

Phân tích thực trạng sử dụng kháng sinh linezolid tại Bệnh viện Thanh Nhàn

An analysis of linezolid utilization at Thanh Nhan Hospital

Đặng Thị Lan Anh*, Võ Thị Thùy**,
Nguyễn Thị Mai Anh*, Nguyễn Thành Vinh*,
Nguyễn Thị Tuyền**, Đào Quang Minh*,
Nguyễn Hoàng Anh**

*Bệnh viện Thanh Nhàn,
**Trường Đại học Dược Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Phân tích định lượng mức độ tiêu thụ linezolid và đánh giá tính phù hợp về chỉ định linezolid tại Bệnh viện Thanh Nhàn. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu số liệu DDD/100 ngày nằm viện giai đoạn 2016 - 2020 và hồ sơ bệnh án của bệnh nhân điều trị nội trú tại Bệnh viện Thanh Nhàn có chỉ định sử dụng linezolid từ tháng 1/2020 đến tháng 6/2020. Tính phù hợp về chỉ định được đánh giá dựa trên bộ tiêu chí được xây dựng bởi nhóm nghiên cứu. **Kết quả:** Tiêu thụ linezolid có xu hướng tăng trong giai đoạn 5 năm, từ 0,13 DDD/100 ngày nằm viện (năm 2016) lên đến 0,57 DDD/100 ngày nằm viện (năm 2020) ($S = 558$, $p < 0,001$). Có 113 bệnh nhân được đưa vào phân tích chỉ định dựa trên bộ tiêu chí. Đa số bệnh nhân được sử dụng linezolid trong phác đồ kinh nghiệm (92,9%) với các chỉ định đã được đề cập trong tờ hướng dẫn sử dụng (82,3%). Có 29 trường hợp (25,7%) được đánh giá chỉ định không phù hợp, chủ yếu do không thỏa mãn điều kiện sử dụng linezolid như là lựa chọn thay thế vancomycin. Biến cố bất lợi phổ biến được ghi nhận là giảm tiểu cầu (32,1%) và thiếu máu (13,9%). **Kết luận:** Tiêu thụ linezolid có xu hướng tăng dần trong khi có một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân được sử dụng với chỉ định kháng sinh chưa phù hợp. Bệnh viện cần xây dựng hướng dẫn và quy trình sử dụng nhằm tăng cường quản lý kháng sinh dự trữ này.

Từ khóa: Linezolid, đánh giá sử dụng thuốc, chương trình quản lý sử dụng kháng sinh, Bệnh viện Thanh Nhàn.

Summary

Objective: To investigate the consumption of linezolid and assess the appropriateness of linezolid indications at Thanh Nhan Hospital. **Subject and method:** Retrospective study of DDDs per 100 bed-days over a 5-year period (from 2016 to 2020) and medical records of all inpatients with indications to use linezolid from January to June 2020 satisfying the inclusion and exclusion criteria. The appropriateness of indications was evaluated based on predetermined criteria. **Result:** The consumption of linezolid significantly increased during the study period, from 0.13 DDDs (2016) to 0.57 DDDs (2020) ($S = 558$, $p < 0,001$). Over a six-month period,

Ngày nhận bài: 13/07/2021, ngày chấp nhận đăng: 17/8/2021

Người phản hồi: Nguyễn Thị Tuyền, Email: tuyenk61@gmail.com - Trường Đại học Dược Hà Nội

a total of 113 patients was included. The majority of patients used linezolid in empiric regimens (92.9%) within label-use for linezolid (82.3%). The percentage of patients prescribed inappropriate antibiotics was 25.7%, mainly due to unsatisfactory use as an alternative to vancomycin. The most commonly reported adverse events were thrombocytopenia (32.1%) and anemia (13.9%). *Conclusion:* Consumption of linezolid increased gradually while a significant rate of inappropriate indication. It is, therefore, necessary to implement hospital protocol for linezolid to enhance rational use of this highly-reserved antibiotic.

Keywords: Linezolid, antimicrobial stewardship, Thanh Nhan Hospital.

1. Đặt vấn đề

Linezolid là một trong số ít các kháng sinh có phổ tác dụng trên các vi khuẩn Gram (+) kháng thuốc, gồm có *Staphylococcus aureus* đề kháng methicillin (MRSA), *Staphylococcus aureus* đề kháng trung gian/đề kháng vancomycin (VISA/VRSA) và *Enterococcus faecium* đề kháng vancomycin (VRE) [5]. Nhiều nghiên cứu gần đây đã ghi nhận xu hướng tiêu thụ linezolid ngày càng tăng [7], [9]. Tình trạng này tiềm ẩn nguy cơ sử dụng kháng sinh không hợp lý và đồng thời làm gia tăng tỷ lệ đề kháng với linezolid [5]. Nghiên cứu tại Bệnh viện Bạch Mai (2015) ghi nhận tỷ lệ chỉ định chưa được cấp phép lưu hành (off-label) rất cao (76,2%) [2].

Tháng 3 năm 2017, Bệnh viện Thanh Nhàn (bệnh viện đa khoa hạng I, đầu ngành Nội khoa của Sở Y tế Hà Nội) đã ban hành “Quy định về thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện” [1]. Trong đó, bệnh viện áp dụng quy trình kê đơn các kháng sinh cần phê duyệt như linezolid dạng tiêm tương tự quy trình trong Quyết định số 772/QĐ-BYT ngày 04/03/2016 của Bộ trưởng Bộ Y tế. Linezolid đã được bổ sung trong danh mục thuốc và sử dụng tại Bệnh viện Thanh Nhàn từ năm 2016. Tuy nhiên, đến tháng 7/2019, bệnh viện mới bắt đầu sử dụng linezolid đường tĩnh mạch, đồng thời, đến nay bệnh viện chưa có hướng dẫn sử dụng riêng đối với linezolid. Trong bối cảnh vi khuẩn Gram (+) gia tăng

đề kháng, kháng sinh dự trữ này cần được tăng cường quản lý hơn nữa trong chương trình quản lý kháng sinh của bệnh viện. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Phân tích định lượng tiêu thụ linezolid và đánh giá tính phù hợp về chỉ định linezolid tại Bệnh viện Thanh Nhàn nhằm tiến tới xây dựng hướng dẫn sử dụng riêng đối với kháng sinh này.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Cơ sở dữ liệu về số lượng sử dụng linezolid và số ngày nằm viện của bệnh nhân trong giai đoạn 2016 - 2020 được lưu trong phần mềm quản lý thuốc và dữ liệu quản lý bệnh nhân của Phòng Kế hoạch tổng hợp, Bệnh viện Thanh Nhàn. Loại trừ: Số liệu của bệnh nhân tại Khoa Nhi và Đơn nguyên Sơ sinh.

Hồ sơ bệnh án của bệnh nhân điều trị nội trú tại Bệnh viện Thanh Nhàn có chỉ định sử dụng linezolid từ tháng 1/2020 đến tháng 6/2020, loại trừ: Hồ sơ bệnh án của bệnh nhân có thời gian sử dụng linezolid dưới 3 ngày, 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

Nghiên cứu hồi cứu dựa trên số liệu DDD/100 ngày nằm viện của kháng sinh linezolid và thông tin của bệnh nhân dựa trên dữ liệu hồ sơ bệnh án nội trú của các

bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

Một số quy ước trong nghiên cứu

**DDD/100 ngày nằm
viện =**

Mức độ tiêu thụ linezolid được đánh giá dựa trên số liều DDD/100 ngày nằm viện, theo công thức dưới đây, trong đó, giá trị DDD của linezolid là 1,2 g [8].

**Tổng số gram sử dụng ×
100**

DDD × số ngày nằm viện

Tính phù hợp về chỉ định của linezolid được phân tích thông qua bộ tiêu chí đánh giá sử dụng thuốc. Bộ tiêu chí được soạn thảo bởi nhóm nghiên cứu trong đó có các dược sĩ lâm sàng tại bệnh viện, và có sự thống nhất với bác sĩ trong Hội đồng thuốc & điều trị Bệnh viện trước khi triển khai đánh giá. Bộ tiêu chí được xây dựng dựa trên các tài liệu gồm có tờ thông tin sản phẩm biệt dược Zyvox dạng truyền tĩnh mạch được phê duyệt ở Mỹ, Anh và Việt Nam, tài liệu "The Sanford Guide to antimicrobial therapy 2020", cập nhật Hướng dẫn điều trị của các hiệp hội chuyên môn trên thế giới và Việt Nam về điều trị nhiễm khuẩn.

Trường hợp chỉ định có trong tờ hướng dẫn sử dụng và các hướng dẫn điều trị đề cập linezolid với vị trí tương đương vancomycin, chúng tôi đưa chỉ định này vào nhóm "Lựa chọn linezolid tương đương kháng sinh nhóm glycopeptid". Trường hợp chỉ định có/không có trong tờ hướng dẫn sử dụng và vị trí của linezolid so với vancomycin trong các hướng dẫn điều trị chưa thống nhất, nhóm nghiên cứu sẽ thảo luận để đưa ra kết luận. Những trường hợp các hướng dẫn điều trị đều không đề cập linezolid sẽ không được khuyến cáo trong bộ tiêu chí. Với các trường hợp cần lựa chọn linezolid thay vì kháng sinh nhóm glycopeptid, chúng tôi có tham khảo thêm hướng dẫn sử dụng kháng sinh linezolid tại một số bệnh viện trên thế giới.

Chỉ định được đánh giá tại thời điểm 24 giờ và 72 giờ sau khi sử dụng linezolid.

Chỉ định được coi là phù hợp nếu có ít nhất 1 trong các bệnh nhiễm khuẩn được đề cập trong phần chẩn đoán bệnh nhiễm khuẩn của Phiếu yêu cầu sử dụng kháng sinh thỏa mãn tiêu chí trong bộ tiêu chí đánh giá sử dụng kháng sinh linezolid đường tĩnh mạch.

Bệnh nhân được ghi nhận biến cố nhiễm toan lactic là các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu không có các tình trạng sau: Nhiễm toan lactic trước khi sử dụng linezolid, shock kèm theo tăng lactate huyết thanh, động kinh hoặc suy hô hấp ($pO_2 \leq 60\text{mmHg}$), đang sử dụng metformin hoặc các thuốc ức chế men sao chép ngược không phải nucleotid (non-NRTI) có khả năng gây nhiễm toan lactic trong thời gian sử dụng linezolid và bệnh nhân không được xét nghiệm định lượng lactate huyết thanh và xét nghiệm khí máu động mạch trong thời gian điều trị linezolid. Biến cố được xác định khi nồng độ lactat huyết thanh $> 5\text{mmol/L}$ và pH máu $< 7,35$ [10].

Bệnh nhân được ghi nhận biến cố thiếu máu (giảm hemoglobin) và giảm bạch cầu trung tính (NEU) là bệnh nhân có kết quả xét nghiệm công thức máu trước hoặc trong khi điều trị linezolid và không có bệnh lý huyết học ác tính, biến chứng xuất huyết trước khi sử dụng linezolid, bệnh lý ung thư có sử dụng hóa chất trước khi điều trị linezolid. Bệnh nhân được ghi nhận biến cố giảm tiểu cầu là bệnh nhân không có chẩn đoán giảm tiểu cầu do thuốc khác trước khi điều trị linezolid hoặc số lượng

tiểu cầu bất thường ($<100 \times 10^9/L$) trong vòng 1 tuần trước khi điều trị linezolid.

Giá trị xét nghiệm huyết học bất thường được định nghĩa là hemoglobin (HGB), số lượng tiểu cầu (PLT) dưới 75% hoặc số lượng bạch cầu trung tính (NEU) dưới 50% giới hạn dưới của khoảng giá trị bình thường (với bệnh nhân có các giá trị xét nghiệm trong khoảng bình thường trước khi điều trị); hoặc HGB dưới 75%, PLT dưới 75% và NEU dưới 50% giá trị tại thời điểm trước điều trị (với bệnh nhân có giá trị xét nghiệm bất thường trước khi sử dụng linezolid) [12].

2.3. Xử lý số liệu

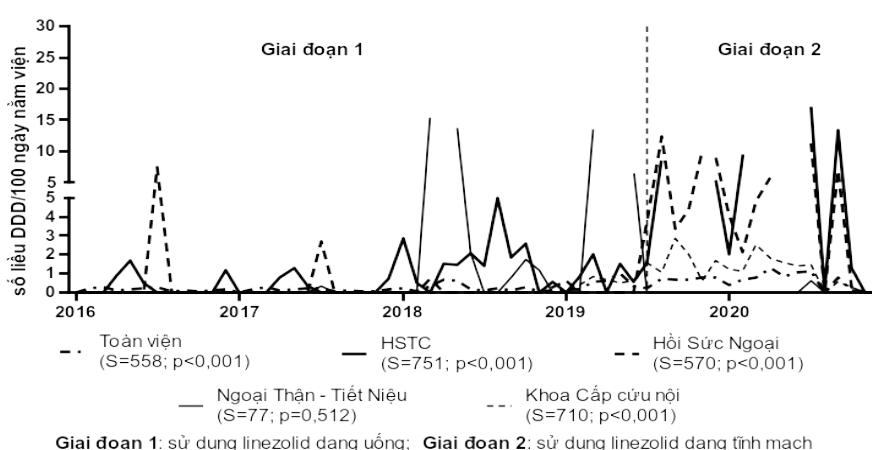
Số liệu được quản lý và phân tích thống kê bằng phần mềm Microsoft Excel 2010 và RStudio 1.1.463. Các biến liên tục có phân phối không chuẩn được mô tả bằng trung vị, khoảng tứ phân vị. Các biến định tính được mô tả theo số lượng và tỷ lệ %. Sử dụng kiểm định Mann - Kendall để phân tích xu hướng tiêu thụ linezolid tại các khoa lâm sàng và toàn viện. Xu hướng được kết luận tăng nếu các chỉ số phân tích $S > 0$ và $p < 0,05$, xu hướng được kết luận giảm nếu $S < 0$ và $p < 0,05$. Các trường hợp

cho kết quả phân tích có $p > 0,05$ được kết luận không có xu hướng.

3. Kết quả

Linezolid được sử dụng tại 18 khoa trên tổng số 27 khoa của bệnh viện. Mức độ và xu hướng tiêu thụ của linezolid toàn bệnh viện và tại 4 khoa lâm sàng sử dụng nhiều nhất trong giai đoạn 5 năm được trình bày trong Hình 1.

Mức độ tiêu thụ linezolid của toàn viện khá nhỏ, đồng thời có xu hướng tăng dần từ 0,13 DDD/100 ngày nằm viện (2016) đến 0,57 DDD/100 ngày nằm viện (2020). Các khoa lâm sàng sử dụng linezolid nhiều nhất là Khoa Hồi sức tích cực, Khoa Hồi Sức ngoại, Khoa Ngoại thận-Tiết niệu và Khoa Cấp cứu nội. Mức tiêu thụ linezolid tại các khoa thuộc khối hồi sức - cấp cứu tăng rõ rệt từ tháng 07/2019, đặc biệt là Khoa Hồi sức tích cực và Hồi sức ngoại, với giá trị 0,6 DDD/100 ngày nằm viện trong giai đoạn 1 và 6,7 DDD/100 ngày nằm viện trong giai đoạn 2. Trong khi đó, mức độ tiêu thụ tại khoa Ngoại thận-Tiết niệu giảm đáng kể từ 2,6 DDD/100 ngày nằm viện trong giai đoạn 1 xuống 0,05 DDD/100 ngày nằm viện trong giai đoạn 2.



Hình 1. Mức độ và xu hướng tiêu thụ linezolid của một số khoa lâm sàng và toàn viện theo tháng trong giai đoạn 2016-2020

Từ tháng 01/2020 đến hết tháng 06/2020, có 152 bệnh nhân được chỉ định linezolid. Loại trừ 18 bệnh án không tiếp cận được, 20 bệnh án có thời gian sử dụng linezolid dưới 3 ngày, 1 bệnh án của bệnh nhân dưới 18 tuổi, nhóm nghiên cứu thu thập được 113 bệnh án đưa vào phân tích. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu được thể hiện trong Bảng 1.

Tuổi của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu khá cao, với trung vị là 69 tuổi. Tỷ lệ nam giới xấp xỉ nữ giới và chiếm 52,2%. Các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu có tình trạng bệnh khá phức tạp, với trung vị điểm Charlson là 6 điểm. Điểm SOFA và

APACHE II của các bệnh nhân tại khoa Hồi sức tích cực tương đối cao, với trung vị lần lượt là 6 và 17 điểm. Chức năng thận của bệnh nhân khá thấp, với trung vị là 31,1ml/phút. Tỷ lệ bệnh nhân có sử dụng các can thiệp và thủ thuật xâm lấn tương đối cao, với 46,0% bệnh nhân có đặt nội khí quản và thở máy, 24,8% bệnh nhân lọc máu ngắt quãng, 18,6% bệnh nhân lọc máu liên tục và 31% bệnh nhân đặt catheter tĩnh mạch trung tâm. Bệnh nhân được sử dụng kháng sinh dài ngày, với trung vị 18 ngày. Bệnh nhân không đỡ, nặng hơn hoặc tử vong trong mẫu nghiên cứu chiếm 48,9%.

Bảng 1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm	Giá trị (%), (n = 113)
Tuổi (năm), trung vị (tứ phân vị)	69 (60 - 78)
Giới tính (Nam), n (%)	59 (52,2)
Điểm Charlson, trung vị (tứ phân vị)	6 (4 - 7)
Điểm APACHE II ^a , ngày nhập khoa, trung vị (tứ phân vị)	17 (13 - 20)
Điểm SOFA ^a , ngày nhập khoa, trung vị (tứ phân vị)	6 (5 - 9)
Điểm qSOFA, ngày nhập khoa ^b , trung vị (tứ phân vị)	1 (0 - 1)
Chức năng thận (ml/phút), trung vị (tứ phân vị)	31,1 (11,9 - 51,3)

Bảng 1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu (Tiếp theo)

Đặc điểm	Giá trị (%), (n = 113)
Bệnh nhân thở máy và mở khí quản, n (%)	52 (46,0)
Bệnh nhân lọc máu ngắt quãng, n (%)	28 (24,8)
Bệnh nhân lọc máu liên tục, n (%)	21 (18,6)
Đặt catheter tĩnh mạch trung tâm, n (%)	35 (31,0)
Thời gian sử dụng kháng sinh (ngày), trung vị [tứ phân vị]	18 [9 - 26]
Tình trạng ra viện, n (%)	
Khỏi/đỡ	68 (51,1)
Không thay đổi/nặng hơn	42 (31,6)
Tử vong	23 (17,3)

^a APACHE II, SOFA tính cho bệnh nhân khoa Hồi sức tích cực; ^b qSOFA tính cho bệnh nhân các khoa khác.

Khảo sát các đặc điểm liên quan đến chỉ định của linezolid trong mẫu nghiên cứu chúng tôi thu được một số kết quả chính được trình bày trong Bảng 2.

Linezolid được sử dụng trong nhiều loại bệnh lý nhiễm khuẩn khác nhau. Phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán viêm phổi mắc phải tại bệnh viện/viêm phổi liên quan đến thở máy, chiếm tỷ lệ 51,3%. Viêm phổi cộng đồng và nhiễm khuẩn da mô mềm chiếm tỷ lệ tương đương, xấp xỉ 25%. Tỷ lệ bệnh nhân nhiễm khuẩn ổ bụng chiếm

13,3%. Các nhiễm khuẩn khác như viêm màng não, viêm xương tủy và nhiễm khuẩn tiết niệu chiếm một tỷ lệ nhỏ. Có 54 trường hợp bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết (47,8%), trong đó có 26 trường hợp sốc nhiễm khuẩn. Tỷ lệ bệnh nhân được kê đơn theo chỉ định được cấp phép lưu hành tương đối cao (82,3%), và chủ yếu trong phác đồ thay thế (85,0%). Trong đó, có 30 trường hợp (26,5%) bệnh nhân được chỉ định linezolid thay thế cho phác đồ chứa vancomycin đã sử dụng trước đó.

Bảng 2. Đặc điểm chỉ định linezolid trong mẫu nghiên cứu

Đặc điểm	Số lượng (%), n = 113
Các loại bệnh nhiễm khuẩn được chỉ định sử dụng linezolid	
Viêm phổi bệnh viện/viêm phổi thở máy (HAP/VAP)	58 (51,3)
Viêm phổi cộng đồng (CAP)	28 (24,8)
Nhiễm khuẩn da và mô mềm	26 (23,0)
Nhiễm khuẩn ổ bụng	15 (13,3)
Viêm màng não	5 (4,4)
Viêm xương tủy	1 (0,9)
Nhiễm khuẩn tiết niệu	6 (5,3)
Nhiễm khuẩn huyết/shock nhiễm khuẩn	54 (47,8)
Đường vào CAP/HAP/VAP hoặc nhiễm khuẩn da mô mềm	40 (35,4)
Đường vào khác ^a	14 (12,4)

Bảng 2. Đặc điểm chỉ định linezolid trong mẫu nghiên cứu (Tiếp theo)

Đặc điểm	Số lượng (%), n = 113
Chỉ định	
Chỉ định được cấp phép lưu hành	93 (82,3)
Chỉ định chưa được cấp phép lưu hành	20 (17,7)
Vị trí trong phác đồ	
Ban đầu	17 (15,0)
Thay thế	96 (85,0)
Thay thế sau kháng sinh nhóm glycopeptid	30 (26,5)

Dựa trên bộ tiêu chí đánh giá chỉ định linezolid xây dựng được, chúng tôi đã đánh giá mức độ phù hợp về chỉ định của linezolid tại 2 thời điểm trong vòng 24 giờ đầu và sau 72 giờ sử dụng linezolid. Kết quả đánh giá được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3. Tỷ lệ phù hợp về chỉ định của linezolid theo bộ tiêu chí đã xây dựng

Nội dung	Giá trị n (%), (n = 113)	
	Sau 24 giờ	Sau 72 giờ
Đánh giá chỉ định		
Phù hợp	84 (74,3)	84 (74,3)
Không phù hợp.	29 (25,7)	29 (25,7)
Tỷ lệ phù hợp trong điều trị kinh nghiệm và điều trị đích		
Điều trị kinh nghiệm (n = 105)	77 (73,3)	
Điều trị đích (n = 8)	7 (87,5)	
Các loại chỉ định phù hợp (n = 84)		
Chỉ định đã được đề cập trong nhãn thuốc	79 (94,0)	
Chỉ định ngoài nhãn, được đề cập trong các hướng dẫn điều trị	5 (6,0)	
Lý do chỉ định không phù hợp (n = 29)		
Không thỏa mãn điều kiện sử dụng linezolid thay thế kháng sinh nhóm glycopeptid	22 (75,9)	
Không thỏa mãn các tiêu chí về mức độ nghiêm trọng của bệnh	6 (20,7)	
Không có yếu tố nguy cơ nhiễm MRSA	1 (3,4)	

Tỷ lệ phù hợp về chỉ định của linezolid trong mẫu nghiên cứu tại thời điểm 24 giờ và 72 giờ giống nhau và đều đạt mức tương đối cao (73,5%). Trong số các lý do đánh giá chỉ định không phù hợp, lý do chiếm tỷ lệ cao nhất (75,9%) liên quan đến kê đơn không thỏa mãn các trường hợp sử dụng linezolid thay thế cho vancomycin được đề cập trong bộ tiêu chí. Tỷ lệ các trường hợp không thỏa mãn các tiêu chí về

mức độ nghiêm trọng của bệnh nhiễm khuẩn để có chỉ định linezolid cũng đáng chú ý (20,7%).

Có 86 bệnh nhân được đưa vào đánh giá biến cố thiếu máu và giảm bạch cầu trung tính, 78 bệnh nhân được đưa vào đánh giá biến cố giảm tiểu cầu và 65 bệnh nhân được đưa vào đánh giá biến cố nhiễm toan lactic. Kết quả ghi nhận biến cố bất lợi được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4. Biến cố bất lợi ghi nhận trong thời gian điều trị bằng linezolid

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Thiếu máu (n = 86)	12	13,9
Giảm tiểu cầu (n = 78)	25	32,1
Nhiễm toan lactic (n = 65)	4	6,2

Tỷ lệ bệnh nhân gặp biến cố thiếu máu và giảm tiểu cầu tương đối cao, chiếm tỷ lệ tương ứng 13,9% và 32,1%. Tỷ lệ xuất hiện biến cố nhiễm toan lactic là 6,2%. Không

ghi nhận trường hợp xuất hiện biến cố giảm bạch cầu trung tính.

4. Bàn luận

Kết quả nghiên cứu cho thấy mức độ tiêu thụ linezolid của toàn viện khá nhỏ, đồng thời có xu hướng tăng dần từ 0,13 DDD/100 ngày nằm viện (2016) đến 0,57 DDD/100 ngày nằm viện (2020). Linezolid được sử dụng tại nhiều khoa lâm sàng của bệnh viện, trong đó Khoa Hồi sức tích cực, Khoa Hồi sức ngoại, Khoa Ngoại thận-Tiết niệu và Khoa Cấp cứu nội là các đơn vị có lượng tiêu thụ linezolid nhiều nhất. Từ tháng 07/2019, các khoa khối Hồi sức và Khoa Cấp cứu nội có xu hướng tiêu thụ linezolid tăng rõ rệt, ngược lại, mức độ tiêu thụ tại khoa Ngoại thận-Tiết niệu giảm đáng kể. Đa số bệnh nhân được kê đơn linezolid dựa theo kinh nghiệm (92,9%) với chỉ định được cấp phép lưu hành (82,3%) trong phác đồ thay thế (85,0%). Tỷ lệ phù hợp về chỉ định của linezolid trong mẫu nghiên cứu tương đối cao, đạt 74,3%. Lý do đánh giá chỉ định không phù hợp nhiều nhất là "không thỏa mãn các trường hợp sử dụng linezolid thay thế kháng sinh glycopeptid", chiếm tỷ lệ 75,9% (22 trường hợp).

Mức độ tiêu thụ linezolid trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nhiều so với khảo sát của Mayer (2011) tại các đơn vị hồi sức tích cực của Đức, với lượng tiêu thụ dao động từ 0,9 - 35,4 DDD/1000 ngày nằm viện trong giai đoạn 2001 - 2009 [9]. Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi tương đương kết quả được ghi nhận trong nghiên cứu của Lai (2015). Cụ thể, lượng sử dụng linezolid tại một bệnh viện ở Đài Loan giai đoạn 2000 - 2010 dao động trong khoảng 0,2 - 3,9 DDD/1000 ngày nằm viện [7]. Xu hướng tiêu thụ linezolid tăng trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự nghiên cứu của Mayer (2011) và Lai (2015) [7], [9]. Như vậy, mặc dù từ tháng 7/2019 linezolid đã được đưa vào Danh mục kháng sinh cần phê duyệt trước khi sử dụng tại Bệnh viện nhưng kháng sinh này vẫn có xu

hướng tiêu thụ tăng. Ngoài ra, linezolid được sử dụng khá rộng rãi ở 18 trong tổng số 27 khoa lâm sàng của bệnh viện, đứng đầu là các khoa khối Hồi sức, Khoa Ngoại thận - Tiết niệu và Khoa Cấp cứu nội. Đồng thời, xu hướng tiêu thụ linezolid của các khoa hồi sức nội - ngoại và Khoa Cấp cứu nội tăng có ý nghĩa thống kê trong giai đoạn khảo sát. Do đó, cần triển khai thêm các biện pháp quản lý khác bên cạnh việc phê duyệt kháng sinh trước khi sử dụng.

Phần lớn bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được sử dụng linezolid dựa trên kinh nghiệm (105/113 trường hợp, tương ứng 92,9%) trong phác đồ thay thế (85%) theo các chỉ định đã được cấp phép lưu hành (82,3%). Tỷ lệ này cao hơn nhiều so với các nghiên cứu khác tại Việt Nam và trên thế giới. Nghiên cứu của Đoàn Thị Phương (2016) ghi nhận chỉ có 23,8% bệnh nhân sử dụng linezolid theo chỉ định được cấp phép, và 37,3% bệnh nhân sử dụng linezolid trong phác đồ thay thế [2]. Tỷ lệ này trong nghiên cứu của Dentan (2017) tại Pháp lần lượt là 46% và 20% [4]. 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 các trường hợp điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram (+), mặc dù phổ tác dụng còn nhạy cảm. Kháng sinh này chỉ được khuyến cáo khi các lựa chọn đầu tay khác không phù hợp như các trường hợp bệnh nhân bị dị ứng, không dung nạp hoặc thất bại điều trị [11]. Tại Bệnh viện Thanh Nhàn, linezolid cần được phê duyệt trước khi sử dụng, đồng thời, dược sĩ lâm sàng thường trao đổi hoặc hội chẩn với bác sĩ trước khi duyệt đơn. Bệnh viện cũng tổ chức nhiều buổi sinh hoạt khoa học cho bác sĩ về thực hành kê đơn kháng sinh nói chung và kháng sinh có phổ trên Gram (+) nói riêng, nhờ đó các bác sĩ đã có thêm thông tin, cơ sở pháp lý và thực hành để kê đơn. Đây có

thể là các lý do góp phần giúp tỷ lệ sử dụng linezolid trong chỉ định được cấp phép trong phác đồ thay thế tương đối cao.

Tỷ lệ phù hợp về chỉ định nói chung của mẫu nghiên cứu ở thời điểm 24 giờ và 72 giờ tương đồng nhau với 84 trường hợp, đạt 74,3%. Kết quả này cao hơn nhiều so với các nghiên cứu của Dentan (2016) và Guillard (2014) với tỷ lệ phù hợp tương ứng chỉ ở mức 48% và 60% [4], [6]. Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi, nhiễm khuẩn phổ biến nhất là viêm phổi (76,1%) và phần lớn đều được đánh giá có chỉ định phù hợp. Trong nghiên cứu của Dentan (2016) và Guillard (2014), tỷ lệ bệnh nhân có chỉ định viêm phổi khá thấp, tương ứng là 26% và 56,2% [4], [6]. Đây có thể là lý do dẫn đến tỷ lệ phù hợp về chỉ định trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu khác. Có 23,7% bệnh nhân có chỉ định không phù hợp, với lý do phổ biến nhất là "Không thỏa mãn điều kiện sử dụng linezolid thay thế kháng sinh nhóm glycopeptid" (22 trường hợp, 75,9%). Các trường hợp này chủ yếu là nhiễm khuẩn da và mô mềm, nhiễm khuẩn ổ bụng, viêm màng não và nhiễm khuẩn huyết. Theo bộ tiêu chí, chỉ được lựa chọn linezolid để điều trị các nhiễm khuẩn trên khi thỏa mãn các tiêu chí về mức độ nặng của bệnh và thuộc một trong các trường hợp không thể lựa chọn kháng sinh nhóm glycopeptid bao gồm có tiền sử dị ứng, gặp phản ứng có hại, không đáp ứng với phác đồ kháng sinh glycopeptid trước đó, hoặc bệnh viện hết thuốc. Hầu hết các hướng dẫn điều trị các bệnh lý nhiễm khuẩn này đều khuyến cáo ưu tiên sử dụng kháng sinh nhóm glycopeptid như vancomycin hay teicoplanin. Như vậy có thể thấy, mặc dù linezolid là một kháng sinh "dự trữ", nhưng trong thực hành lâm sàng bác sỹ vẫn lựa chọn linezolid ở một số trường hợp có thể sử dụng các kháng sinh cùng phổ tác dụng

khác. Do đó, việc triển khai thêm các biện pháp quản lý sử dụng kháng sinh, nhằm duy trì hiệu lực của linezolid, trong các bệnh nhiễm khuẩn nói chung và nhiễm khuẩn da mô mềm nói riêng là thực sự cần thiết.

Nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân có xuất hiện thiếu máu, giảm tiểu cầu và nhiễm toan lactic trong thời gian điều trị với linezolid tương ứng là 13,9%, 32,1% và 6,2%. Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi, chức năng thận của bệnh nhân tương đối thấp, với trung vị là 31,1ml/phút và có trên 40% bệnh nhân lọc máu. Đây là các yếu tố nguy cơ có thể làm tăng khả năng xuất hiện biến cố giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid [3]. Vì vậy, cần phải đặc biệt lưu ý theo dõi công thức máu khi sử dụng linezolid trên lâm sàng ở các bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc lọc máu để phát hiện sớm các tác dụng không mong muốn trên huyết học.

5. Kết luận

Mức độ tiêu thụ linezolid của toàn viện còn ở mức thấp, tuy nhiên có xu hướng tăng dần rõ rệt trong giai đoạn khảo sát. Linezolid được sử dụng nhiều nhất tại các chuyên khoa Hồi sức cấp cứu (Khoa Hồi sức tích cực, Khoa Hồi sức ngoại, Khoa Cấp cứu nội), và đây cũng là các đơn vị có xu hướng tiêu thụ linezolid tăng. Đa số bệnh nhân được kê đơn linezolid dựa theo kinh nghiệm (92,9%) với chỉ định được cấp phép lưu hành (82,3%) trong phác đồ thay thế (85,0%). Có một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân được sử dụng với chỉ định kháng sinh chưa phù hợp (25,7%). Lý do đánh giá chỉ định không phù hợp nhiều nhất là "không thỏa mãn các trường hợp sử dụng linezolid thay thế kháng sinh glycopeptid", chiếm tỷ lệ 75,9%. Tỷ lệ bệnh nhân gặp biến cố giảm tiểu cầu tương đối cao với 32,1%. Các kết quả này giúp định hướng cho việc xây dựng hướng dẫn và quy trình sử dụng

nhằm tăng cường quản lý kháng sinh dự trữ này tại bệnh viện.

Tài liệu tham khảo

1. Bệnh viện Thanh Nhàn (2017) Thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong Bệnh viện, ban hành kèm theo Quyết Định số 26/BVTN - KHTH ngày 26/03/2017.
2. Đoàn Thị Phương, Lê Văn Anh và cộng sự (2016) *Khảo sát sử dụng kháng sinh linezolid tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2015*. Nghiên cứu Dược và Thông tin Thuốc, 7(4-5), tr. 184-88.
3. Choi GW, Lee JY et al (2019) *Risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in patients without haemato-oncologic diseases*. Basic Clin Pharmacol Toxicol 124(2): 228-234.
4. Dentan C, Forestier E et al (2017) *Assessment of linezolid prescriptions in three French hospitals*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 36(7): 1133-1141.
5. Flamm RK, Mendes RE et al (2016) *Linezolid Surveillance Results for the United States (LEADER Surveillance Program 2014)*. Antimicrob Agents Chemother 60(4): 2273-80.
6. Guillard P, de La Blanchardiere A et al (2014) *Antimicrobial stewardship and linezolid*. Int J Clin Pharm 36(5): 1059-68.
7. Lai CC, Chu CC et al (2015) *Correlation between antimicrobial consumption and incidence of health-care-associated infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus and vancomycin-resistant enterococci at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2010*. J Microbiol Immunol Infect 48(4): 431-436.
8. Methodology WHO Collaborating Centre for Drug Statistic (2021) *ATC/DDD Index 2021*. Retrieved 19/6, from <http://www.whocc.no>.
9. Meyer E, Schwab F et al (2011) *Increasing consumption of MRSA-active drugs without increasing MRSA in German ICUs*. Intensive Care Med 37(10): 1628-1632.
10. Mori N, Kamimura Y et al (2018) *Comparative analysis of lactic acidosis induced by linezolid and vancomycin therapy using cohort and case-control studies of incidence and associated risk factors*. Eur J Clin Pharmacol 74(4): 405-411.
11. Pharmacy Department Policies and Procedures (2020) *Stanford antimicrobial safety and sustainability program antimicrobial restriction policy*. Stanford Health Care.
12. Rubinstein E, Isturiz R et al (2003) *Worldwide assessment of linezolid's clinical safety and tolerability: Comparator-controlled phase III studies*. Antimicrob Agents Chemother 47(6): 1824-1831.