

Giám sát tích cực biến cố bất lợi liên quan đến linezolid trong chương trình quản lý sử dụng kháng sinh tại Bệnh viện Thanh Nhàn

Activesurveillance of linezolid-related adverse events in the antimicrobial stewardship program at Thanh Nhan Hospital

Nguyễn Thị Lệ Mỹ¹, Nguyễn Thị Tuyền²,
Trịnh Thị Thu Thủy², Lê Hiếu^{2,3}, Đỗ Thị Thu¹,
Nguyễn Thị Mai Anh¹, Bùi Thị Kim Dung¹,
Nguyễn Hoàng Anh^{2,4}, Đặng Thị Lan Anh^{1*}

¹Bệnh viện Thanh Nhàn,
²Trường Đại học Dược Hà Nội,
³Cục Khoa học, Công nghệ và Đào tạo (Bộ Y tế),
⁴Khoa Dược, Bệnh viện Bạch Mai

Tóm tắt

Mục tiêu: Phân tích kết quả hoạt động giám sát tích cực biến cố bất lợi (AE) liên quan đến linezolid trong chương trình quản lý kháng sinh tại Bệnh viện Thanh Nhàn. **Đối tượng và phương pháp:** Tiến cứu, can thiệp thông qua hoạt động của dược sĩ lâm sàng (DSLS) trên các bệnh nhân có phiếu yêu cầu sử dụng kháng sinh linezolid từ tháng 9/2022 đến tháng 2/2023. **Kết quả:** 282 bệnh nhân có phiếu yêu cầu sử dụng linezolid được duyệt sử dụng và đều được DSLS giám sát tích cực AE liên quan đến linezolid. Số lượng AE ghi nhận được (127 biến cố) cao hơn nhiều so với giai đoạn 7 năm trước đó thông qua báo cáo tự nguyện (9 biến cố). Giảm tiểu cầu là phản ứng có hại thường gặp nhất (18,5%), đa số ở mức độ nhẹ và trung bình (71,6%). Đã ghi nhận 3 bệnh nhân sử dụng thuốc có tương tác ở mức độ chống chỉ định tuyệt đối với linezolid. DSLS đã thực hiện 241 lượt trao đổi/cảnh báo/can thiệp về AE và tương tác thuốc liên quan đến linezolid, được chấp nhận bởi bác sĩ điều trị với tỷ lệ cao (95,4%). **Kết luận:** Giám sát tích cực thông qua hoạt động của DSLS trong chương trình quản lý sử dụng kháng sinh giúp tăng cường phát hiện, cảnh báo, xử trí, dự phòng các AE liên quan đến linezolid.

Từ khóa: Linezolid, giám sát tích cực, biến cố bất lợi, chương trình quản lý kháng sinh, dược sĩ lâm sàng.

Summary

Objective: To analyze the efficacy of active surveillance for adverse events related to linezolid in the antimicrobial stewardship program at Thanh Nhan Hospital. **Subject and method:** Prospective intervention study in patients with linezolid order form from September 2022 to February 2023 through clinical pharmacy activities. **Result:** Clinical pharmacists monitored 282 patients with approved linezolid order form for adverse events (AEs) during a 6-month period. During this period, there were 127 AEs recorded, which was much higher than the previous 7 years (9 AEs). The most common adverse reaction was thrombocytopenia (18.5%) predominantly mild to moderate. The study recorded 3 patients with absolute contraindicated drug-drug interactions related to linezolid. A total of 241 discussions/warnings/interventions were conducted with a consensus rate of 95.4%. **Conclusion:** Active

Ngày nhận bài: 5/9/2024, ngày chấp nhận đăng: 20/9/2024

*Người liên hệ: lananh.phar@gmail.com - Bệnh viện Thanh Nhàn

surveillance through clinical pharmacy activities in antimicrobial stewardship program could be useful in detection, warning, management, and prevention of linezolid-related AEs.

Keywords: Linezolid, active surveillance, antimicrobial stewardship, adverse events, clinical pharmacist.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Linezolid là một trong số kháng sinh “dự trữ” được ưu tiên quản lý trong chương trình quản lý kháng sinh của bệnh viện¹. Ngoài việc cần cân nhắc chỉ định phù hợp để bảo toàn hiệu quả của linezolid thì phản ứng có hại có ý nghĩa trên lâm sàng của linezolid bao gồm ức chế tủy xương (thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu), nhiễm toan lactic, bệnh thần kinh ngoại vi, hội chứng serotonin cũng là vấn đề cần quan tâm đối với kháng sinh này². Đa số các phản ứng có hại này ít được ghi nhận do khó nhận biết và thường chỉ phát hiện được thông qua xét nghiệm lâm sàng. Nghiên cứu đánh giá thực trạng sử dụng linezolid năm 2021 tại Bệnh viện Thanh Nhàn cho thấy tỷ lệ bệnh nhân gặp biến cố bất lợi liên quan đến linezolid tương đối cao, đặc biệt là biến cố giảm tiểu cầu với tỷ lệ 32,1%, nhiễm toan lactic 6,2%³. Một nghiên cứu khác tại bệnh viện cũng chỉ ra rằng phản ứng có hại là vấn đề liên quan đến sử dụng thuốc được chú ý trong chương trình quản lý kháng sinh với linezolid, chiếm 36,9% tổng số can thiệp của dược sĩ lâm sàng⁴. Tại bệnh viện, các biến cố bất lợi liên quan đến thuốc chỉ được ghi nhận thông qua hình thức báo cáo tự nguyện. Nhược điểm của phương pháp giám sát này là báo cáo thiếu và chất lượng báo cáo thấp nên cần phương pháp bổ sung như giám sát tích cực biến cố bất lợi. Đây là phương pháp giúp phát hiện các biến cố liên quan đến thuốc trong toàn bộ chu trình sử dụng thuốc, kể cả khi biến cố liên quan đến thuốc chưa tác động tới người bệnh (biến cố bất lợi tiềm tàng của thuốc)⁵. Việc phát hiện “tín hiệu” an toàn thuốc để có cơ sở xây dựng các can thiệp phù hợp trong quản lý giảm thiểu nguy cơ liên quan đến linezolid là cần thiết, do đó, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: *Phân tích kết quả triển khai hoạt động giám sát tích cực biến cố bất lợi liên quan đến linezolid trong chương trình quản lý kháng sinh tại Bệnh viện Thanh Nhàn.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Tất cả bệnh nhân nội trú có phiếu yêu cầu sử dụng kháng sinh (YCSDKS) linezolid tại Bệnh viện Thanh Nhàn trong khoảng thời gian từ tháng 9/2022 đến tháng 2/2023. Nghiên cứu không thu nhận các bệnh nhân nhi dưới 18 tuổi.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu tiến cứu, can thiệp thông qua hoạt động Dược lâm sàng trong chương trình quản lý kháng sinh của bệnh viện. Hoạt động giám sát tích cực biến cố bất lợi liên quan đến linezolid bao gồm:

Xây dựng biểu mẫu giám sát và giảm thiểu nguy cơ liên quan đến linezolid bao gồm các thông tin về đặc điểm bệnh nhân, diễn biến lâm sàng và cận lâm sàng, đặc điểm sử dụng thuốc, kết quả điều trị, nhận xét và trao đổi/can thiệp giữa dược sĩ và bác sĩ điều trị.

Xây dựng danh mục tương tác thuốc chống chỉ định/nghiêm trọng của linezolid dựa trên “Danh mục tương tác thuốc chống chỉ định trong thực hành lâm sàng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh” theo quyết định số 5948/QĐ-BYT của Bộ Y Tế và cơ sở dữ liệu Micromedex⁶;

Đánh giá yếu tố nguy cơ, tương tác thuốc tại thời điểm duyệt phiếu YCSDKS: Tất cả bệnh nhân có phiếu YCSDKS linezolid sẽ được duyệt bởi DSLS theo quy trình duyệt kháng sinh ưu tiên quản lý tại Bệnh viện. Tại thời điểm duyệt phiếu YCSDKS, dược sĩ đánh giá các yếu tố nguy cơ, tương tác thuốc của bệnh nhân và thực hiện các trao đổi/can thiệp với bác sĩ điều trị nếu cần.

Phát hiện và xử trí biến cố bất lợi:

Tất cả bệnh nhân sử dụng linezolid được theo dõi trong và sau điều trị thông qua: Rà soát bệnh án, thu thập các thông tin về kết quả xét nghiệm cận lâm sàng, diễn biến bệnh, các thuốc sử dụng đồng thời, thông tin từ phiếu chăm sóc.

Trong quá trình giám sát, nếu phát hiện biến cố bất lợi liên quan đến linezolid, tương tác thuốc hoặc các trường hợp sử dụng linezolid không phù hợp khuyến cáo (dùng sai liều, sai cách dùng, không được theo dõi công thức máu ít nhất 1 tuần/lần) dược sĩ trao đổi với nhân viên y tế tại khoa lâm sàng (nếu cần) để có xử trí phù hợp cho bệnh nhân.

Đánh giá mối quan hệ nhân quả giữa thuốc và biến cố dựa trên thang phân loại của Tổ chức Y tế thế giới⁷. Các báo cáo được quy kết ở mức độ “chắc chắn”, “có khả năng”, “có thể” được coi là có mối liên quan với linezolid.

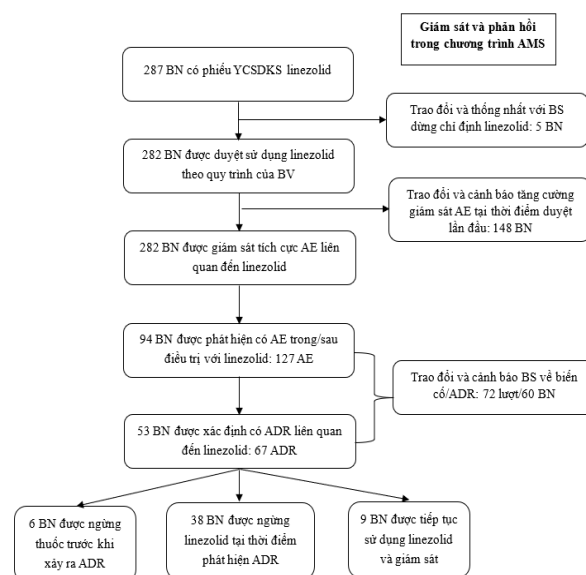
Một số quy ước trong nghiên cứu

Biến cố huyết học được ghi nhận trên tất cả bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu ngoại trừ các bệnh nhân không có kết quả xét nghiệm công thức máu trước hoặc trong khi dùng linezolid. Bệnh nhân được ghi nhận xuất hiện biến cố huyết học nếu có số lượng tiểu cầu (PLT), hemoglobin (HGB), bạch cầu (WBC) < 75%, (hoặc bạch cầu trung tính (NEUT) < 50%) so với giá trị giới hạn dưới của khoảng giá trị bình thường (với bệnh nhân có kết quả xét nghiệm trong khoảng bình thường trước khi điều trị linezolid) hoặc PLT, HGB, WBC < 75% (hoặc NEUT < 50%) so với giá trị tại thời điểm trước khi điều trị (với bệnh nhân có kết quả xét nghiệm dưới giới hạn dưới trước khi điều trị linezolid)⁸. Nhiễm toan lactic được xác định khi nồng độ lactat huyết thanh > 5mmol/L và pH máu < 7,35^{2, 9}. Việc ghi nhận biến cố nhiễm toan lactic được thực hiện trên tất cả bệnh nhân, trừ bệnh nhân đã có tình trạng nhiễm toan lactic tại thời điểm trước khi sử dụng linezolid và bệnh nhân không được xét nghiệm định lượng lactat huyết thanh và xét nghiệm khí máu động mạch trong thời gian sử dụng linezolid. Quy ước về phân loại mức độ nặng của biến cố huyết học theo Thang đánh giá mức độ nặng của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (Common Terminology Criteria for Adverse Events - CTCAE) v5.0¹⁰.

III. KẾT QUẢ

Trong 6 tháng có 287 bệnh nhân có phiếu YCSDKS linezolid tại Bệnh viện Thanh Nhàn, trong đó có 5 bệnh nhân được can thiệp ngừng/thay đổi

thuốc trước khi bệnh nhân sử dụng và được chấp thuận. Tổng số có 282 bệnh nhân sử dụng linezolid được thu nhận trong mẫu nghiên cứu. Kết quả phát hiện biến cố, đánh giá mối quan hệ nhân quả giữa thuốc - biến cố và các hoạt động giám sát phản hồi được tóm tắt trong Hình 1.



Hình 1. Sơ đồ giám sát biến cố bất lợi liên quan đến linezolid

Trong quá trình duyệt phiếu YCSDKS theo quy trình của bệnh viện, nhóm nghiên cứu đã trao đổi, cảnh báo tăng cường giám sát AE trên 148 bệnh nhân. Tất cả các bệnh nhân sử dụng linezolid đều được giám sát tích cực AE với 127 biến cố bất lợi trên 94 bệnh nhân (33,3%) đã được ghi nhận. 72 lượt (60 bệnh nhân) được tiến hành trao đổi/cảnh báo bác sĩ về biến cố. Sau khi đánh giá mối quan hệ nhân quả giữa biến cố và linezolid theo thang phân loại của WHO, có 67 ADR được ghi nhận tương ứng với 53 bệnh nhân (18,8%). Trong đó, 6 bệnh nhân đã ngừng thuốc trước thời điểm xảy ra ADR, 38 bệnh nhân được ngừng linezolid ngay khi phát hiện ADR và 9 bệnh nhân tiếp tục dùng linezolid và tăng cường giám sát ADR. Các biến cố bất lợi liên quan đến linezolid được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Các loại biến cố bất lợi và tương tác liên quan đến linezolid

Biến cố	Giá trị n (%)
Biến cố trên huyết học	
Số bệnh nhân được theo dõi công thức máu ít nhất 1 lần/tuần (n = 282)	280 (99,3%)
Giảm tiểu cầu (n = 265)	76 (28,7%)
Thiếu máu (n = 265)	29 (10,9%)
Giảm bạch cầu trung tính (n = 265)	4 (1,5%)
Giảm bạch cầu (n = 265)	4 (1,5%)
Nhiễm toan lactic (n = 203)	13 (6,4%)
Hội chứng serotonin (n = 282)	1 (0,4%)
Tổng số cặp tương tác thuốc phát hiện được trong quá trình theo dõi	291
Số bệnh nhân có tương tác thuốc chống chỉ định/nghiêm trọng	149 (52,8%)

**Ghi chú: Cỡ mẫu các biến cố có sự chênh lệch do có các trường hợp bệnh nhân không được làm công thức máu, không có xét nghiệm lactat hoặc có tình trạng nhiễm toan lactic trước khi sử dụng linezolid (chi tiết xin xem Một số quy ước trong nghiên cứu).*

Đa số bệnh nhân đã được tuân thủ khuyến cáo về theo dõi công thức máu ít nhất 1 lần/tuần để giám sát biến cố trên huyết học. Giảm tiểu cầu là biến cố phổ biến nhất, gặp ở 76 bệnh nhân. Biến cố thiếu máu cũng gặp ở một số lượng khá lớn bệnh nhân. Các biến cố giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, nhiễm toan lactic, hội chứng serotonin được ghi nhận với một tỷ lệ nhỏ.

Trong quá trình theo dõi, có 291 cặp tương tác thuốc mức độ chống chỉ định/nghiêm trọng trên 149 bệnh nhân (chiếm 52,8%) được phát hiện. Trong đó có 3 tương tác thuốc chống chỉ định tuyệt đối với methyldopa (2 bệnh nhân) và levodopa/carbidopa (1 bệnh nhân) làm tăng nguy cơ xuất hiện cơn tăng huyết áp.

67 cặp thuốc-biến cố được đánh giá là có mối liên quan giữa thuốc và biến cố và được đánh giá là ADR gồm: giảm tiểu cầu, thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, hội chứng serotonin. Các trường hợp nhiễm toan lactic đều được đánh giá ở mức độ không chắc chắn. Đặc điểm phản ứng có hại trên huyết học liên quan đến linezolid được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. Đặc điểm phản ứng có hại trên huyết học liên quan đến linezolid

Đặc điểm	Giảm tiểu cầu	Thiếu máu	Giảm bạch cầu trung tính	Giảm bạch cầu
Tỷ lệ bệnh nhân gặp phản ứng có hại và kết quả quy kết mối quan hệ nhân quả:	49 (18,5%)	13 (4,9%)	2 (0,8%)	2 (0,8%)
Có khả năng	11 (22,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Có thể	38 (77,6%)	13 (100%)	2 (100%)	2 (100%)
Tuổi (năm)	73 [63–82]*	74 [64–81]*	65 (±15)**	71 (±9)**
Thời gian từ khi dùng thuốc đến khi xuất hiện phản ứng (ngày)	10 [6–14]*	12 [6–14]*	9 (±6)**	4,5 (±1,5)**

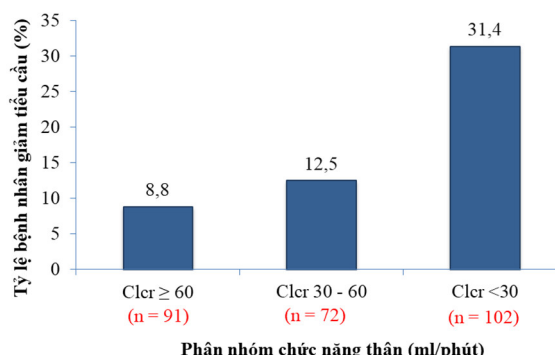
Đặc điểm	Giảm tiểu cầu	Thiếu máu	Giảm bạch cầu trung tính	Giảm bạch cầu
Phân loại CTCAE*				
Mức độ 1	20 (40,8%)	1 (7,7%)		
Mức độ 2	18 (36,7%)	9 (69,2%)		
Mức độ 3	9 (18,4%)	3 (23,1%)	2 (100%)	2 (100%)
Mức độ 4	2 (4,1%)			
Đặc điểm xử trí phản ứng, n (%):				
Ngừng thuốc	36 (73,5%)	8 (61,5%)		
Truyền khối tiểu cầu	4 (8,2%)	5 (38,5%)	1 (50%)	0 (0%)
Truyền khối hồng cầu				
Kết quả xử trí ADR, n (%):				
Chưa hồi phục	9 (18,4%)	1 (7,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Đang hồi phục	10 (20,4%)	2 (15,4%)	1 (50%)	0 (0%)
Hồi phục không có di chứng	12 (24,5%)	3 (23,1%)	0 (0%)	0 (0%)
Không rõ	18 (36,7%)	7 (53,8%)	1 (50%)	2 (100%)

Ghi chú: *CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events (Thang đánh giá mức độ nặng của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ).

Giảm tiểu cầu là phản ứng có hại trên huyết học phổ biến nhất với 49 bệnh nhân, trong đó, chỉ có 22,4% trường hợp được đánh giá mối quan hệ nhân quả giữa biến cố và thuốc ở mức "có khả năng". Phần lớn phản ứng được đánh giá mức độ nặng theo CTCAE ở mức 1 và mức 2, được xử trí bằng cách ngừng thuốc. Tuổi của các bệnh nhân gặp ADR trên huyết học đều tương đối cao, trung vị đều trên 65 tuổi. Thời gian tiềm tàng từ khi dùng thuốc đến khi xuất hiện phản ứng tương đối dài (khoảng 10 ngày với đa số ADR).

Tỷ lệ bệnh nhân giảm tiểu cầu trong từng nhóm chức năng thận được trình bày trong Hình 2.

Nhóm bệnh nhân có Clcr < 30ml/phút có tỷ lệ giảm tiểu cầu cao nhất; nhóm bệnh nhân có chức năng thận tốt hơn có tỷ lệ giảm tiểu cầu thấp hơn.



Hình 2. Tỷ lệ bệnh nhân giảm tiểu cầu trong mỗi nhóm chức năng thận

Nhóm nghiên cứu đã tiến hành đánh giá nguy cơ, giám sát quá trình điều trị của bệnh nhân và đưa ra các cảnh báo, trao đổi thông tin với bác sĩ. Đặc điểm các hoạt động trao đổi thông tin, cảnh báo hoặc can thiệp được (nếu có) được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3. Đặc điểm hoạt động giám sát, phản hồi thông tin trong giám sát tích cực biến cố bất lợi của linezolid

Nội dung trao đổi, cảnh báo hoặc can thiệp được (nếu có)	Số lượt trao đổi/can thiệp	Tỷ lệ đồng thuận
Tổng số lượt trao đổi	241	230 (95,4%)
Tại thời điểm duyệt phiếu YCSDKS		
Theo dõi ADR trên bệnh nhân có nguy cơ cao	148	148 (100%)

Trong quá trình giám sát điều trị		
Cảnh báo về tương tác chống chỉ định (fentanyl)	17	17 (100%)
Trao đổi thông tin, cảnh báo trên bệnh nhân ADR	33	33 (100%)
Bổ sung xét nghiệm công thức máu*	5	3 (60%)
Ngừng/thay đổi thuốc trên bệnh nhân gặp ADR*	34	28 (82,4%)
Ngừng/thay đổi thuốc trên bệnh nhân có tương tác chống chỉ định*	4	1 (25%)

Ghi chú: * Can thiệp dược.

DSLS đã thực hiện 241 lượt trao đổi/can thiệp, với tỷ lệ chấp nhận can thiệp chung là trên 95%. Tại thời điểm duyệt phiếu YCSDKS, có 148 trường hợp được trao đổi, cảnh báo thông tin, khuyến cáo tăng cường theo dõi ADR và đều nhận được đồng thuận từ bác sĩ. Tất cả các trường hợp cảnh báo tương tác thuốc fentanyl-linezolid và các trường hợp trao đổi thông tin, cảnh báo trên bệnh nhân ADR đều được bác sĩ đồng thuận. Can thiệp ngừng/thay đổi thuốc trên 34 bệnh nhân gặp ADR có tỷ lệ chấp thuận can thiệp cao (trên 80%).

IV. BÀN LUẬN

Trong 6 tháng triển khai chương trình quản lý kháng sinh với linezolid với sự tham gia của DSLS, 282 bệnh nhân sử dụng linezolid đã được giám sát tích cực AE trong quá trình điều trị. Tỷ lệ bệnh nhân ghi nhận được biến cố bất lợi tương đối cao (33,3%), tương ứng với 127 biến cố đã được phát hiện. Hoạt động này giúp phát hiện, và xử trí kịp thời biến cố, cải thiện chất lượng điều trị.

Năm loại biến cố bất lợi bao gồm giảm tiểu cầu, thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính, nhiễm toan lactic và hội chứng serotonin đã được ghi nhận thông qua giám sát tích cực. Đây là các phản ứng có hại đặc trưng của linezolid, tuy nhiên, ít được ghi nhận do khó nhận biết và thường chỉ phát hiện được thông qua xét nghiệm lâm sàng. Trong vòng 7 năm trước đó, các báo cáo tự nguyện ADR tại bệnh viện chỉ ghi nhận 2 loại biến cố: Giảm tiểu cầu (8 trường hợp) và co giật (1 trường hợp). Đa số các trường hợp giảm tiểu cầu được báo cáo khi bệnh nhân đã có các biểu hiện lâm sàng như xuất huyết dãi rác dưới da, đi ngoài phân đen (5/8 trường hợp). Hoạt động giám sát tích cực đã giúp phát hiện sớm và đa dạng hơn các loại biến cố được ghi nhận từ báo cáo tự nguyện.

Tương tự các nghiên cứu khác, giảm tiểu cầu là biến cố phổ biến nhất, gặp ở 28,7% bệnh nhân,

phần lớn được ở mức độ nhẹ và trung bình. Tỷ lệ biến cố giảm tiểu cầu tương đồng với nghiên cứu của Crass 2019 (27%)¹¹. Có 10,9% bệnh nhân gặp biến cố thiếu máu, tỷ lệ này tương đồng với nghiên cứu của Quin 2021 (10,7%)¹². 6,4% bệnh nhân gặp biến cố nhiễm toan lactic, tương đồng với nghiên cứu của Im năm 2015 (6,8%) và nghiên cứu năm 2021 tại Bệnh viện Thanh Nhàn (6,2%)^{3, 13}. Nghiên cứu cũng ghi nhận 1 bệnh nhân gặp hội chứng serotonin (0,4%). Mức độ nặng của phản ứng được đánh giá bằng thang phân loại CTCAE, đa số ADR được đánh giá ở mức độ 1 và 2 (77,5% ADR giảm tiểu cầu và 76,9% ADR thiếu máu). Tuy nhiên một số bệnh nhân đã ghi nhận ADR ở mức độ 3 (nặng) và mức độ 4 (đe dọa tính mạng), cho thấy sự cần thiết phải giám sát tích cực để phát hiện kịp thời và xử trí ADR trên bệnh nhân được điều trị bằng linezolid.

Tuổi của các bệnh nhân gặp ADR trên huyết học đều khá cao (trung bình/trung vị đều từ 65 tuổi trở lên). Thời gian tiềm tàng từ khi dùng thuốc đến khi xuất hiện ADR trên huyết học tương đối dài, khoảng 10 ngày. Kết quả này tương tự kết quả từ nghiên cứu của Gerson và cộng sự¹⁴. Nhóm bệnh nhân suy thận nặng (Clcr < 30ml/phút) có tỷ lệ giảm tiểu cầu cao nhất (31,4%), tương tự các thông tin đã được ghi nhận trong y văn từ các nghiên cứu phân tích yếu tố nguy cơ tăng độc tính trên huyết học liên quan đến linezolid^{15,16}.

Biện pháp xử trí phản ứng được ghi nhận nhiều nhất là ngừng linezolid, có 73,5% bệnh nhân giảm tiểu cầu và 61,5% bệnh nhân thiếu máu được ngừng linezolid. Dược sĩ lâm sàng đã thực hiện 34 can thiệp ngừng/thay đổi thuốc trên bệnh nhân gặp ADR, với tỷ lệ đồng thuận của bác sĩ điều trị lên tới 82,4%. Kết quả này cho thấy hoạt động giám sát tích cực của dược sĩ lâm sàng trong chương trình quản lý kháng sinh đã giúp phát hiện sớm các phản ứng có hại, từ đó đưa ra biện pháp xử trí kịp thời giảm thiểu hậu quả của ADR.

Tỷ lệ bệnh nhân ghi nhận có tương tác thuốc khá cao (52,8%), tương ứng 291 cặp tương tác thuốc ở mức độ chống chỉ định/nghiêm trọng trên 149 bệnh nhân (52,8%). Hoạt động trao đổi, cảnh báo giữa dược sĩ lâm sàng và bác sĩ được thực hiện xuyên suốt quá trình điều trị của bệnh nhân, với tổng số 241 lượt trao đổi/can thiệp và tỷ lệ đồng thuận của bác sĩ đạt trên 95%. Có 4 bệnh nhân được can thiệp ngừng/thay đổi thuốc do gặp tương tác thuốc ở mức độ chống chỉ định, (linezolid-methyl dopa, linezolid-levodopa/carbidopa và linezolid-fentanyl). Các bệnh nhân này đều được theo dõi chặt chẽ biểu hiện cơn tăng huyết áp và dấu hiệu hội chứng serotonin để được xử trí kịp thời¹⁷.

V. KẾT LUẬN

Giám sát tích cực biến cố bất lợi trên 282 bệnh nhân có phiếu yêu cầu sử dụng linezolid thông qua hoạt động của Dược sĩ lâm sàng giúp ghi nhận đầy đủ các biến cố bất lợi quan trọng hoặc hiếm gặp của thuốc, phát hiện các tương tác thuốc ở mức độ chống chỉ định/nghiêm trọng để kịp thời trao đổi, cảnh báo và can thiệp với bác sĩ điều trị với tỷ lệ chấp thuận can thiệp cao. Hoạt động này nên được tăng cường và nhân rộng trong chương trình quản lý kháng sinh giúp quản lý và giảm thiểu nguy cơ, thúc đẩy sử dụng hợp lý các kháng sinh “dự trữ” trong bệnh viện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Bộ Y tế (2020) Quyết định 5631/QĐ-BYT ban hành ngày 31/12/2020 về việc ban hành tài liệu “Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện.
- Vinh DC, Rubinstein E (2009) *Linezolid: a review of safety and tolerability*. J Infect 59(1): 59-74.
- Đặng Thị Lan Anh, Võ Thị Thùy và cộng sự (2021) *Phân tích thực trạng sử dụng linezolid tại Bệnh viện Thanh Nhàn*. Tạp chí Y dược lâm sàng 108, tập 16, số tháng 11, tr. 110-118.
- Bùi Thị Kim Dung, Nguyễn Thị Tuyền, Ngô Thị Tú Uyên và cộng sự (2022) *Phân tích đặc điểm can thiệp dược lâm sàng với các kháng sinh ưu tiên tại Bệnh viện Thanh Nhàn*. Tạp chí Y học Việt Nam, tập 517, tháng 8, tr. 252-261.
- Bộ Y tế (2022) *Hướng dẫn giám sát phản ứng có hại của thuốc (ADR) tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh*.
- Bộ Y tế (2021) *Danh mục tương tác thuốc chống chỉ định trong thực hành lâm sàng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh*.
- WHO-UMC: *The use of the WHO-UMC system for standardises case causality assessment*.
- Rubinstein E, Isturiz R, Standiford HC, Smith LG, Oliphant TH, Cammarata S, Hafkin B, Le V, Remington J (2003) *Worldwide assessment of linezolid's clinical safety and tolerability: comparator-controlled phase III studies*. Antimicrob Agents Chemother 47(6): 1824-1831.
- Luft D, Deichsel G, Schmulling RM, Stein W, Eggstein M (1983) *Definition of clinically relevant lactic acidosis in patients with internal diseases*. Am J Clin Pathol 80(4): 484-489.
- Institute NC (2017) *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0*.
- Crass RL, Cojutti PG, Pai MP, Pea F (2019) *Reappraisal of linezolid dosing in renal impairment to improve safety*. Antimicrob Agents Chemother 63(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.
- Im JH, Baek JH, Kwon HY, Lee JS (2015) *Incidence and risk factors of linezolid-induced lactic acidosis*. Int J Infect Dis 31: 47-52.
- Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, Le V, Arellano FM, Hafkin B, Kuter DJ (2002) *Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience*. Antimicrob Agents Chemother 46(8): 2723-2726.
- Qin Y, Chen Z, Gao S, Shen Y, Ye Y (2024) *Development and validation of a risk prediction model for linezolid-induced thrombocytopenia in elderly patients*. Eur J Hosp Pharm 31(2):94-100. doi: 10.1136/ejhpharm-2022-003258.
- The Electronic Medicines Compendium (2022) *Linezolid 2 mg/ml solution for infusion - Summary of product characteristics*.
- Elbarbry F, Moshirian N (2023) *Linezolid-associated serotonin toxicity: A systematic review*. Eur J Clin Pharmacol 79(7):875-883. doi: 10.1007/s00228-023-03500-9.