

# PHÂN TÍCH HIỆU QUẢ CAN THIỆP CỦA CHƯƠNG TRÌNH QUẢN LÝ SỬ DỤNG LINEZOLID TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỐI TRUNG ƯƠNG

Khuất Thị Oanh<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Tuyền<sup>2</sup>, Đinh Thị Thanh Thủy<sup>1</sup>,  
Nguyễn Hoàng Anh<sup>2</sup>, Phạm Ngọc Thạch<sup>1</sup>

**Mục tiêu:** Phân tích hiệu quả can thiệp được lâm sàng dựa trên Hướng dẫn sử dụng linezolid tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu can thiệp, theo dõi dọc theo thời gian trong 2 giai đoạn. Việc sử dụng linezolid được đánh giá sử dụng dựa trên hồi cứu bệnh án của 245 bệnh nhân trước can thiệp từ tháng 7 - 12/2021 và theo dõi tiến cứu 233 bệnh nhân có phiếu yêu cầu sử dụng linezolid và can thiệp được lâm sàng trong giai đoạn từ tháng 4 - 9/2022.

**Kết quả và kết luận:** Tất cả các phiếu yêu cầu sử dụng linezolid đều được dược sĩ lâm sàng duyệt sử dụng, với 260 can thiệp và tỷ lệ chấp thuận can thiệp 93,1% trong 6 tháng. Sau can thiệp, tỷ lệ phù hợp về chỉ định tăng có ý nghĩa thống kê từ 72,7% lên 99,5% ( $p < 0,001$ ). Các tương tác thuốc có thể điều chỉnh như phối hợp với carbamazepin, metoclopramid đều được can thiệp thay đổi thuốc. Các phản ứng có hại nghiêm trọng của kháng sinh được theo dõi, phát hiện và can thiệp ngừng thuốc kịp thời. Kết quả nghiên cứu cho thấy tác động tích cực của chương trình quản lý sử dụng kháng sinh linezolid và cần nhắc nhở nhân rộng mô hình này trong chương trình quản lý các kháng sinh “dự trữ” khác tại Bệnh viện.

**Từ khóa:** Linezolid, can thiệp được lâm sàng, quản lý kháng sinh, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Linezolid là kháng sinh “dự trữ” để điều trị các nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram (+) kháng thuốc. Bộ Y tế Việt Nam đã đưa kháng sinh này vào danh sách kháng sinh cần ưu tiên quản lý Nhóm 11. Trong bối cảnh đó, ngày 12/4/2022, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương đã ban hành Hướng dẫn sử dụng linezolid tại Bệnh viện với quy định chi tiết về chỉ định, liều dùng, cách dùng và giám sát sử dụng linezolid thông qua các can thiệp của dược sĩ lâm sàng. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu: Phân tích tác động của các biện pháp can thiệp nói trên đến việc sử dụng kháng sinh dự trữ

này để làm cơ sở hoàn thiện quy trình quản lý kháng sinh, nhân rộng hoạt động này trong chương trình quản lý kháng sinh của bệnh viện.

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

**Đối tượng nghiên cứu:** Hồ sơ bệnh án của bệnh nhân sử dụng linezolid trong giai đoạn từ tháng 7 - 12/2021 (trước can thiệp), và bệnh nhân có phiếu yêu cầu sử dụng (YCSD) linezolid trong giai đoạn từ tháng 4 - 9/2022. Các bệnh nhân dưới 18 tuổi hoặc các trường hợp hồ sơ bệnh án không tiếp cận được trong quá trình thu thập thông tin sẽ được loại trừ.

### Phương pháp nghiên cứu

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu can thiệp, theo dõi dọc theo thời gian được chia làm giai đoạn trước can thiệp và giai đoạn sau can thiệp tương ứng với việc ban hành Hướng dẫn sử dụng linezolid.

Việc sử dụng linezolid được đánh giá dựa trên hồi cứu bệnh án trong giai đoạn 1 sau đó theo dõi tiến cứu trong giai đoạn 2 có can thiệp trực tiếp của dược sĩ lâm sàng.

<sup>(1)</sup> Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương

<sup>(2)</sup> Trung tâm DI & ADR Quốc Gia, Trường Đại học Dược Hà Nội

Ngày nhận bài: 10/4/2024

Ngày phản biện xong: 20/4/2024

Ngày duyệt đăng: 25/5/2024

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Nguyễn Hoàng Anh, Trung tâm DI & ADR Quốc gia, Trường Đại học Dược Hà Nội

Điện thoại: 0986520658. Mail: anh90tkvn@gmail.com



**Tiêu chuẩn lựa chọn:** Bệnh án của bệnh nhân điều trị nội trú có sử dụng linezolid và ra viện trong giai đoạn nghiên cứu.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân < 18 tuổi; hồ sơ bệnh án không tiếp cận được.

**Địa điểm nghiên cứu:** Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương

**Phương pháp xử lý số liệu:** Số liệu được lưu trữ và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 365 và phần mềm SPSS Statistic 22.0

### Một số quy ước trong nghiên cứu

\* Quy trình thực hiện can thiệp được của dược sĩ lâm sàng

\* Căn cứ duyệt sử dụng linezolid của dược sĩ dựa trên Hướng dẫn sử dụng linezolid tại Bệnh viện ban hành ngày 12/4/2022 của Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

\* Tại thời điểm duyệt phiếu, dược sĩ lâm sàng sẽ xem xét các nội dung gồm thông tin cơ bản của người bệnh như tuổi, giới, cân nặng, chẩn đoán nhiễm khuẩn, căn nguyên gây bệnh, chức năng thận và thực hiện các can thiệp (nếu cần) về chỉ định, phối hợp kháng sinh, liều dùng, cách dùng, giám sát trong quá trình sử dụng thuốc. Trong quá trình bệnh nhân sử dụng linezolid, dược sĩ sẽ theo dõi phản ứng có hại của thuốc, tương tác thuốc và can thiệp (nếu cần).

\* Hướng dẫn sử dụng linezolid tại bệnh viện

- Chỉ định:

+ Chỉ định ưu tiên:

(1) Nhiễm khuẩn do *Enterococcus* kháng vancomycin (VRE)/*Staphylococcus aureus* đề kháng trung gian/đề kháng với vancomycin (VISA/VRSA).

(2) Viêm phổi cộng đồng mức độ nặng, viêm phổi thở máy/viêm phổi bệnh viện, nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng xác định hoặc nghi ngờ do vi khuẩn *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA) gây ra (nên sử dụng khi thay thế vancomycin/teicoplanin).

+ Chỉ định cần cân nhắc:

(1) Nhiễm khuẩn ổ bụng mắc phải tại bệnh viện có nguy cơ nhiễm *Enterococcus* kháng vancomycin.

(2) Thay thế glycopeptid (vancomycin/teicoplanin) trong điều trị nhiễm khuẩn nghi ngờ hoặc xác định do MRSA gây ra (viêm màng não, áp xe ngoài màng cứng, sepsis, viêm xương tủy, viêm khớp nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn ổ bụng).

(3) Thay thế glycopeptid (vancomycin/teicoplanin) trong điều trị nhiễm khuẩn do *S. pneumoniae* (viêm phổi cộng đồng, viêm màng não, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn)

+ Các trường hợp thay thế vancomycin/teicoplanin:

(1) Bệnh nhân có tiền sử dị ứng vancomycin/teicoplanin hoặc gặp phản ứng có hại không thể tiếp tục sử dụng vancomycin/teicoplanin.

(2) Bệnh nhân không có đáp ứng hoặc kém đáp ứng về lâm sàng với phác đồ chứa vancomycin/teicoplanin trước đó hay có kết quả vi sinh đề kháng với vancomycin (MIC với vancomycin  $\geq 2$  mg/L).

(3) Không sẵn có vancomycin/teicoplanin do cung ứng.

- Cách dùng: Truyền tĩnh mạch 600 mg mỗi 12 giờ trong 30 - 120 phút.

- Giám sát bệnh nhân trong quá trình điều trị: Ức chế tủy xương (thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu hoặc giảm toàn thể huyết cầu); nhiễm toan lactic; hội chứng serotonin.

\* Tương tác thuốc chống chỉ định được tra cứu từ Quyết định số 5948/QĐ-BYT ngày 30/12/2021 của Bộ Y tế, tương tác thuốc nghiêm trọng tra cứu từ cơ sở dữ liệu tra cứu thông tin thuốc trực tuyến Micromedex.

\* Biến cố bất lợi

- Việc ghi nhận biến cố huyết học hoặc biến cố nhiễm toan lactic được thực hiện trên tất cả bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu, ngoại trừ các bệnh nhân không có kết quả xét nghiệm xác định biến cố trong hoặc trước khi sử dụng linezolid.

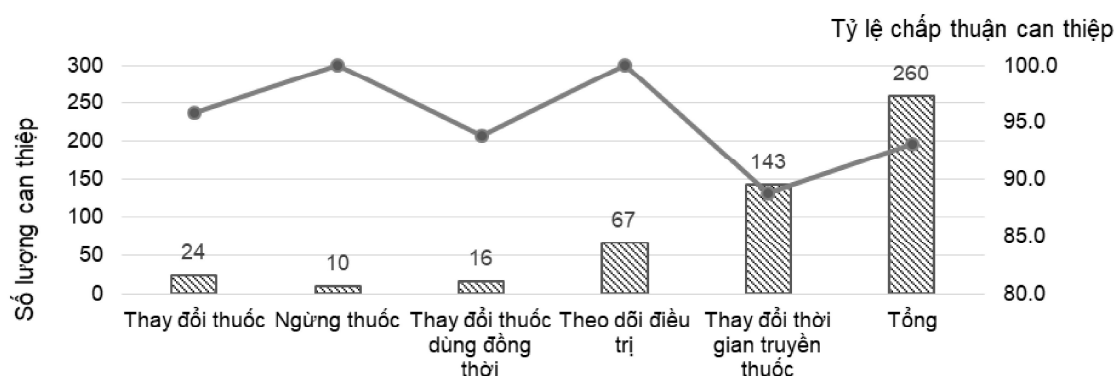
\* Định nghĩa:

- **Biến cố huyết học:** Với bệnh nhân có các giá trị xét nghiệm trong khoảng bình thường trước khi sử dụng linezolid: Giá trị HGB, WBC, PLT < 75%, NEU < 50% giới hạn dưới của khoảng giá trị bình thường; với bệnh nhân có giá trị xét nghiệm bất thường trước khi sử dụng linezolid: Giá trị HGB, WBC, PLT < 75%, NEU < 50% giá trị tại thời điểm trước điều trị<sup>2,3</sup>.

+ **Nhiễm toan lactic:** pH máu < 7,35 và nồng độ lactat huyết thanh > 5 mmol/l<sup>4</sup>.

## KẾT QUẢ

Giai đoạn trước can thiệp từ tháng 7 - 12/2021, ghi nhận 245 bệnh nhân sử dụng linezolid từ phần mềm quản lý bệnh viện, sau khi loại trừ 2 bệnh nhân dưới 18 tuổi, 12 hồ sơ bệnh án không tìm thấy, chúng tôi thu được 231 hồ sơ bệnh án hồi cứu đưa vào phân tích. Trong giai đoạn can thiệp 4 - 9/2022, 233 bệnh nhân có phiếu YCSD và được duyệt bởi được sĩ lâm sàng. Các loại can thiệp được lâm sàng và tỷ lệ chấp thuận can thiệp được biểu diễn trong hình 1.



**Hình 1.** Các loại can thiệp được lâm sàng và tỷ lệ chấp thuận can thiệp

**Nhận xét:** Trong giai đoạn nghiên cứu, dược sĩ lâm sàng đã thực hiện tổng số 260 can thiệp. Trong đó, can thiệp thay đổi thời gian truyền thuốc chiếm phần lớn 143/260 (55%). Can thiệp về theo dõi điều trị tương đối phổ biến với 67/260 (25,8%). Có 34 can thiệp (13,1%) về chỉ định bao gồm thay đổi thuốc hoặc ngừng thuốc. Một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân được thay đổi thuốc dùng đồng thời 16/260 (6,2%). Tỷ lệ chấp thuận can thiệp chung là 93,1%, trong đó thay đổi thời gian truyền thuốc có tỷ lệ chấp thuận của bác sĩ điều trị thấp nhất (88,8%). Các loại can thiệp khác có tỷ lệ chấp thuận trên 95%.

Tại thời điểm duyệt phiếu, có 24 can thiệp thay đổi thuốc đã được thực hiện, 23 trường hợp chấp thuận can thiệp và 1 trường hợp không chấp thuận. Do đó, số bệnh nhân sử dụng linezolid trong giai đoạn 4 - 9/2022 là 210 bệnh nhân.

**Bảng 1.** Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm	Trước can thiệp (N = 231)	Can thiệp (N = 210)
Tuổi (năm), trung vị [tứ phân vị]	59 [45 - 68]	59 [43 - 69]
Cân nặng (kg), trung vị [tứ phân vị]	56 [50 - 62]	55 [50 - 60]
Giới tính (nam), n (%)	139 (60,2)	149 (71,0)
Khoa điều trị, n (%)		
Cấp cứu	98 (42,4)	35 (16,7)
Hồi sức tích cực	81 (35,0)	71 (33,9)
Nhiễm khuẩn tổng hợp	43 (18,6)	78 (37,1)
Các khoa khác	9 (3,9)	26 (12,4)



Đặc điểm	Trước can thiệp (N = 231)	Can thiệp (N = 210)
Chức năng thận (ml/phút), trung vị [tứ phân vị]	70,0 [41,1 - 106,5]	62,6 [29,5 - 94,1]
< 60 (ml/phút)	87 (42,2)	99 (48,0)
Lọc máu	79 (34,2)	18 (8,6)
Loại bệnh nhiễm khuẩn		
Viêm phổi bệnh viện/viêm phổi thở máy (HAP/VAP)	117 (50,6)	125 (59,5)
Viêm phổi cộng đồng (CAP)	12 (5,2)	4 (1,9)
Nhiễm khuẩn da và mô mềm	38 (16,5)	54 (25,7)
Viêm màng não	27 (11,7)	40 (19,1)
Nhiễm khuẩn ổ bụng	19 (8,2)	5 (2,4)
Nhiễm khuẩn tiết niệu	3 (1,3)	2 (1,0)
Nhiễm khuẩn huyết/shock nhiễm khuẩn	76 (32,9)	116 (52,3)
Đường vào hô hấp hoặc da mô mềm	41 (17,7)	63 (30)
Đường vào tiêu hóa	19 (8,2)	17 (8,1)
Đường vào viêm màng não	9 (3,9)	14 (6,7)
Đường vào tiết niệu	3 (1,3)	4 (1,9)
Đường vào viêm nội tâm mạc	0 (0)	7 (3,3)
Không rõ đường vào	4 (1,7)	13 (6,2)
Không rõ chẩn đoán nhiễm khuẩn	9 (3,9)	0 (0)

**Nhận xét:** Đặc điểm chung của bệnh nhân trước và sau can thiệp được trình bày trong bảng 1. Không có sự khác biệt đáng kể về đặc điểm bệnh nhân giai đoạn trước và trong can thiệp. Tuổi của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu có trung vị khoảng 59 tuổi, nam giới chiếm đa số (60 - 70%). Các bệnh nhân chủ yếu điều trị tại các Khoa Hồi sức tích cực, Cấp cứu và Nhiễm khuẩn tổng hợp. Thanh thải creatinin của bệnh nhân trong giai đoạn can thiệp thấp hơn giai đoạn trước can thiệp, với trung vị lần lượt là 62,6 ml/phút và 70,0 ml/phút. Tỷ lệ bệnh nhân suy giảm chức năng thận (Clcr < 60 ml/phút) ở hai giai đoạn ở mức 42,2% và 48,0%.

Linezolid được sử dụng trong nhiều loại bệnh lý nhiễm khuẩn khác nhau, trong đó, phần lớn là chỉ định được đề cập trong nhãn thuốc như viêm phổi bệnh viện, viêm phổi cộng đồng, nhiễm khuẩn da và mô mềm với tỷ lệ 72,3% trong giai đoạn trước can thiệp và 87,1% trong giai đoạn can thiệp. Tỷ lệ bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết/sốc nhiễm khuẩn trong mẫu nghiên cứu tương đối cao lần lượt là 32,9% và 52,3% ở hai giai đoạn. Trước can thiệp có 9 trường hợp (3,9%) chỉ định linezolid không rõ chẩn đoán nhiễm khuẩn, giai đoạn can thiệp không ghi nhận trường hợp nào.

Đặc điểm sử dụng linezolid trong mẫu nghiên cứu được trình bày trong bảng 2. Trong mẫu nghiên cứu, linezolid chủ yếu được sử dụng để điều trị kinh nghiệm trong cả phác đồ khởi đầu (41,0% - 46,3%) và phác đồ thay thế (53,7% - 59%). Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng linezolid trong phác đồ thay thế sau kháng sinh glycopeptid trong giai đoạn can thiệp cao hơn nhiều với với giai đoạn trước can thiệp (41,0% và 8,7%, p < 0,001). Phần lớn linezolid được phối hợp với kháng sinh khác (96,5% và 91,4%). Tất cả các bệnh nhân đều được sử dụng kháng sinh này ở mức liều 600 mg mỗi 12 giờ. Thời gian truyền thuốc của bệnh nhân tương đối đa dạng. Giai đoạn trước can thiệp, bệnh nhân chủ yếu được truyền từ 2,5 giờ trở lên (85,3%). Ngược lại, trong giai đoạn can thiệp, thời gian truyền phần lớn trong khoảng từ 30 - 120 phút (76,2%).

**Bảng 2.** Đặc điểm sử dụng linezolid trước và trong can thiệp

Nội dung	Thông tin	Trước can thiệp (n, %)	Can thiệp (n, %)	p
Chỉ định	<i>Vị trí linezolid trong phác đồ</i>			
	Khởi đầu	107 (46,3)	86 (41)	0,29
	Thay thế	128 (53,7)	124 (59)	0,29
	Thay thế sau kháng sinh glycopeptid	20 (8,7)	86 (41)	< 0,001
	<i>Loại chỉ định linezolid</i>			
	Điều trị đích	23 (10)	7 (3,3)	0,01
Điều trị kinh nghiệm	207 (90)	203 (96,7)	0,01	
	<i>Loại phác đồ</i>			
	Phác đồ đơn độc	8 (3,5)	18 (8,6)	0,04
	Phác đồ phối hợp	223 (96,5)	192 (91,4)	0,04
Cách dùng	<i>Liều dùng</i>			
	600 mg mỗi 12 giờ	230 (100)	210 (100)	
	<i>Thời gian truyền</i>			
	≥ 3 giờ	184 (79,7)	20 (23,8)	< 0,001
	2,5 giờ	13 (5,6)	0 (0)	< 0,01
	30 - 120 phút	30 (13,0)	160 (76,2)	< 0,001
Không rõ	4 (1,7)	0 (0)	< 0,001	
	<i>Thời gian sử dụng (ngày), trung vị</i>	8 [4 - 13]	8 [4 - 12]	

**Nhận xét:** Dựa trên Hướng dẫn sử dụng linezolid tại Bệnh viện, nhóm nghiên cứu đã đánh giá mức độ phù hợp về chỉ định linezolid giai đoạn trước và trong can thiệp. Kết quả được trình bày trong bảng 3.

**Bảng 3.** Đánh giá mức độ phù hợp so với Hướng dẫn tại Bệnh viện

Nội dung	Trước can thiệp (n, %)	Can thiệp (n, %)	p
Chỉ định (N1 = 231, N2 = 210)	168 (72,7)	209 (99,5)	< 0,001
Điều trị kinh nghiệm (N1 = 208, N2 = 203)	152 (73,1)	203 (100)	< 0,001
Điều trị đích (N1 = 23, N2 = 7)	16 (69,6)	6 (85,7)	0,08
<b>Lý do chỉ định không phù hợp</b>			
Không thỏa mãn điều kiện sử dụng linezolid thay thế kháng sinh nhóm glycopeptid	57 (90,4)	1 (100)	
Không thỏa mãn các tiêu chí về mức độ nghiêm trọng của bệnh	1 (1,8)		
Không có yếu tố nguy cơ nhiễm MRSA	5 (7,8)		
<b>Cách dùng</b>			
Liều dùng	231 (100)	210 (100)	
Thời gian truyền	30 (13,0)	160 (76,2)	< 0,01

**Nhận xét:** Tỷ lệ phù hợp về chỉ định trong giai đoạn can thiệp cao hơn đáng kể so với trước can thiệp (99,5% và 72,7%, p < 0,001). Điều trị kinh nghiệm có tỷ lệ phù hợp cao hơn điều trị đích ở cả hai giai đoạn. Trong giai



đoạn trước can thiệp, có 63 trường hợp chỉ định không phù hợp, phần lớn do không thỏa mãn điều kiện sử dụng linezolid thay thế kháng sinh nhóm glycopeptid (90,4%). Đây cũng là lý do không phù hợp của 1 trường hợp được ghi nhận trong giai đoạn can thiệp. Tất cả các bệnh nhân đều được sử dụng linezolid với liều dùng phù hợp với khuyến cáo trong cả hai giai đoạn. Tuy nhiên, thời gian truyền thuốc trong giai đoạn trước can thiệp chỉ có tỷ lệ phù hợp tương đối thấp 13,0%. Ngược lại, có 76,2% bệnh nhân trong giai đoạn can thiệp được truyền thuốc theo thời gian khuyến cáo từ 30 - 120 phút. Sự khác biệt về thời gian truyền giữa hai giai đoạn có ý nghĩa thống kê.

Các tương tác thuốc có mức độ nghiêm trọng và chống chỉ định ghi nhận trong mẫu nghiên cứu được trình bày trong bảng 4.

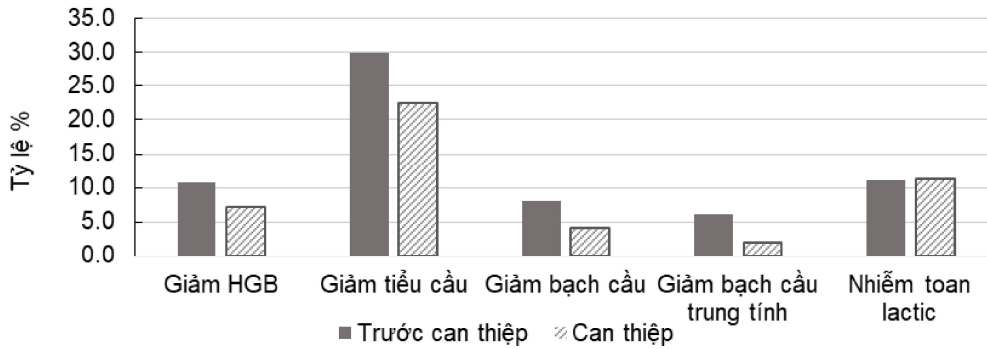
**Bảng 4.** Tương tác thuốc với linezolid

Đặc điểm	Trước can thiệp n (%), N = 231	Can thiệp n (%), (N = 210)
Tổng số tương tác thuốc	249	156
Số bệnh nhân có tương tác thuốc	131 (56,7)	84 (40)
Chống chỉ định		
Methyldopa	1 (0,4)	0 (0)
Fentanyl*	118 (51,1)	73 (34,8)
Carbamazepin*	6 (2,6)	1 (0,5)
Nghiêm trọng		
Noradrenalin	62 (26,8)	65 (31)
Adrenalin	29 (12,6)	10 (4,8)
Metoclopramid	22 (9,5)	0 (0)
Dobutamin	9 (3,9)	2 (1)
Morphin	2 (0,9)	0 (0)
Diphenylhydramin	0 (0)	4 (1,9)
Atropin	0 (0)	1 (0,5)

\*Tương tác thuốc chống chỉ định có điều kiện

**Nhận xét:** Tỷ lệ bệnh nhân có tương tác thuốc chống chỉ định hoặc nghiêm trọng với linezolid tương đối cao, lần lượt là 56,7% và 40% trong hai giai đoạn nghiên cứu. Tương tác thuốc chống chỉ định chủ yếu là tương tác chống chỉ định có điều kiện giữa linezolid và fentanyl với tỷ lệ là 51,1% và 34,8%. Chỉ ghi nhận 1 bệnh nhân có tương tác chống chỉ định tuyệt đối với methyldopa trong giai đoạn trước can thiệp. Tương tác nghiêm trọng thường được ghi nhận với các thuốc vận mạch như noradrenalin, adrenalin, dobutamin với tỷ lệ trên 30%.

Sau khi loại trừ là các bệnh nhân không có xét nghiệm trước hoặc sau khi sử dụng linezolid hoặc bệnh nhân xuất hiện biến cố trước khi sử dụng thuốc, số bệnh nhân được đưa vào đánh giá biến cố huyết học trong hai giai đoạn lần lượt là 213 và 196 bệnh nhân; số bệnh nhân được đưa vào đánh giá biến cố nhiễm toan lactic lần lượt là 162 và 89 bệnh nhân. Kết quả ghi nhận biến cố bất lợi được trình bày trong hình 2.



**Hình 2.** Biến cố bất lợi ghi nhận trong thời gian điều trị bằng linezolid

**Nhận xét:** Giảm tiểu cầu là biến cố được ghi nhận nhiều nhất, với 60 bệnh nhân (chiếm 30%) trong giai đoạn trước can thiệp và 44 bệnh nhân (22,4%) trong giai đoạn can thiệp. Bên cạnh đó, có một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân giảm HGB (10,8%; 7,1%), giảm bạch cầu (8,0%; 4,1%), giảm bạch cầu trung tính (6,1%; 2%). Tỷ lệ nhiễm toan lactic trong mẫu nghiên cứu tương đối cao với khoảng 11% trong cả hai giai đoạn. Bên cạnh đó ghi nhận 1 trường hợp ban dị ứng.

## BÀN LUẬN

Sau khi Hướng dẫn sử dụng linezolid được ban hành, việc quản lý sử dụng linezolid tại bệnh viện đã được thực hiện tích cực thông qua hoạt động được lâm sàng. Tất cả các bệnh nhân sử dụng linezolid đều được dược sĩ duyệt và thực hiện 260 can thiệp trong giai đoạn tháng 4 - 9/2022. Tỷ lệ chấp thuận can thiệp tương đối cao với 93,1%.

Về chỉ định, dược sĩ lâm sàng đã thực hiện 24 can thiệp chỉ định trong tổng số 233 bệnh nhân có phiếu yêu cầu sử dụng kháng sinh (10,3%). Trong đó, bác sĩ đã chấp thuận 23 can thiệp (95,8%), chỉ có 1 can thiệp không được chấp thuận. Linezolid được sử dụng chủ yếu ở khoa lâm sàng điều trị các bệnh nhân nặng như Cấp cứu, Hồi sức tích cực, Nhiễm khuẩn tổng hợp, với tỷ lệ khoảng 90%. Phần lớn bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được sử dụng linezolid với chỉ định ưu tiên như viêm phổi bệnh viện/viêm phổi thở máy, viêm phổi cộng đồng, nhiễm khuẩn da và mô mềm. Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng thuốc với các chỉ định này trong giai đoạn can thiệp cao hơn đáng kể so giai đoạn trước can thiệp, 87,1% và 72,3%. Tỷ lệ phù hợp về chỉ định trước can thiệp trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu tại Bệnh viện Thanh Nhàn (73,5%)<sup>5</sup>. Trong mẫu nghiên cứu, có một tỷ lệ khá lớn bệnh nhân mắc nhiễm khuẩn huyết/shock nhiễm khuẩn, lần lượt là 32,9% và 52,3% ở hai giai đoạn. Việc sử dụng linezolid không rõ chẩn đoán nhiễm khuẩn đã được cải thiện sau khi có Hướng

dẫn và can thiệp được lâm sàng, với 9 trường hợp (3,9%) được ghi nhận trong giai đoạn trước can thiệp và không ghi nhận trường hợp nào trong giai đoạn can thiệp.

Trong cả hai giai đoạn nghiên cứu, linezolid chủ yếu được sử dụng để điều trị kinh nghiệm trong cả phác đồ ban đầu và phác đồ thay thế. Theo Hướng dẫn sử dụng linezolid, kháng sinh này chỉ nên được sử dụng thay thế sau kháng sinh glycopeptid khi bệnh nhân có tiền sử dị ứng, gặp phản ứng có hại với vanco/teico, không đáp ứng với phác đồ kháng sinh glycopeptid hoặc không sẵn có các kháng sinh này do cung ứng. Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng linezolid trong phác đồ thay thế sau kháng sinh glycopeptid trong giai đoạn can thiệp cao gấp gần 5 lần với giai đoạn trước can thiệp (41% và 8,7%,  $p < 0,001$ ). Không thỏa mãn điều kiện sử dụng linezolid thay thế kháng sinh nhóm glycopeptid là lý do chính dẫn đến chỉ định được đánh giá không phù trong giai đoạn trước can thiệp. Tỷ lệ phù hợp về chỉ định tăng có ý nghĩa từ 72,7% lên 99,5% ( $p < 0,001$ ) sau khi có can thiệp được lâm sàng. Trên thế giới, một số nghiên cứu trên thế giới đã được thực hiện nhằm đánh giá hiệu quả của chương trình quản lý sử dụng linezolid bước đầu đã cho thấy những kết quả tích cực. Nghiên cứu của John và cộng sự (2012) cho thấy, tỷ lệ đơn kê linezolid không phù hợp giảm có ý nghĩa từ 77% xuống 11% sau khi triển khai các can thiệp<sup>6</sup>. Kết quả của chúng tôi cho thấy có sự đồng thuận lớn về chỉ



định linezolid giữa bác sĩ và dược sĩ. Đồng thời, can thiệp dược lâm sàng đã có tác động tích cực giúp việc chỉ định linezolid tuân thủ gần như hoàn toàn Hướng dẫn sử dụng của Bệnh viện.

Tất cả các bệnh nhân đều được sử dụng linezolid ở mức liều phù hợp với khuyến cáo là 600 mg mỗi 12 giờ. Thời gian truyền thuốc của bệnh nhân tương đối đa dạng. Với khuyến cáo truyền thuốc trong 30 - 120 phút, tỷ lệ phù hợp về tiêu chí này ở giai đoạn can thiệp cao hơn nhiều so với giai đoạn trước đó, tương ứng là 76,2% và 13,0% ( $p < 0,05$ ). Can thiệp về thay đổi thời gian truyền thuốc là can thiệp phổ biến nhất trong mẫu nghiên cứu (55,0%) và có tỷ lệ chấp thuận gần 90%. Như vậy, can thiệp dược lâm sàng góp phần lớn cải thiện việc tuân thủ Hướng dẫn sử dụng linezolid.

Dược sĩ lâm sàng đã thực hiện 83 can thiệp liên quan đến tương tác thuốc (31,9%), trong đó có 16 can thiệp thay đổi thuốc sử dụng đồng thời (6,2%) và 67 can thiệp theo dõi điều trị (25,8%). Phần lớn các trường hợp can thiệp thay đổi thuốc bao gồm chuyển từ carbamazepin sang acid valproic hay metoclopramid sang ondansetron được bác sĩ chấp thuận (93,8%). Sau can thiệp, tỷ lệ gặp các tương tác này giảm có ý nghĩa thống kê. Tương tác với carbamazepin giảm từ 6 trường hợp (2,6%) xuống 1 trường hợp (0,5%); tương tác với metoclopramid giảm từ 22 trường hợp (9,5%) xuống 0 trường hợp được ghi nhận (0,0%). Các can thiệp theo dõi điều trị là can thiệp liên quan chủ yếu đến fentanyl và các thuốc vận mạch như noradrenalin, adrenalin, dobutamin. Đây là các thuốc thường được sử dụng và cần thiết trên bệnh nhân nặng tại các đơn vị điều trị tích cực. Do đó, dược sĩ lâm sàng đều đề xuất cần giám sát chặt chẽ bệnh nhân khi sử dụng đồng thời các thuốc này với linezolid và được bác sĩ điều trị đồng thuận (100%). Như vậy, can thiệp dược lâm sàng giúp giảm các tương tác thuốc có thể điều chỉnh được và tăng cường theo dõi các tương tác với thuốc bắt buộc sử dụng trên bệnh nhân nặng.

Tỷ lệ ghi nhận biến cố nhiễm toan lactic trong nghiên cứu khoảng 11% ở cả hai giai đoạn. Kết quả

này cao hơn nghiên cứu tại Bệnh viện Thanh Nhàn (6,2%) và Bệnh viện Bạch Mai (1,7%)<sup>6,7</sup>. Các trường hợp xuất hiện biến cố trong giai đoạn can thiệp đều được dược sĩ trao đổi với bác sĩ và khuyến cáo ngừng thuốc, tỷ lệ chấp thuận can thiệp 100%. Biến cố giảm tiểu cầu được ghi nhận trong nghiên cứu với tỷ lệ khá cao, lần lượt là 30% và 22,4% trong hai giai đoạn. Đây là biến cố bất lợi điển hình trên huyết học của linezolid, thường gặp ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận, có can thiệp lọc máu hoặc sử dụng linezolid dài ngày<sup>8,9</sup>. Trong mẫu nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân suy giảm chức năng thận và lọc máu ở hai giai đoạn tương đối cao lên tới 76,4% và 56,6%. Đây có thể là nguyên nhân dẫn tới tỷ lệ giảm tiểu cầu trong nghiên cứu này tương tự nghiên cứu tại Bệnh viện Thanh Nhàn (32,1%) và cao hơn nhiều so với nghiên cứu tại Bệnh viện Bạch Mai (14,5%). Phần lớn bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu là các bệnh nhân nặng điều trị tại các Khoa Cấp cứu, Hồi sức tích cực và Nhiễm khuẩn tổng hợp. Do đó, các bác sĩ thường xuyên chỉ định xét nghiệm công thức máu và giám sát độc tính huyết học của linezolid.

## KẾT LUẬN

- Tất cả các phiếu yêu cầu sử dụng linezolid đều được dược sĩ lâm sàng duyệt sử dụng, với 260 can thiệp và tỷ lệ chấp thuận can thiệp 93,1% trong 6 tháng. Sau can thiệp tỷ lệ phù hợp về chỉ định tăng có ý nghĩa thống kê từ 72,7% lên 99,5% ( $p < 0,001$ ).

- Các tương tác thuốc có thể điều chỉnh như phối hợp với carbamazepin, metoclopramid đều được can thiệp thay đổi thuốc. Các phản ứng có hại nghiêm trọng của kháng sinh được theo dõi, phát hiện và can thiệp ngừng thuốc kịp thời.

- Kết quả nghiên cứu cho thấy tác động tích cực của chương trình quản lý sử dụng kháng sinh linezolid và cần nhắc nhở nhân rộng mô hình này trong chương trình quản lý các kháng sinh “dự trữ” khác tại Bệnh viện.



## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2020), "Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện, Ban hành kèm theo Quyết định số 5631/QĐ-BYT ngày 31/12/2020".
2. Dai Y., Jiang S., et al. (2021), "Analysis of the risk factors of linezolid-related haematological toxicity in Chinese patients", *J Clin Pharm Ther*, 46(3), pp. 807-813.
3. 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), pp. 1824-31.
4. Aubin G., Lebland C., et al. (2011), "Good practice in antibiotic use: what about linezolid in a French university hospital?", *Int J Clin Pharm*, 33(6), pp. 925-8
5. Đặng Thị Lan Anh, Võ Thị Thùy và cộng sự. (2021), "Phân tích thực trạng sử dụng kháng sinh linezolid tại Bệnh viện Thanh Nhàn", *Tạp chí Y Dược lâm sàng* 108, 16(11), pp. 110-118.
6. Po J. L., Nguyen B. Q., et al. (2012), "The impact of an infectious diseases specialist-directed computerized physician order entry antimicrobial stewardship program targeting linezolid use", *Infect Control Hosp Epidemiol*, 33(4), pp. 434-5.
7. Bùi Thị Ngọc Thực, Nguyễn Thị Tuyền và cộng sự. (2021), "Phân tích thực trạng sử dụng linezolid tại Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2016 - 2020", *Tạp chí Nghiên cứu Dược và Thông tin thuốc*, (6), pp. 201-208.
8. Hanai Y., Matsuo K., et al. (2016), "A retrospective study of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia and anemia", *J Infect Chemother*, 22(8), pp. 536-42.
9. Thiroit H., Briquet C., et al. (2021), "Clinical Use and Adverse Drug Reactions of Linezolid: A Retrospective Study in Four Belgian Hospital Centers", *Antibiotics (Basel)*, 10(5), pp.

---

## IMPACT OF ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP PROGRAM ON USAGE OF LINEZOLID AT THE NATIONAL HOSPITAL FOR TROPICAL DISEASE

*Objectives:* Analyze the effectiveness of clinical pharmacological interventions based on linezolid usage guidelines at the Central Tropical Diseases Hospital.

*Subjects and methods:* Interventional and longitudinal follow-up study was divided into two periods. The use of linezolid was evaluated based on a retrospective medical records of 245 patients before the intervention from July to December, 2021 and prospectively follow-up of 233 patients that having order form of linezolid with interventions by clinical pharmacists between April and September, 2022.

*Result and conclusions:* A total of 260 interventions were carried out with overall acceptance rate of 93.1%. In the intervention period, the appropriate rate of indications increased significantly from 72.7% to 99.5% ( $p < 0.001$ ). Drug interactions with carbamazepine or metoclopramide were intervened to use alternative therapies. Serious adverse reactions, including hematological toxicities and lactic acidosis related to linezolid, are monitored, detected, and promptly stopped the relevant antibiotic. These results revealed the positive impact of interventions for the use of linezolid. Similar antimicrobial stewardship program could be implemented for other highly-reserved antibiotics to enhance rational use of antibiotics in clinical practice.

**Keywords:** Linezolid, clinical pharmacy intervention, antimicrobial stewardship, National Hospital for Tropical Diseases.