



Original Article

Investigation on Thrombocytopenic Events of Linezolid at Dong Nai General Hospital

Tran Dang Quang, Do Thi Phuong Dung*

Lac Hong University, Huynh Van Nghe, Buu Long, Bien Hoa, Dong Nai, Vietnam

Received 29th May 2024

Revised 15th August 2024; Accepted 10th March 2025

Abstract: Linezolid is an important reserve antibiotic to treat drug-resistant Gram-positive bacterial infections. However, this antibiotic can cause adverse events such as thrombocytopenia. Identifying and characterizing linezolid-induced thrombocytopenia and risk factors associated with linezolid-induced thrombocytopenia play a crucial role in improving the efficacy and safety of treatment for patients. Therefore, this study aimed to investigate linezolid-induced thrombocytopenia and to identify potential risk factors affecting linezolid-induced thrombocytopenia in patients using linezolid at Dong Nai General Hospital. A descriptive cross-sectional study on 179 patients using linezolid between January 1, 2022, and December 31, 2022, who met the study conditions. There were 42 patients (23.5%) who experienced thrombocytopenia. Most patients had mild thrombocytopenia (57.1%). The average duration of treatment with linezolid is 8-14 days (57.1%). Age, gender, estimated glomerular filtration rate before using linezolid, treatment duration, invasive interventions, and intermittent hemodialysis had statistically significant differences between the group of patients with thrombocytopenia and those without thrombocytopenia ($p < 0.05$). Multivariable logistic regression tests showed that the risk of thrombocytopenia events increased in patients with $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ($p < 0.001$) and in the group of patients treated with linezolid for 8-14 days ($p = 0.001$) and ≥ 15 days ($p < 0.001$). It is necessary to closely monitor platelet counts in special patients with impaired renal function ($CrCl < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) and patients using linezolid for a long duration (8 days or more).

Keywords: Thrombocytopenia, linezolid, eGFR, Dong Nai General Hospital.

* Corresponding author.

E-mail address: dungdo@lhu.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4640>

Khảo sát biến cố giảm tiêu cầu của linezolid tại Bệnh viện Đa khoa Đồng Nai

Trần Đăng Quang, Đỗ Thị Phương Dung*

Trường Đại học Lạc Hồng, Huỳnh Văn Nghệ, Bửu Long, Biên Hòa, Đồng Nai, Việt Nam

Nhận ngày 29 tháng 5 năm 2024

Chỉnh sửa ngày 15 tháng 8 năm 2024; Chấp nhận đăng ngày 10 tháng 3 năm 2025

Tóm tắt: Linezolid là kháng sinh dự trữ quan trọng trong điều trị nhiễm Gram dương kháng thuốc. Tuy nhiên, kháng sinh này có thể gây ra phản ứng có hại là giảm tiêu cầu. Việc phát hiện, mô tả các đặc điểm và xác định các yếu tố nguy cơ liên quan đến biến cố giảm tiêu cầu của linezolid là cơ sở trong việc sử dụng thuốc an toàn và hiệu quả. Vì vậy, đề tài được thực hiện với mục tiêu khảo sát đặc điểm của biến cố giảm tiêu cầu và các yếu tố nguy cơ liên quan trên bệnh nhân sử dụng linezolid tại bệnh viện đa khoa Đồng Nai. Nghiên cứu cắt ngang mô tả trên 179 bệnh nhân sử dụng linezolid trong thời gian từ 01/01/2022 đến 31/12/2022 thỏa điều kiện nghiên cứu. Kết quả có 42 bệnh nhân (23,5%) gặp biến cố giảm tiêu cầu; hầu hết bệnh nhân giảm tiêu cầu ở mức độ nhẹ (57,1%). Thời gian điều trị với linezolid trung bình từ 8-14 ngày (57,1%). Tuổi, giới tính, độ lọc cầu thận ước tính trước khi dùng linezolid, thời gian điều trị, các can thiệp xâm lấn, lọc máu ngắt quãng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh nhân giảm và không giảm tiêu cầu ($p < 0,05$). Phép kiểm hồi quy logistic đa biến cho thấy nguy cơ gặp biến cố giảm tiêu cầu tăng lên ở bệnh nhân có eGFR < 30 ml/phút/1,73 m² ($p < 0,001$) và nhóm bệnh nhân điều trị linezolid 8-14 ngày ($p = 0,001$) và ≥ 15 ngày ($p < 0,001$). Do đó, cần theo dõi chặt chẽ số lượng tiêu cầu trên những đối tượng đặc biệt bao gồm bệnh nhân suy giảm chức năng thận (CrCl < 30 ml/phút/1,73 m²), bệnh nhân dùng linezolid dài ngày (từ 8 ngày trở lên).

Từ khóa: Giảm tiêu cầu, linezolid, eGFR, bệnh viện Đa khoa Đồng Nai.

1. Mở đầu

Linezolid là kháng sinh thuộc nhóm oxazolidinon được phát hiện vào năm 1996 và Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Thuốc Hoa Kỳ - Food and Drug Administration (FDA) phê duyệt vào năm 2000 [1]. Đây là kháng sinh có hoạt tính tốt đối với vi khuẩn Gram dương, đặc biệt là các chủng *Staphylococcus aureus* đa kháng thuốc (bao gồm Glycopeptide Intermediate *Staphylococcus aureus*), *Enterococcus faecium* và *Enterococcus faecalis* (bao gồm cả Vancomycin Resistant Enterococci

(VRE)). Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, linezolid có hiệu quả như vancomycin trong việc diệt trừ nhiễm khuẩn do *Staphylococcus spp.* kháng methicillin và đã chứng minh hiệu quả chống lại nhiễm khuẩn do VRE. Khi mức độ đề kháng với vancomycin tăng lên giữa *Staphylococcus aureus* và *Enterococci*, linezolid sẵn sàng đóng một vai trò quan trọng trong việc điều trị các bệnh nhiễm khuẩn Gram dương nghiêm trọng [2]. Bên cạnh những tác dụng có lợi, linezolid có những phản ứng có hại nghiêm trọng, chủ yếu là rối loạn huyết học; rối loạn thần kinh thực vật; rối loạn tiêu hóa và một

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: dungdo@lhu.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1094/vnuees.4640>

số ADR khác [3]; tuy nhiên nghiêm trọng nhất phải kể đến là tác động gây giảm tiểu cầu. Giảm tiểu cầu đã được báo cáo thường gặp ở những bệnh nhân dùng linezolid ≥ 14 ngày [4], giảm tiểu cầu gây ra các tình trạng xuất huyết, giảm khả năng đông máu và chống nhiễm khuẩn của người bệnh. Bệnh viện Đa khoa Đồng Nai là một bệnh viện lớn trực thuộc tỉnh Đồng Nai, hiện nay việc sử dụng kháng sinh linezolid trong điều trị nhiễm khuẩn khá phổ biến, việc phát hiện, mô tả các đặc điểm và xác định các yếu tố nguy cơ liên quan đến biến cố giảm tiểu cầu của linezolid là cơ sở trong việc sử dụng thuốc an toàn và hiệu quả. Vì vậy, đề tài được thực hiện với các mục tiêu: Mô tả đặc điểm của biến cố giảm tiểu cầu do linezolid và khảo sát mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ liên quan đến biến cố này trên bệnh nhân sử dụng linezolid tại Bệnh viện Đa Khoa Đồng Nai trong thời gian từ 01/01/2022 đến 31/12/2022.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên hồ sơ bệnh án của bệnh nhân có chỉ định sử dụng kháng sinh linezolid đường truyền tĩnh mạch tại Bệnh viện Đa khoa Đồng Nai từ 01/01/2022 đến 31/12/2022 thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và tiêu chuẩn loại trừ sau:

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

- Bệnh nhân trên 18 tuổi có sử dụng linezolid ít nhất 3 ngày trở lên.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân có bệnh lý huyết học.
- Bệnh nhân đang điều trị hóa trị.
- Bệnh nhân có bất thường về chỉ số huyết học.
- Bệnh nhân mắc bệnh tự miễn.
- Bệnh nhân mắc sốt xuất huyết.
- Hồ sơ bệnh nhân không đầy đủ thông tin để thu thập.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả trên cơ sở dữ liệu hồ sơ bệnh án theo các chỉ tiêu nghiên cứu.

Số lượng tiểu cầu bình thường ở người lớn dao động từ 150 G/L đến 450 G/L, dưới 150 G/L là giảm tiểu cầu [5].

- Các chỉ số nghiên cứu:

Tuổi, giới tính, cân nặng, tổng thời gian nằm viện, số lượng bệnh mắc kèm, loại bệnh kèm (bao gồm tăng huyết áp, đái tháo đường, suy thận, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, suy tim, bệnh gout, bệnh gan, bệnh lý tim mạch khác), thời gian điều trị với linezolid, độ lọc cầu thận ước tính trước khi dùng linezolid, các can thiệp xâm lấn, kết quả sau điều trị ở nhóm bệnh nhân giảm tiểu cầu và không giảm tiểu cầu. Đặc điểm biến cố giảm tiểu cầu của linezolid, bao gồm: thời gian điều trị với linezolid: ≤ 7 ngày, 8-14 ngày, 15-28 ngày, > 28 ngày. Mức độ nặng giảm tiểu cầu theo hệ thống tiêu chuẩn thông dụng để đánh giá các biến cố bất lợi – Common terminology criteria for adverse events (CTCAE): mức 1 (nhẹ): 75 đến < 150 G/L, mức 2 (trung bình): 50 đến < 75 G/L, mức 3 (nặng): 25 đến < 50 G/L, mức 4 (đe dọa tính mạng): < 25 G/L [6]. Biện pháp xử trí và kết quả sau xử trí biến cố giảm tiểu cầu: các biện pháp xử trí bao gồm: ngừng linezolid, truyền khối tiểu cầu, không xử trí. Kết quả sau xử trí bao gồm: hồi phục, đang hồi phục, chưa hồi phục.

- Các yếu tố ảnh hưởng đến biến cố giảm tiểu cầu của linezolid: hồi quy logistic đa biến được sử dụng để đánh giá mối liên quan giữa biến cố giảm tiểu cầu và các yếu tố đặc điểm dân số, lâm sàng, cận lâm sàng, đặc điểm điều trị của bệnh nhân.

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Dữ liệu được xử lý trên Microsoft Excel 2010 và SPSS Statistic 20.0.

Các biến liên tục có phân phối chuẩn được trình bày bằng giá trị trung bình \pm độ lệch chuẩn (SD).

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 tần số và tỷ lệ %.

So sánh giá trị trung bình giữa 2 nhóm bệnh nhân độc lập: Đối với các biến liên tục có phân phối chuẩn và phương sai đồng nhất sử dụng kiểm định independent sample t-test. Đối với biến định danh; các biến liên tục có phân phối

không chuẩn hoặc/và phương sai không đồng nhất sử dụng phép kiểm Mann-Whitney. Sự khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

So sánh tỷ lệ giữa 2 nhóm bệnh nhân độc lập: bằng phép kiểm chi bình phương (hoặc Fisher exact test). Sự khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Phân tích hồi quy logistic (Regression Binary Logistic) được sử dụng để đánh giá sự liên quan giữa biến cố giảm tiểu cầu của linezolid và các yếu tố khảo sát; $p < 0,05$ được xem là có mối liên quan.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Đặc điểm chung bệnh nhân gặp biến cố giảm tiểu cầu và không giảm tiểu cầu của linezolid

Trong tổng số 179 HSBA thu thập, có 42 hồ sơ bệnh án ghi nhận bệnh nhân gặp biến cố giảm tiểu cầu liên quan sử dụng linezolid (23,5%).

Đặc điểm chung của bệnh nhân sử dụng linezolid gặp và không gặp biến cố giảm tiểu cầu được trình bày ở Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân gặp biến cố giảm tiểu cầu và không giảm tiểu cầu

Đặc điểm	Phân bố	N (%)		p
		Giảm tiểu cầu (n=42)	Không giảm tiểu cầu (n=137)	
Tuổi	Trung bình \pm độ lệch chuẩn	67,1 \pm 14,4	60,4 \pm 19,3	0,018
Giới tính	Nam	15 (35,7%)	78 (56,9%)	0,016
	Nữ	27 (64,3%)	59 (43,1%)	
Cân nặng (kg)	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	58,5 (49 - 62,75)	55 (50,0 - 64,5)	0,589
Tổng thời gian nằm viện (ngày)	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	16 (12 - 19,25)	15 (11 - 23)	0,865
Số lượng bệnh mắc kèm	0	1 (2,4%)	23 (16,8%)	0,115
	1	12 (28,6%)	37 (27,0%)	
	2	16 (38,1%)	44 (32,1%)	
	≥ 3	13 (31,0%)	33 (24,1%)	
Bệnh kèm	Tăng huyết áp	22 (52,4%)	63 (46%)	0,468
	Đái tháo đường	18 (42,9%)	57 (41,6%)	0,886
	Suy thận	17 (40,5%)	22 (16,1%)	0,001
	Khác*	22 (52,4%)	65 (47,4%)	0,576
Thời gian điều trị với linezolid (ngày)	≤ 7	7 (16,7%)	73 (53,3%)	$< 0,001$
	8-14	24 (57,1%)	49 (35,8%)	$< 0,001$
	≥ 15	11 (26,2%)	15 (10,9%)	$< 0,001$
	Trung bình \pm độ lệch chuẩn	12,8 \pm 6,4	8,5 \pm 4,4	0,011
eGFR (ml/phút/1,73m ²)	≥ 60	10 (23,8%)	73 (53,3%)	0,510
	30-60	7 (16,7%)	36 (26,3%)	0,001
	< 30	25 (59,5%)	28 (20,4%)	$< 0,001$
Các can thiệp xâm lấn	Thở máy/đặt nội khí quản	25 (59,5%)	56 (40,9%)	0,037
	Đặt catheter tĩnh mạch trung tâm	15 (35,7%)	20 (14,6%)	0,003
	Lọc máu ngắt quãng	14 (33,3%)	19 (13,9%)	0,004
Kết quả sau điều trị	Đỡ, giảm	29 (69,0%)	116 (84,7%)	0,806
	Nặng hơn	12 (28,6%)	18 (13,1%)	0,091
	Không thay đổi	1 (2,4%)	3 (2,2%)	0,562

*: Bao gồm bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, suy tim, bệnh gout, bệnh gan, bệnh lý tim mạch khác.

Độ tuổi trung bình của bệnh nhân gặp biến cố giảm tiểu cầu là 67,1 \pm 14,4 tuổi, cao hơn so

với nhóm không giảm tiểu cầu là 60,4 \pm 19,3 tuổi, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p =$

0,018). Nữ giới chiếm số lượng nhiều hơn nam giới ($p = 0,016$). Trung bình thời gian điều trị với linezolid từ 8 ngày trở lên, eGFR < 30 ml/phút/1,73m² ($p < 0,001$), tình trạng thở máy/đặt nội khí quản, đặt catheter tĩnh mạch trung tâm, lọc máu ngắt quãng ở nhóm bệnh

nhân giảm tiêu cầu cao hơn nhóm không giảm tiêu cầu ($p < 0,05$).

3.2. Đặc điểm biến cố giảm tiêu của linezolid

Một số đặc điểm của biến cố giảm tiêu của linezolid được trình bày ở Bảng 2.

Bảng 2. Đặc điểm biến cố giảm tiêu của linezolid theo thang CTCAE

Đặc điểm	Phân bố	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Thời gian điều trị với linezolid	≤ 7 ngày	7	16,7%
	8-14 ngày	24	57,1%
	15-28 ngày	9	21,4%
	> 28 ngày	2	4,8%
Mức độ nặng theo thang CTCAE	Mức 1 (nhẹ): 75 đến < 150 G/L	24	57,1%
	Mức 2 (trung bình): 50 đến < 75 G/L	8	19,0%
	Mức 3 (nặng): 25 đến < 50 G/L	7	16,7%
	Mức 4 (đe dọa tính mạng): < 25 G/L	3	7,1%

3.3. Biện pháp xử trí và kết quả sau xử trí biến cố giảm tiêu

Việc xử trí đa phần diễn ra ở các bệnh nhân có mức độ giảm tiêu cầu từ mức 2 (trung bình)

trở lên. Tỷ lệ các biện pháp xử trí được thực hiện và kết quả sau xử trí biến cố giảm tiêu cầu được trình bày trong Bảng 3, 4, 5.

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

Đặc điểm	Số lượng (%)	Đặc điểm	Số lượng (%)
Biện pháp xử trí		Kết quả sau xử trí	
Không xử trí	26 (61,9%)	Chưa hồi phục	23 (54,8%)
Ngừng linezolid	8 (19%)	Hồi phục	12 (28,6%)
Truyền khối tiêu cầu	8 (19%)	Đang hồi phục	7 (16,7%)

Bảng 4. Bảng mô tả biện pháp xử trí theo mức độ giảm tiêu cầu

Biện pháp xử trí	Không xử trí	Ngừng linezolid	Truyền khối tiêu cầu
Mức độ nặng	Số lượng (%)	Số lượng (%)	Số lượng (%)
Nhẹ	22 (52,4%)	2 (4,8%)	0 (0%)
Trung bình	4 (9,5%)	4 (9,6%)	0 (%)
Nặng	0 (0%)	2 (4,8%)	5 (11,9%)
Đe dọa tính mạng	0 (0%)	0 (0%)	3 (7,1%)

Bảng 5. Bảng mô tả kết quả sau xử trí theo biện pháp xử trí

Kết quả sau xử trí	Chưa hồi phục Số lượng (%)	Đang hồi phục Số lượng (%)	Hồi phục Số lượng (%)
Biện pháp xử trí			
Không xử trí	21 (50%)	1 (2,4%)	4 (9,6%)
Ngừng linezolid	2 (4,8%)	2 (4,8%)	4 (9,6%)
Truyền khối tiêu cầu	0 (0%)	4 (9,6%)	4 (9,6%)

Đa phần các trường hợp giảm tiểu cầu không xử trí (61,9%) do mức độ nhẹ chiếm đa số (52,4%) bệnh nhân ở mức độ nhẹ không xử trí, 2 biện pháp xử trí ghi nhận được đó là: ngừng linezolid và truyền khối tiểu cầu có tỷ lệ bằng nhau là 19%. Kết quả sau xử trí được ghi nhận với tỷ lệ lần lượt là: chưa hồi phục (54,8%), hồi phục (28,6%), đang hồi phục (16,7%). Ở các bệnh nhân được truyền khối tiểu cầu, tiểu cầu ở mức đang hồi phục và hồi phục hoàn toàn.

3.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến biến cố giảm tiểu cầu của linezolid

Để đánh giá mối liên quan giữa biến cố giảm tiểu cầu và các yếu tố đặc điểm dân số, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, đặc điểm điều trị của bệnh nhân. Nhóm nghiên cứu đã tiến hành sử dụng hồi quy logistic. Kết quả được trình bày qua Bảng 6.

Bảng 6. Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến về mối liên quan giữa các yếu tố khảo sát và biến cố giảm tiểu cầu của linezolid

Yếu tố khảo sát		p	OR	95% CI
Tuổi	Trung bình ± độ lệch chuẩn	0,063	1,026	0,999-1,054
Giới tính	Nam	0,220	1,739	0,718-4,213
	Nữ			
Cân nặng (kg)	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	0,618	1,008	0,977-1,040
eGFR (ml/phút/1,73m ²)	≥ 60			
	30 - 60	0,350	1,752	0,541-5,677
	< 30	< 0,001	6,304	2,394-16,603
Suy thận	Có suy thận			
	Không suy thận			
Tổng thời gian nằm viện (ngày)	Trung vị (khoảng tứ phân vị)	0,852	0,997	0,963-1,032
Thời gian điều trị với linezolid (ngày)	≤ 7			
	8-14	0,001	5,108	2,043-12,772
	≥ 15	< 0,001	7,648	2,549-22,941
Các can thiệp xâm lấn	Thở máy/đặt nội khí quản	0,316	0,484	0,117-1,997
	Đặt catheter tĩnh mạch trung tâm	0,174	0,518	0,201-1,337
	Lọc máu ngắt quãng	0,098	0,392	0,130-1,189

Kết quả hồi quy cho thấy, nhóm bệnh nhân có độ lọc cầu thận ước tính < 30 ml/phút/1,73 m² có nguy cơ gặp biến cố giảm tiểu cầu cao hơn nhóm bệnh nhân có độ lọc cầu thận ≥ 60 ml/phút/1,73 m² (OR = 6,304; CI 95%: 2,394-16,603; p < 0,001). Thời gian điều trị với linezolid càng lâu cũng làm tăng nguy cơ gặp biến cố giảm tiểu cầu, ở hai nhóm bệnh nhân điều trị với linezolid 8-14 ngày (OR = 5,108; CI 95%: 2,043-12,772; p = 0,001) và ≥ 15 ngày (OR = 7,648; CI 95%: 2,549-22,941; p < 0,001). Các yếu tố như: tuổi, giới tính, cân nặng, tổng thời gian nằm viện và các can thiệp xâm lấn không ảnh hưởng đến biến cố giảm tiểu cầu.

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm chung bệnh nhân gặp biến cố giảm tiểu cầu của linezolid

Độ tuổi trung bình ở nhóm bệnh nhân giảm tiểu cầu được ghi nhận cao hơn nhóm bệnh nhân không giảm tiểu cầu (p = 0,018). Trong nghiên cứu của Y. Hanai và cộng sự cũng cho kết quả tương tự với độ tuổi trung bình của nhóm giảm tiểu cầu là 67,6 ± 13,1 tuổi và nhóm không giảm tiểu cầu là 61,7 ± 15,2 tuổi (p = 0,002) [6]. Giới tính trong nghiên cứu chúng tôi cũng ghi nhận sự khác nhau có nghĩa thống kê (p = 0,016) giữa 2 nhóm bệnh nhân. Kết quả này tương đồng với

nghiên cứu của S. Fujii và cộng sự [8]. Như vậy, có thể độ tuổi và giới tính có liên quan đến biến cố giảm tiểu cầu của linezolid, điều này sẽ được bàn luận rõ ở mục các yếu tố ảnh hưởng đến biến cố giảm tiểu cầu của linezolid. Thời gian điều trị với linezolid ở nhóm bệnh nhân giảm tiểu cầu trung bình là $12,8 \pm 6,4$ ngày, còn ở nhóm bệnh nhân không giảm tiểu cầu là $8,5 \pm 4,4$ ngày, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p = 0,011$); trong đó tỷ lệ bệnh nhân có thời gian điều trị từ 8 ngày trở lên ở nhóm giảm tiểu cầu cao hơn nhóm không giảm tiểu cầu ($p < 0,001$). Tỷ lệ bệnh nhân có eGFR: 30-60 ml/phút/1,73 m² và < 30 ml/phút/1,73 m² ở nhóm giảm tiểu cầu cao hơn nhóm không giảm tiểu cầu ($p \leq 0,001$). Khi chức năng thận suy giảm làm tăng nồng độ trong máu của linezolid [9], dẫn đến gia tăng phản ứng có hại là giảm tiểu cầu. Nhiều nghiên cứu trước đây cho thấy nguy cơ giảm tiểu cầu ở bệnh nhân sử dụng linezolid những bệnh nhân cao tuổi, suy giảm chức năng thận, sử dụng linezolid trên 14 ngày, chế độ liều trong ngày mg/kg/ngày > 22 mg/kg [10]. Kết quả nghiên cứu của Y. Nukui và cộng sự ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân giảm tiểu cầu lên đến 56,7%, trong đó nguy cơ giảm tiểu cầu tăng trên bệnh nhân có nồng độ đáy linezolid trong máu $> 7,5$ mg/L và suy giảm chức năng thận có ý nghĩa thống kê [11]. Vì vậy, cần phải theo dõi chặt chẽ về việc giảm tiểu cầu trên bệnh nhân có chức năng thận suy giảm.

Việc sử dụng các can thiệp xâm lấn trên 2 nhóm bệnh nhân giảm và không giảm tiểu cầu cho thấy, cả 3 thủ thuật thở máy/đặt nội khí quản, đặt catheter tĩnh mạch trung tâm, lọc máu ngắt quãng đều ghi nhận có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm với giá trị p lần lượt là: 0,037; 0,003 và 0,004. Trong nghiên cứu của N. Giunio-Zorkin và cộng sự, ghi nhận sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa 2 bệnh nhân có sử dụng thủ thuật lọc máu ngắt quãng ($p = 0,032$) [12]. Những bệnh nhân có sử dụng những thủ thuật này là những tình trạng bệnh nặng, rối loạn chức năng ở các cơ quan, việc sử dụng các thủ thuật này cũng làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn bệnh viện. Do vậy trên những bệnh nhân này tỷ lệ gặp phải các biến cố sẽ có thể cao hơn so với những bệnh nhân không sử dụng.

4.2. Đặc điểm biến cố giảm tiểu cầu của linezolid

Kết quả từ Bảng 2 cho thấy thời gian điều trị với linezolid trên bệnh nhân gặp biến cố giảm tiểu cầu ≤ 7 ngày chiếm tỷ lệ 16,7%, 8-14 ngày có tỷ lệ 57,1%, 15-28 ngày là 21,4% và > 28 ngày là 4,8%. Trong nghiên cứu tại bệnh viện Bạch Mai, tỷ lệ ghi nhận được về số ngày điều trị với linezolid là: ≤ 7 ngày chiếm tỷ lệ 45,9%, 8-14 ngày có tỷ lệ 34,9%, 15-28 ngày là 15,8% và > 28 ngày là 3,4%, hầu hết các biến cố giảm tiểu cầu trên bệnh nhân là mức độ nhẹ (75 đến < 150 G/L) chiếm 57,1%, mức độ trung bình (50 đến < 75 G/L) chiếm 19,0%, mức độ nặng (25 đến < 50 G/L) chiếm 16,7%, mức đe dọa tính mạng (< 25 G/L) chiếm 7,1% [13], hay trong nghiên cứu của C. Chen và cộng sự tỷ lệ bệnh nhân gặp biến cố giảm tiểu cầu mức độ nặng và đe dọa tính mạng chỉ là 10,6% [14]. Có thể thấy, đa phần bệnh nhân gặp biến cố giảm tiểu cầu ở mức độ nhẹ. Với tỉ lệ mắc bệnh thấp, có rất ít báo cáo ca, chuỗi ca hay các nghiên cứu hồi cứu về biến cố này, đồng thời giảm tiểu cầu do thuốc thường chỉ được phát hiện khi các chế phẩm được sử dụng rộng rãi trên thị trường, một số báo cáo giảm tiểu cầu do thuốc sử dụng mức dưới 100 G/L vì dưới mức này sẽ tăng đáng kể nguy cơ chảy máu, do vậy trên bệnh nhân sử dụng linezolid nên ghi nhận các chỉ số huyết học trong suốt quá trình điều trị để phòng ngừa các biến cố có thể xảy ra.

4.3. Biện pháp xử trí và kết quả sau xử trí biến cố giảm tiểu cầu của linezolid

Đa phần các bệnh nhân giảm tiểu cầu ở mức độ nhẹ, do đó không xử trí ghi nhận được tỷ lệ khá cao là 61,9%. Hai biện pháp xử trí ghi nhận được là ngừng linezolid chiếm 19% và truyền khối tiểu cầu chiếm 19%. Trong nghiên cứu tại bệnh viện Bạch Mai, tỷ lệ này lần lượt là: không xử trí chiếm 22,6%, ngừng linezolid chiếm 56,2% và truyền khối tiểu cầu là 8,9% [13]. Việc cân nhắc có nên tiếp tục điều trị với linezolid phụ thuộc nhiều vào nhiều yếu tố như tình trạng nhiễm khuẩn của bệnh nhân, mức độ giảm tiểu cầu, chức năng thận,... Và điều đáng lưu ý là linezolid là một trong những kháng sinh cuối

cùng trong điều trị nhiễm các vi khuẩn đa kháng thuốc, trong khi biến cố giảm tiểu cầu xuất hiện với tần suất không quá cao và đa phần ở mức độ nhẹ; do đó, chỉ có 4,8% bệnh nhân giảm tiểu cầu ở mức độ nhẹ được ngừng linezolid, còn lại 52,4% bệnh nhân vẫn tiếp tục được sử dụng. Đối với bệnh nhân giảm tiểu cầu ở mức độ đe dọa tính mạng, 100% bệnh nhân được chỉ định truyền khối tiểu cầu. Kết quả sau xử trí cũng được ghi nhận trong nghiên cứu với tỷ lệ lần lượt như sau: chưa hồi phục 54,8%, hồi phục chiếm 28,6%, đang hồi phục chiếm 16,7%. Có thể thấy, tỷ lệ bệnh nhân chưa hồi phục khá cao nhưng tỷ lệ thuận với gần 62% bệnh nhân không xử trí do đa phần bệnh nhân giảm tiểu cầu ở mức độ nhẹ. Ở bệnh nhân được xử trí với truyền khối tiểu cầu tương ứng với mức giảm nặng và đe dọa tính mạng, mức tiểu cầu sau xử trí ở mức đang hồi phục và hồi phục hoàn toàn, còn ở bệnh nhân với biện pháp xử trí là ngừng linezolid, đa phần bệnh nhân cũng cho kết quả quá trình hồi phục lại mức tiểu cầu ở tỷ lệ cao. Do đó, chúng tôi thấy rằng các biện pháp xử trí tại bệnh viện khi bệnh nhân gặp biến cố giảm tiểu cầu là hoàn toàn hợp lý, việc theo dõi các chỉ số liên quan trong suốt quá trình điều trị cũng đã được thực hiện rất tốt để kịp thời xử trí. Trong hướng dẫn của Hiệp hội y khoa Hoa Kỳ được đăng tải trên tạp chí lâm sàng Lưu trữ Bệnh học & Phòng thí nghiệm Y học, một số biện pháp xử trí được ghi nhận là: tìm thuốc gây ra và thay thế nếu có thể, sử dụng globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch và/hoặc steroid và sử dụng phương pháp lọc huyết tương, với thuốc ức chế tùy xương như linezolid, giảm tiểu cầu có thể xảy ra và được kiểm soát bằng truyền tiểu cầu [15]. Những biện pháp xử trí chúng tôi ghi nhận được đều phù hợp với hướng dẫn trên.

4.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến biến cố giảm tiểu cầu của linezolid

Nhóm nghiên cứu sử dụng phép kiểm hồi quy logistic đa biến khảo sát biến cố giảm tiểu cầu của linezolid và yếu tố liên quan. Sau khi phân tích kết quả ghi nhận được: các yếu tố tuổi, giới tính, cân nặng, tổng thời gian nằm viện và các can thiệp xâm lấn không ảnh hưởng đến biến

cố giảm tiểu cầu. Trong nghiên cứu của Y. Nukui và cộng sự cũng ghi nhận: tuổi, giới tính, cân nặng không ảnh hưởng đến biến cố giảm tiểu cầu ($p = 0,120$; $p = 0,230$; $p = 0,440$) [11], nghiên cứu của R. Hirano và cộng sự cũng ghi nhận tuổi và giới tính không ảnh hưởng đến biến cố giảm tiểu cầu ($p = 0,260$; $p = 0,810$) [16].

Nhóm bệnh nhân có eGFR < 30 ml/phút/1,73 m² làm tăng nguy cơ gặp biến cố giảm tiểu cầu trên bệnh nhân điều trị với linezolid so với nhóm có eGFR ≥ 60 ml/phút/1,73 m² (OR = 6,304; 95% CI: 2,394-16,603; $p < 0,001$). Theo các khuyến cáo hiện hành cũng như từ nhà sản xuất, liều linezolid không cần hiệu chỉnh trên nhóm bệnh nhân có chức năng thận suy giảm. Tuy nhiên, nghiên cứu của K. Matsumoto và cộng sự cho thấy nồng độ linezolid cao trong máu trên nhóm bệnh nhân suy giảm chức năng thận làm tăng nguy cơ xuất hiện biến cố giảm tiểu cầu ($p < 0,01$) [17], một nghiên cứu nữa cũng có cùng kết quả tương tự là của Y. Takahashi và cộng sự ghi nhận CrCl < 50 ml/ph có ảnh hưởng đến biến cố giảm tiểu cầu (OR = 2,32; 95% CI: 1,45-3,73; $p < 0,001$) [18]. Dựa trên kết quả nghiên cứu và các nghiên cứu liên quan, có thể kết luận trên những bệnh nhân suy thận nguy cơ gặp biến cố giảm tiểu cầu sẽ tăng, cần phải lưu ý trong điều trị trên những bệnh nhân có tiền sử suy thận.

Thời gian điều trị với linezolid (ngày) làm tăng nguy cơ gặp biến cố giảm tiểu cầu trên bệnh nhân điều trị với linezolid, trong đó: 8-14 ngày (OR = 5,108; 95% CI: 2,043-12,772; $p = 0,001$), ≥ 15 ngày (OR = 7,648; 95% CI: 2,549-22,941; $p < 0,001$). Trong nghiên cứu của Y. Sato và cộng sự, bệnh nhân sử dụng linezolid ≥ 14 ngày làm tăng nguy cơ gặp biến cố giảm tiểu cầu (OR = 3,04; 95% CI: 1,73-5,34; $p < 0,001$) [19]. Nghiên cứu của C. Chen và cộng sự cũng ghi nhận, ở bệnh nhân điều trị với linezolid ≥ 10 ngày bệnh nhân dễ bị giảm tiểu cầu hoặc nguy cơ chảy máu và nên theo dõi máu thường xuyên hơn (OR = 1,77; 95% CI: 1,02-3,09; $p = 0,04$) [14].

Từ việc thực hiện phân tích hồi quy đa biến, chúng tôi nhận thấy rằng eGFR và số ngày sử dụng linezolid là những yếu tố nguy cơ đáng kể đối với giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid, đặc biệt ở những bệnh nhân đang điều trị bằng

linezolid dài hạn. Việc xác định các yếu tố rủi ro này có thể có giá trị trong việc ngăn ngừa sự phát triển của giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid bằng cách cho phép thực hiện các biện pháp can thiệp thích hợp như xem xét lại các loại thuốc dùng đồng thời và/hoặc kiểm soát các yếu tố gây ra.

5. Kết luận

Trung bình tuổi nhóm bệnh nhân giảm tiểu cầu $67,1 \pm 14,4$ tuổi, tỷ lệ bệnh nhân nam (35,7%) ít hơn nữ (64,3%). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm không giảm tiểu cầu ($p = 0,018$ và $p = 0,016$). Suy thận và thời gian điều trị ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm bệnh nhân ($p = 0,001$ và $p < 0,001$). Các can thiệp xâm lấn: thở máy/đặt NKQ, đặt catheter TMTT, lọc máu ngắt quãng cũng ghi nhận sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm ($p = 0,037$, $p = 0,003$, $p = 0,004$). Ghi nhận 42 bệnh nhân gặp biến cố giảm tiểu cầu (23,5%). Trong đó, đa số bệnh nhân điều trị từ 8-14 ngày (57,1%), hầu hết bệnh nhân giảm tiểu cầu ở mức độ nhẹ (57,1%). Vì vậy, không xử trí (61,9%), ngừng linezolid và truyền khối tiểu cầu được ghi nhận có cùng tỷ lệ (19%). Đa số bệnh nhân chưa hồi phục (54,8%), hồi phục (28,6%) và đang hồi phục (16,7). Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy có mối liên hệ làm tăng nguy cơ gặp biến cố giảm tiểu cầu trên bệnh nhân có $eGFR1 < 30$ ml/phút/1,73 m² ($p < 0,001$) và nhóm bệnh nhân điều trị linezolid dài ngày: 8-14 ngày ($p = 0,001$), ≥ 15 ngày ($p < 0,001$).

Do đó, cần theo dõi chặt chẽ số lượng tiểu cầu trên những đối tượng đặc biệt bao gồm bệnh nhân suy giảm chức năng thận ($CrCl < 30$ ml/phút/1,73 m²), bệnh nhân dùng linezolid dài ngày (từ 8 ngày trở lên).

Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn Ban giám đốc Bệnh viện Đa khoa Đồng Nai đã đồng ý và tạo điều kiện thực hiện thu thập số liệu cho nghiên cứu này.

Tài liệu tham khảo

- [1] M. F. Chellat, L. Raguz, R. Riedl, Targeting Antibiotic Resistance, *Angew Chem Int Ed.*, Vol. 55, No. 23, 2016, pp. 6600-6626, <https://doi.org/10.1002/anie.201506818>
- [2] C. M. Perry, B. Jarvis, Linezolid: A Review of Its Use in the Management of Serious Gram-Positive Infections, *Drugs*, Vol. 61, No. 4, 2001, pp. 525-551, <https://doi.org/10.1002/anie.2015068188>.
- [3] K. Kishor, N. Dhasmana, S. S. Kamble, R. K. Sahu, Linezolid Induced Adverse Drug Reactions - An Update, *Curr Drug Metab.*, Vol. 16, No. 7, 2015, pp. 553-559, <https://doi.org/10.2174/1389200216666151001121004>.
- [4] S. L. Gerson, S. L. Kaplan, J. B. Bruss et al., Hematologic Effects of Linezolid: Summary of Clinical Experience, *Antimicrob Agents Chemother.*, Vol. 46, No. 8, 2002, pp. 2723-2726, <https://doi.org/10.1128/AAC.46.8.2723-2726.2002>.
- [5] J. E. Tisdale, D. A. Miller, Drug - Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management, American Society of Health -System Pharmacists, 3rd Edition, 2018.
- [6] The National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events, UpToDate. Updated: Aug 30, 2022, <https://www.uptodate.com/contents/common-terminology-criteria-for-adverse-events?Search=CTCAE> (accessed on: June 14th, 2024).
- [7] Y. Hanai, K. Matsuo, M. Ogawa et al., A Retrospective Study of the Risk Factors for Linezolid-Induced Thrombocytopenia and Anemia, *J Infect Chemother.*, Vol. 22, No. 8, 2016, pp. 536-542, <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.05.003>.
- [8] S. Fujii, S. Takahashi, S. Makino et al., Impact of Vancomycin or Linezolid Therapy on Development of Renal Dysfunction and Thrombocytopenia in Japanese Patients, *Chemotherapy*, Vol. 59, No. 5, 2013, pp. 319-324, <https://doi.org/10.1159/000356756>.
- [9] R. L. Crass, P. G. Cojutti, P. P. Manjunath et al., A Reappraisal of Linezolid Dosing in Renal Impairment to Improve Safety. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Vol 63, No. 8, 2019, pp. 00605-00619, <https://doi.org/10.1128/aac.00605-19>.
- [10] W. G. Melsen, M. M. Rovers, M. Koeman et al., Estimating the Attributable Mortality of Ventilator-Associated Pneumonia from Randomized Prevention Studies, *Crit Care Med*,

- Vol. 39, No. 12, 2011, pp. 2736-2742,
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182281f33>.
- [11] Y. Nukui, S. Hatakeyama, K. Okamoto et al., High Plasma Linezolid Concentration and Impaired Renal Function Affect Development of Linezolid-Induced Thrombocytopenia. *J Antimicrob Chemother*, Vol. 68, No. 9, 2013, pp. 2128-2133, <https://doi.org/10.1093/jac/dkt133>.
- [12] N. G. Zorkin, G. Brown, Real-Life Frequency of New-Onset Thrombocytopenia During Linezolid Treatment, *Can J Hosp Pharm.*, Vol. 72, No. 2, 2019, pp. 133-138.
- [13] T. L. V. Dai, T. N. Ha, B. T. N. Thuc et al., Screening Hematology Laboratory Signals to Detect Linezolid - Induced Thrombocytopenia: Experience from Bach Mai Hospital, *Journal of Medicine and Pharmacy*, No. 38, 2021, pp. 4-10.
- [14] C. Chen, D. H. Guo, X. Cao et al, Risk Factors for Thrombocytopenia in Adult Chinese Patients Receiving Linezolid Therapy, *Curr Ther Res Clin Exp.*, Vol. 73, No. 6, 2012, pp. 195-206, <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2012.07.002>.
- [15] B. Kenney, G. Stack, Drug-Induced Thrombocytopenia, *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, Vol. 133, No. 2, 2009, pp. 309-314, <https://doi.org/10.5858/133.2.309>.
- [16] R. Hirano, Y. Sakamoto, N. Tachibana et al., Retrospective Analysis of the Risk Factors for Linezolid-induced Thrombocytopenia in Adult Japanese Patients, *Int J Clin Pharm.*, Vol. 36, No. 4, 2014, pp. 795-799, <https://doi.org/10.1007/s11096-014-9961-6>.
- [17] K. Matsumoto, A. Takeshita, K. Ikawa et al., Higher Linezolid Exposure and Higher Frequency of Thrombocytopenia in Patients with Renal Dysfunction, *Int J Antimicrob Agents*, Vol 36, No. 2, 2010, pp. 179-181, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.02.019>.
- [18] Y. Takahashi, Y. Takesue, K. Nakajima et al., Risk Factors Associated with the Development of Thrombocytopenia in Patients Who Received Linezolid Therapy, *J Infect Chemother.*, Vol. 17, No. 3, 2011, pp. 382-387, <https://doi.org/10.1007/s10156-010-0182-1>.
- [19] Y. Sato, M. Iguchi, Y. Kato et al., Number of Concomitant Drugs with Thrombocytopenic Adverse Effects and the Extent Inflammatory Response Resolution Are Risk Factors for Thrombocytopenia in Patients Treated with Linezolid for More Than 14 Days, *Nagoya J Med Sci.*, Vol. 82, No. 3, 2020, pp. 407-414, <https://doi.org/10.18999/nagjms.82.3.407>.
- [20] Surveying Students: A Look at Citation Habits of College Stent, Presented York City, New York, 2014.