiếu máu và giảm bạch cầu được ghi nhận trên tất cả bệnh nhân, ngoại trừ bệnh nhân có biến chứng xuất huyết, mắc bệnh lý huyết học và thiếu dữ liệu về xét nghiệm máu trước và trong quá trình điều trị linezolid⁸.

Giá trị huyết học bất thường được định nghĩa là hemoglobin (HGB), số lượng tiểu cầu (PLT) dưới 75%, bạch cầu (WBC) dưới 50% giới hạn dưới của khoảng tham chiếu (với bệnh nhân có kết quả xét nghiệm bình thường trước điều trị linezolid); HGB, PLT dưới 75%, WBC dưới 50% giá trị tại thời điểm trước khi điều trị linezolid (với bệnh nhân có kết quả xét nghiệm bất thường trước điều trị)⁹.

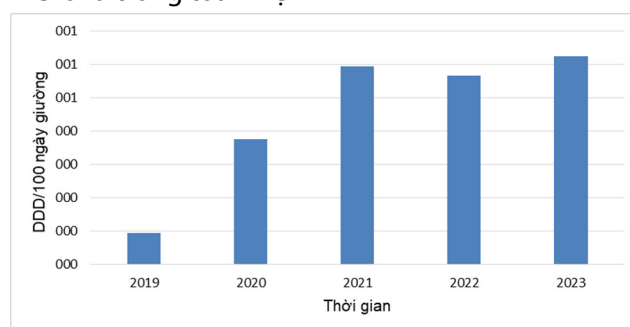
2.3. Xử lý dữ liệu

Dữ liệu được quản lý và phân tích trong Microsoft Excel 365 và R 4.3.1. Sử dụng kiểm định Mann-Kendall để phân tích xu hướng tiêu thụ linezolid tại các khoa và toàn viện. Xu hướng được kết luận tăng nếu $S > 0$, $p < 0,05$; xu hướng được kết luận giảm nếu $S < 0$, $p < 0,05$ và trong các trường hợp cho $p > 0,05$ sẽ được kết luận là không có xu hướng. Các biến liên tục có phân phối không chuẩn được mô tả bằng trung vị $\pm$ tứ phân vị; biến định tính được mô tả theo số lượng và tỷ lệ phần trăm.

III. KẾT QUẢ

3.1. Phân tích mức độ và xu hướng tiêu thụ linezolid giai đoạn 2019–2023

*Phân tích mức độ và xu hướng tiêu thụ linezolid trong toàn viện



Hình 1. Mức độ tiêu thụ linezolid theo từng năm giai đoạn 2019-2023

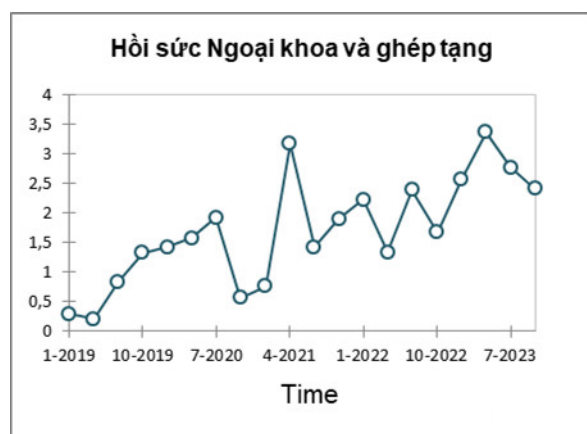
Mức độ tiêu thụ linezolid có xu hướng tăng dần trong giai đoạn 5 năm khảo sát, trong đó tiêu thụ linezolid đạt cao nhất vào năm 2023 (tương ứng 0,63

DDD/100 ngày giường). Kết quả tương đồng khi đánh giá xu hướng tiêu thụ, cho thấy linezolid thể hiện xu hướng tăng có ý nghĩa thống kê với các chỉ số bao gồm: $S = 1044$, $p < 0,001$.

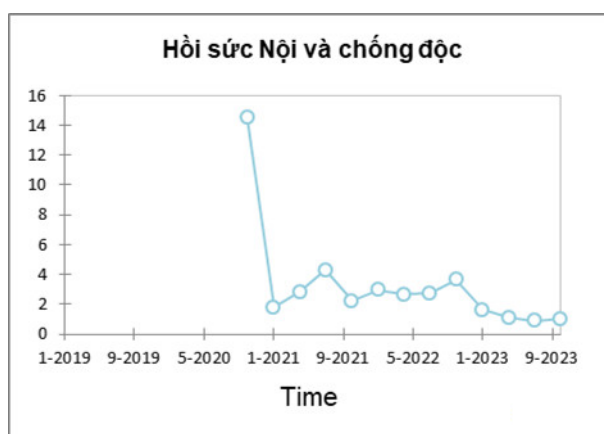
**Xu hướng tiêu thụ linezolid tại các khoa sử dụng nhiều nhất so với toàn viện*

Linezolid được sử dụng rộng rãi trên 44 khoa trong đó các khoa có lượng tiêu thụ linezolid nhiều

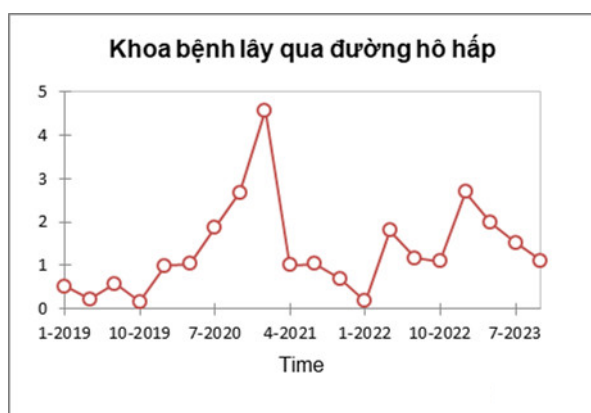
nhất là Khoa Hồi sức Nội, Khoa Hồi sức Ngoại, Khoa Bệnh lây qua đường hô hấp và Khoa Hồi sức Truyền nhiễm với mức độ tiêu thụ lần lượt là 8,4, 6,8, 5,4 và 3,9 DDD/100 ngày giường. Đánh giá xu hướng tiêu thụ toàn viện nói chung và tại các khoa sử dụng nhiều nhất theo kiểm định Man Kendall được thể hiện trong Hình 2.



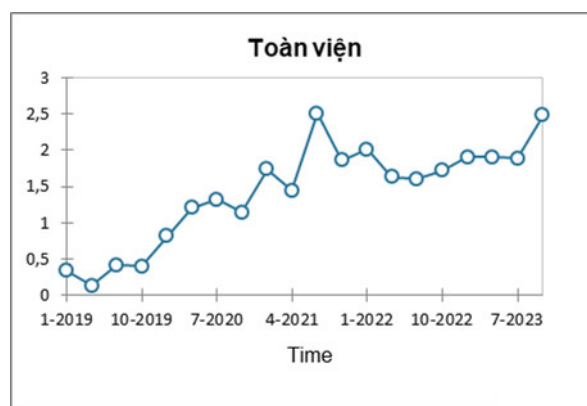
$S=114$, $p < 0,001$: Xu hướng tăng



$S=-40$, $p < 0,05$: Xu hướng giảm



$S=72$, $p < 0,05$: Xu hướng tăng



$S=132$, $p < 0,001$: Xu hướng tăng

Hình 2. Xu hướng tiêu thụ linezolid tại các khoa sử dụng nhiều nhất và toàn viện theo từng quý, giai đoạn 2019–2023.

Trong giai đoạn 2019-2023, lượng tiêu thụ linezolid trong toàn bệnh viện, Khoa Hồi sức Ngoại và ghép tạng, Khoa Bệnh lây qua đường hô hấp đều thể hiện xu hướng tăng với các chỉ số phân tích lần lượt là $S=132$, $p < 0,001$; $S=114$, $p < 0,001$; $S=72$, $p < 0,05$. Trong khi đó, mức tiêu thụ linezolid tại Khoa Hồi sức Nội và chống độc lại có xu hướng giảm với $S=-40$, $p < 0,05$.

3.2. Phân tích thực trạng sử dụng linezolid

Nghiên cứu phân tích trên 336 bệnh nhân tương ứng với 343 đợt điều trị linezolid (7 bệnh nhân có 2 đợt điều trị bằng linezolid). Một số đặc điểm chung của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm	Giá trị (%), n = 336
Tuổi (năm), trung vị (tứ phân vị)	66,5 (54,3-76,8)
Giới tính (Nam), n (%)	243 (72,3)
Điểm Charlson, trung vị (tứ phân vị)	1 (0 - 2)
Chức năng thận, CrCl $\leq$ 30ml/phút, n (%)	86 (27,6)
Bệnh nhân thở máy qua nội khí quản, n (%)	96 (28,6)
Bệnh nhân đặt catheter tĩnh mạch trung tâm, n (%)	40 (11,9)
Bệnh nhân lọc máu liên tục, n (%)	40 (11,9)
Bệnh nhân lọc máu ngắt quãng, n (%)	20 (6,0)
Thời gian nằm viện, trung vị (tứ phân vị)	20 (13-30)
Tình trạng ra viện, n (%)	
Khỏi/Đỡ	231 (68,8)
Không khỏi/Nặng hơn	6 (1,7)
Tử vong/Xin về	99 (29,5)

Bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu có tuổi cao với trung vị 66,5 tuổi, chiếm đa số là nam giới (72,3%). Nghiên cứu ghi nhận 1 tỷ lệ đáng kể bệnh nhân có thủ thuật can thiệp y khoa như thở máy qua nội khí quản chiếm nhiều nhất trên 96 bệnh nhân (28,6%). Thời gian bệnh nhân nằm viện tương đối dài, trung vị là 20 ngày. Kết thúc điều trị, bệnh nhân ra viện chủ yếu là khỏi/đỡ với 68,8%, tuy nhiên tỷ lệ bệnh nhân tử vong/xin về ở mức cao với 99 bệnh nhân chiếm 29,5%.

Bảng 2 và 3 mô tả phân loại các nhóm chỉ định và các loại chỉ định nhiễm khuẩn cụ thể được kê đơn linezolid ghi nhận trong nghiên cứu.

Bảng 2. Các loại nhiễm khuẩn có chỉ định kê đơn linezolid

Đặc điểm	Giá trị (%), n = 336
Nhiễm khuẩn hô hấp, n (%)	176 (52,4)
HAP/VAP/CAP	170 (50,6)
Nhiễm khuẩn hô hấp khác	6 (1,8)
Nhiễm khuẩn da mô mềm, n (%)	54 (16,1)
Nhiễm khuẩn huyết và Sốc nhiễm khuẩn, n (%)	137 (40,8)
Đường vào từ HAP/VAP/CAP/Da – mô mềm	63 (45,6)
Đường vào khác	74 (54,4)
Nhiễm khuẩn tiết niệu, n (%)	25 (7,4)
Nhiễm khuẩn xương khớp, n (%)	17 (5,1)
Nhiễm khuẩn ổ bụng, n (%)	6 (1,8)
Nhiễm khuẩn thần kinh trung ương, n (%)	6 (1,8)
Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, n (%)	5 (1,5)
Không có chẩn đoán nhiễm khuẩn, n (%)	25 (7,4)

Chú thích: HAP/VAP/CAP: viêm phổi bệnh viện/viêm phổi liên quan đến thở máy/viêm phổi cộng đồng.

Linezolid được chỉ định kê đơn cho nhiều loại bệnh lý nhiễm khuẩn khác nhau. Phần lớn là nhiễm khuẩn hô hấp, chiếm 52,4%, trong đó chủ yếu là viêm phổi bệnh viện/viêm phổi thở máy và viêm phổi

cộng đồng. Tuy nhiên, tại thời điểm kê đơn, chúng tôi ghi nhận có 25 bệnh nhân không có chẩn đoán nhiễm khuẩn (7,4%).

Bảng 3. Đặc điểm chỉ định linezolid trong mẫu nghiên cứu

Đặc điểm	Giá trị (%), n = 343
Chỉ định được phê duyệt trên nhãn thuốc, n (%)	227 (66,2)
Chỉ định linezolid theo kinh nghiệm, n (%)	203 (59,1)
Kinh nghiệm ban đầu	57 (16,5)
Kinh nghiệm thay thế	146 (42,6)
Chỉ định linezolid theo đích, n (%)	140 (40,9)
Vị trí của linezolid trong phác đồ, n (%)	
Ban đầu	75 (21,9)
Thay thế vancomycin/teicoplanin	23 (6,7)
Thay thế kháng sinh khác	245 (71,4)

Các chỉ định nhiễm khuẩn kê đơn linezolid chủ yếu đã được đề cập trên nhãn thuốc (chiếm 66,2%) với chỉ định theo kinh nghiệm trên 203 bệnh nhân (59,1%) và chủ yếu trong phác đồ thay thế kháng sinh khác (71,4%). Nghiên cứu ghi nhận chỉ có 23 bệnh nhân sử dụng phác đồ thay thế kháng sinh nhóm glycopeptid (6,7%).

Dựa trên bộ tiêu chí đã xây dựng để đánh giá tính phù hợp về chỉ định linezolid trong mẫu nghiên cứu tại 2 thời điểm sau 24 giờ và 72 giờ. Kết quả khảo sát được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4. Tính phù hợp về chỉ định của linezolid

Đặc điểm	Phù hợp	Không phù hợp
Tính phù hợp về chỉ định, n (%)		
Sau 24 giờ	190 (55,4)	153 (44,6)
Sau 72 giờ	190 (55,4)	153 (44,6)
Tính phù hợp về loại chỉ định, n (%)		
Kinh nghiệm (n = 203)	120 (59,1)	83 (40,9)
Theo đích (n = 140)	70 (50,0)	70 (50,0)
Lý do chỉ định không phù hợp (n = 153)		
Không thỏa mãn điều kiện thay thế vancomycin	53 (34,6)	
Căn nguyên vi khuẩn không nằm trong phạm vi điều trị của linezolid	37 (24,2)	
Nhiễm khuẩn chưa có chỉ định điều trị linezolid	27 (17,6)	
Không có chẩn đoán nhiễm khuẩn	25 (16,3)	
Không đáp ứng tiêu chí mức độ nặng của CAP	11 (7,2)	

Tỷ lệ chỉ định phù hợp tại thời điểm sau 72 giờ không có sự thay đổi so với thời điểm 24 giờ, đạt 55,4%. Trong đó, 59,1% chỉ định phù hợp theo kinh nghiệm và 50% chỉ định phù hợp theo đích. Nghiên cứu ghi nhận 44,6% trường hợp chỉ định không phù hợp với lý do chủ yếu là không thỏa mãn điều kiện thay thế cho vancomycin (34,4%) và căn nguyên vi khuẩn không nằm trong phạm vi điều trị của linezolid (24,2%).

Nghiên cứu ghi nhận một số biến cố bất lợi liên quan đến linezolid, căn cứ theo trong hồ sơ Bệnh án đủ thông tin (Bảng 5). Giảm tiểu cầu là biến cố được ghi nhận nhiều nhất với 24,9% và thời gian khởi phát biến cố tương đối dài, trung vị 11 ngày. Nhóm nghiên cứu cũng ghi nhận 12 bệnh nhân thiếu máu (4,8%) với thời gian khởi phát biến cố thiếu máu là 9 ngày.

Bảng 5. Biến cố bất lợi của linezolid trong mẫu nghiên cứu

	Đặc điểm	Giá trị (%)
Biến cố bất lợi trên huyết học, n (%)	Giảm tiểu cầu (n = 213)	53 (24,9)
	Thiếu máu (n = 251)	12 (4,8)
	Giảm bạch cầu (n = 251)	2 (0,8)
Thời gian xuất hiện biến cố (ngày), trung vị (tứ phân vị)	Giảm tiểu cầu (n = 53)	11 (9–14)
	Thiếu máu (n = 12)	9 (8–12)

Tổng cộng có 119 cặp tương tác thuốc chống chỉ định với linezolid (35,4%) được ghi nhận trên 101 bệnh nhân (30,1%). Tất cả các cặp tương tác này đều là tương tác dược lực học của linezolid. Trong đó, fentanyl là thuốc được ghi nhận nhiều nhất (101/119 cặp) (Bảng 6).

Bảng 6. Tương tác thuốc chống chỉ định với linezolid

Đặc điểm	Giá trị (%) (n = 336)
Số bệnh nhân gặp tương tác thuốc, n (%)	101 (30,1)
Số cặp tương tác thuốc chống chỉ định, n (%)	119 (35,4)
Số cặp tương tác thuốc chống chỉ định có điều kiện, n (%)	105 (88,2)
Fentanyl ^a	101 (84,9)
Pethidin ^a	3 (2,5)
Tramadol ^a	1 (0,8)
Số cặp tương tác thuốc chống chỉ định tuyệt đối, n (%)	14 (11,8)
Nefopam ^b	10 (8,4)
Methyldopa ^c	4 (3,4)

^aTương tác gây hội chứng serotonin, ^bTương tác làm tăng nguy cơ kích thích thần kinh trung ương, ^cTương tác gây tăng huyết áp.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy mức độ tiêu thụ linezolid toàn viện tuy thấp nhưng vẫn thể hiện xu hướng tăng có ý nghĩa thống kê, với $S=1044$, $p<0,001$. Mức độ tiêu thụ linezolid trong nghiên cứu của chúng tôi cũng có sự tương đồng với kết quả trong một số nghiên cứu như nghiên cứu của Đặng Thị Lan Anh (2021) và nghiên cứu của Pitiriga (2018)^{10, 11}. Bên cạnh đó, xu hướng tiêu thụ linezolid tăng cũng được ghi nhận trong các nghiên cứu của Meyer (2011), Grau (2015)^{12, 13}. Linezolid được sử dụng rộng rãi trên 44 khoa lâm sàng trong tổng số 58 khoa toàn viện trong đó Khoa Hồi sức ngoại, Khoa Ghép tạng, Khoa Bệnh lây qua đường hô hấp là các khoa sử dụng linezolid nhiều nhất và có xu hướng tăng rõ rệt với các chỉ số phân tích lần lượt là $S=114$, $p<0,001$; $S=72$, $p<0,05$. Đáng chú ý, tại quý cuối năm 2020, tiêu thụ linezolid ở Khoa Hồi sức tích cực nội và chống độc đạt mức cao trên 14 DDD/100

ngày giường. Lý giải điều này là do tại thời điểm đó khoa được tách ra khỏi Trung tâm Hồi sức, cơ cấu tổ chức khoa chưa ổn định dẫn đến số liệu tiêu thụ linezolid có tăng. Ngoài ra, tại thời điểm này, vancomycin hết thầu tại viện có thể là một trong những lý do dẫn đến linezolid được kê đơn thay thế cho vancomycin trong điều trị bệnh lý nhiễm khuẩn, điều này làm tiêu thụ linezolid tăng đột biến vào cuối năm 2020. Tuy nhiên, khi cơ cấu đi vào ổn định hoạt động, tiêu thụ linezolid đã trở về bình thường. Sự sụt giảm nhanh chóng giai đoạn cuối 2020 - đầu 2021 góp phần tạo ra xu hướng sụt giảm tiêu thụ tại khoa ghi nhận theo kiểm định Man Kendall ($S=-40$, $p<0,05$).

Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có chỉ định linezolid theo kinh nghiệm với 203/343 trường hợp, tương ứng 59,1%. Kết quả này cao hơn so với kết quả khảo sát của Aubin (211), Dentan (2017) với tỷ lệ lần lượt là 47%, 23,5%^{4, 14}. Bên cạnh đó, chúng tôi ghi nhận có 57 bệnh nhân sử

dùng linezolid theo kinh nghiệm trong phác đồ ban đầu (16,5%) và chỉ có 6,7% bệnh nhân có chỉ định linezolid thay thế cho phác đồ vancomycin/teicoplanin. Điều này cần phải xem xét thận trọng vì theo phân loại Aware của Tổ chức Y tế Thế giới, linezolid thuộc nhóm kháng sinh “dự trữ”, không được ưu tiên lựa chọn ban đầu trong điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram (+) mặc dù phổ còn nhạy cảm. Linezolid chỉ được khuyến cáo khi các lựa chọn kháng sinh khác không còn phù hợp. Việc linezolid được sử dụng như một thuốc điều trị đầu tay trong nhiễm khuẩn, đặc biệt khi mà thiếu thông tin về các căn nguyên vi sinh có thể là một trong những lý do dẫn đến sử dụng linezolid không hợp lý và tạo cơ hội cho vi khuẩn đề kháng lại kháng sinh này.

Tỷ lệ chỉ định phù hợp tại thời điểm sau 24 giờ và 72 giờ tương đồng nhau, với 190 trường hợp, đạt 55,4%. Tỷ lệ này tương đồng với kết quả khảo sát của Dentan (2017) ghi nhận tỷ lệ phù hợp sau 24 giờ và 72 giờ lần lượt là 48%, 41%⁴. Trong nghiên cứu của Dentan, có sự chênh lệch về tỷ lệ giữa 2 thời điểm là do một tỷ lệ bệnh nhân sử dụng linezolid dưới 3 ngày đã bị loại đi khi đánh giá tính phù hợp của chỉ định tại thời điểm sau 72 giờ.

Nghiên cứu của chúng tôi có 44,6% chỉ định không phù hợp với lý do phổ biến nhất là “không thỏa mãn điều kiện thay thế kháng sinh nhóm glycopeptid”, với 53/153 trường hợp (tương ứng 34,6%). Các trường hợp này chủ yếu là nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn xương khớp, nhiễm khuẩn ổ bụng, nhiễm khuẩn thần kinh trung ương chưa được chỉ định sử dụng vancomycin trước đó. Trong bộ tiêu chí, linezolid là lựa chọn thay thế khi phác đồ nhóm glycopeptid không còn phù hợp bao gồm bệnh nhân gặp dị ứng, phản ứng có hại, đáp ứng lâm sàng kém hoặc không đáp ứng với phác đồ glycopeptid trước đó. Ngoài ra, nhóm nghiên cứu ghi nhận 37 trường hợp có chỉ định được cân nhắc không phù hợp với lý do là căn nguyên vi khuẩn không nằm trong phạm vi điều trị của linezolid. Các căn nguyên này là các chủng *Streptococcus* nhóm viridans, mặc dù các chủng này nằm trong phổ tác dụng của linezolid nhưng chưa có tài liệu nào đề cập tới sử dụng linezolid để điều trị các tác nhân vi khuẩn này. Như vậy, mặc dù linezolid là kháng sinh

“dự trữ”, là lựa chọn cuối cùng nhưng các bác sĩ vẫn luôn ưu tiên sử dụng trong khi có thể lựa chọn các kháng sinh có cùng phổ tác dụng khác như vancomycin, teicoplanin. Do đó, việc triển khai chương trình quản lý kháng sinh đối với linezolid là cần thiết nhằm duy trì và bảo tồn hiệu lực cho kháng sinh dự trữ này.

Biến cố giảm tiểu cầu là biến cố bất lợi được ghi nhận nhiều nhất trong nghiên cứu, với 24,9%. Tỷ lệ này tương đồng với kết quả trong nghiên cứu của Han (2022), ghi nhận 22,8% bệnh nhân giảm tiểu cầu nhưng thấp hơn trong nghiên cứu trước đó của Lê Thị Phương Thảo (2024) ghi nhận 37% (70/208 trường hợp)¹⁵. Sự khác biệt này là do có sự khác nhau trong tiêu chí lựa chọn mẫu nghiên cứu, trong nghiên cứu của Thảo và cộng sự, chỉ lựa chọn các đối tượng sử dụng linezolid với chế độ liều 600mg mỗi 12 giờ. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi vẫn ghi nhận hơn 20% bệnh nhân có sử dụng chế độ liều 400mg, điều này dẫn tới cỡ mẫu của chúng tôi cao hơn. Thời gian xuất hiện biến cố có trung vị là 11 ngày, phù hợp với ghi nhận trong y văn. Việc sử dụng thuốc kéo dài được đánh giá là một trong những yếu tố nguy cơ gây ra biến cố huyết học trong nhiều nghiên cứu phân tích¹⁶. Do đó, việc thực hiện theo dõi công thức máu thường xuyên, hàng tuần đối với bệnh nhân khi sử dụng linezolid kéo dài sẽ giúp phát hiện biến cố trên hệ tạo máu kịp thời.

Hạn chế của nghiên cứu

Nghiên cứu sử dụng phương pháp hồi cứu, không can thiệp nên dữ liệu ghi nhận chỉ được thu thập từ hồ sơ bệnh án. Mặc dù phương pháp hồi cứu giúp chúng ta có thể thu thập được lượng lớn thông tin, cung cấp hình ảnh toàn diện về tình hình sử dụng thuốc trong một giai đoạn nhất định. Nhưng hạn chế của phương pháp là không thể khai thác thêm các thông tin liên quan trong trường hợp cần thiết như thông tin về phác đồ kháng sinh bệnh nhân đã sử dụng ở tuyến trước (đối với bệnh nhân chuyển tuyến), triệu chứng đầy đủ của biến cố bất lợi, phản ứng tương tác thuốc chống chỉ định. Và cũng do hạn chế của phương pháp, nghiên cứu không thể làm rõ được mức độ ảnh hưởng của tình trạng hết thuốc

vancomycin tại thời điểm cuối năm 2020 lên xu hướng sử dụng linezolid mà chỉ có thể ghi nhận và bàn luận về thực trạng này.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy tình hình tiêu thụ linezolid trong giai đoạn 2019-2023 có xu hướng tăng trong đó tỷ lệ cao bệnh nhân sử dụng linezolid với chỉ định kháng sinh chưa hoàn toàn phù hợp. Bên cạnh đó, nghiên cứu ghi nhận một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân gặp biến cố (giảm tiểu cầu) liên quan đến linezolid và đơn thuốc có xuất hiện tương tác thuốc chống chỉ định. Mặc dù các trường hợp tương tác thuốc này đã được cảnh báo cho bác sĩ điều trị trong quá trình kê đơn. Những kết quả này sẽ là cơ sở quan trọng để thúc đẩy Bệnh viện xây dựng hướng dẫn và quy trình thực hành chuẩn nhằm tăng cường quản lý kháng sinh dự trữ này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Antimicrobial Resistance Collaborators (2022) *Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis*. Lancet 399(10325): 629-655.
2. Brown NM, Goodman AL, Horner C, Jenkins A, Brown EM (2021) *Treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): Updated guidelines from the UK*. JAC Antimicrob Resist 3(1):dlaa114. doi: 10.1093/jacamr/dlaa114.
3. Đoàn Thị Phương, Lê Văn Anh và cộng sự (2016) *Khảo sát sử dụng kháng sinh linezolid tại Bệnh viện Bạch Mai*. Tạp chí Nghiên cứu Dược và Thông tin Thuốc. 4+5(7), tr. 184-188.
4. Dentan C, Forestier E, Roustit M, Boisset S, Chanoine S, Epaulard O, Pavese P (2017) *Assessment of linezolid prescriptions in three French hospitals*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 36(7): 1133-1141.
5. Bộ Y tế (2020) *Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện*. Ban hành kèm theo Quyết định 5631/QĐ-BYT ngày 31 tháng 12 năm 2020.
6. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2024), *ATC/DDD Index 2024*, accessed, from https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/.
7. Han X, Wang J, Zan X, Peng L, Nie X (2022) *Risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in adult inpatients*. Int J Clin Pharm 44(2): 330-338.
8. Qin Y, Liu Y, Chen Z, Cao M, Shen Y, Ye Y (2021) *A risk factor-based predictive model for linezolid-induced anaemia: A 7-year retrospective study*. J Clin Pharm Ther 46(6): 1591-1599.
9. Gerson SL, Kaplan SL et al (2002) *Hematologic effects of linezolid: Summary of clinical experience*. Antimicrob Agents Chemother 46(8): 2723- 2726.
10. Đặng Thị Lan Anh, Võ Thị Thùy, Nguyễn Thị Mai Anh và cộng sự (2021) *Phân tích thực trạng sử dụng linezolid tại Bệnh viện Thanh Nhàn*. Tạp chí Y dược lâm sàng 108. 16(11), tr. 110-118.
11. Pitiriga V, Kanellopoulos P, Kampos E, Panagiotakopoulos G, Tsakris A, Saroglou G (2018) *Antimicrobial stewardship program in a Greek hospital: Implementing a mandatory prescription form and prospective audits*. Future Microbiol 13: 889-896.
12. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P (2011) *Increasing consumption of MRSA-active drugs without increasing MRSA in German ICUs*. Intensive Care Medicine 37(10): 1628-1632.
13. Grau S, Fondevilla E, Freixas N, Mojal S, Sopena N, Bella F, Gudiol F; VINCat Group (2015) *Relationship between consumption of MRSA-active antibiotics and burden of MRSA in acute care hospitals in Catalonia, Spain*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 70(4): 1193-1197.
14. Aubin G, Leblond C, Corvec S, Thomaré P, Potel G, Caillon J, Navas D (2011) *Good practice in antibiotic use: what about linezolid in a French university hospital?*. Int J Clin Pharm 33(6): 925-928.
15. Thi Phuong Thao L, Duc Trung N, Thi My L, Minh Hong L, Viet Hoan B, Quang Hung V, Dang Hai P (2024) *Association of clinical factors with thrombocytopenia in patients receiving linezolid treatment: A retrospective study*. J Infect Dev Ctries 18(2): 285-290.
16. Choi GW, Lee JY, Chang MJ, Kim YK, Cho Y, Yu YM, Lee E (2019) *Risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in patients without haemato-oncologic diseases*. Basic Clin Pharmacol Toxicol 124(2): 228-234.