BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

NGUYỄN HÀ NHI

PHÂN TÍCH HIỆU QUẢ CAN THIỆP TĂNG CƯỜNG QUẢN LÝ SỬ DỤNG KHÁNG SINH LINEZOLID TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ

HÀ NỘI – 2023

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

NGUYỄN HÀ NHI

MÃ SINH VIÊN: 1801521

PHÂN TÍCH HIỆU QUẢ CAN THIỆP TĂNG CƯỜNG QUẢN LÝ SỬ DỤNG KHÁNG SINH LINEZOLID TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ

Người hướng dẫn:

1. **PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh**
2. **ThS. DS. Nguyễn Thị Tuyến**

Nơi thực hiện:

1. **Bệnh viện Bạch Mai**
2. **Trung tâm DI&ADR Quốc Gia**

HÀ NỘI – 2023

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

LỜI CẢM ƠN

Đầu tiên, tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc tới **PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh**, Giám đốc Trung tâm DI & ADR Quốc gia, Phó Trưởng khoa Dược Bệnh viện Bạch Mai, và **Ths.DS. Nguyễn Thị Tuyến**, Chuyên viên Trung tâm DI & ADR Quốc gia là những người đã trực tiếp hướng dẫn, tận tình chỉ bảo, đưa ra những lời khuyên quý báu, động viên và tạo điều kiện tốt nhất cho tôi trong suốt quá trình thực hiện khóa luận tốt nghiệp này.

Tôi xin chân thành cảm ơn **DS. Nguyễn Đăng Minh Vương** và **Ths.DS. Nguyễn Thị Thu Hà**, Dược sĩ lâm sàng khoa Dược Bệnh viện Bạch Mai, anh, chị đã hướng dẫn và hỗ trợ tôi trong suốt quá trình thực hiện khóa luận.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban lãnh đạo bệnh viện, Ban lãnh đạo Khoa Dược và Phòng Kế hoạch Tổng hợp Bệnh viện Bạch Mai, **PGS. TS. Nguyễn Quỳnh Hoa**, Trưởng Khoa Dược, **TS.DS. Nguyễn Thu Minh**, Phó Trưởng Khoa Dược cùng các Dược sĩ đơn vị Dược lâm sàng – Thông tin thuốc đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thực hiện nghiên cứu tại bệnh viện.

Tôi xin gửi lời cảm ơn đến các thầy cô và anh chị chuyên viên hiện đang làm việc tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã cho tôi những lời khuyên quý báu và động viên tôi trong quá trình thực hiện khóa luận.

Tôi xin gửi lời cảm ơn tới Ban Giám hiệu, các thầy cô giảng viên trường Đại học Dược Hà Nội đã dạy dỗ tôi trong suốt 5 năm qua.

Cuối cùng, tôi dành lời cảm ơn đến bạn Tăng Quốc An, người bạn đã hỗ trợ tôi trong quá trình thực hiện khóa luận. Tôi xin cảm ơn gia đình và bạn bè, những người đã luôn ở cạnh, động viên và ủng hộ và là chỗ dựa tinh thần của tôi trong công việc và cuộc sống.

Tôi xin chân thành cảm ơn!

Hà Nội, ngày 05 tháng 06 năm 2023

Sinh viên

Nguyễn Hà Nhi

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ VIẾT TẮT

DANH MỤC CÁC BẢNG

DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ, ĐỒ THỊ

ĐẶT VẤN ĐỀ 1

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN 3

1.1. Tổng quan về linezolid 3

1.1.1. Cấu trúc hóa học 3

1.1.2. Đặc tính dược lực học 4

1.1.3. Đặc tính dược động học 6

1.1.4. Chỉ định, liều dùng, cách dùng 7

1.1.5. Vai trò của linezolid trong điều trị nhiễm khuẩn gây ra do vi khuẩn Gram dương kháng thuốc 8

1.1.6. Phản ứng có hại 9

1.1.7. Tương tác thuốc 11

1.2. Chương trình quản lý sử dụng kháng sinh tại bệnh viện áp dụng với linezolid 12

1.2.1. Chương trình quản lý sử dụng kháng sinh (AMS) 12

1.2.2. Chương trình quản lý sử dụng kháng sinh linezolid trên thế giới 13

1.2.3. Chương trình quản lý sử dụng kháng sinh linezolid tại Việt Nam 13

1.3. Vài nét về Bệnh viện Bạch Mai và chương trình quản lý sử dụng kháng sinh tại bệnh viện 14

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 15

2.1. Đối tượng nghiên cứu 15

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 1 15

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 2 15

2.2. Phương pháp nghiên cứu 17

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu của mục tiêu 1 17

2.2.2. Phương pháp nghiên cứu của mục tiêu 2 19

2.2.3. Một số quy ước sử dụng trong nghiên cứu 21

2.3. Phương pháp xử lý dữ liệu 23

2.3.1. Phương pháp xử lý dữ liệu của mục tiêu 1 23

2.3.2. Phương pháp xử lý dữ liệu của mục tiêu 2 24

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 25

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

3.1. Phân tích tác động của các hoạt động Dược lâm sàng triển khai "Hướng dẫn sử dụng kháng sinh linezolid" trong chương trình quản lý kháng sinh tại Bệnh viện Bạch Mai.....25

3.1.1. Phân tích tác động của Hướng dẫn thông qua mức độ và xu hướng tiêu thụ kháng sinh linezolid giai đoạn 01/2019 – 03/2023 25

3.1.2. Phân tích tác động của Hướng dẫn thông qua đánh giá sử dụng kháng sinh linezolid.....30

3.2. Phân tích hiệu quả tăng cường giám sát an toàn thuốc liên quan đến sử dụng linezolid thông qua hoạt động Dược lâm sàng triển khai từ tháng 12/2022 đến tháng 03/2023 34

3.2.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu.....35

3.2.2. Can thiệp dược lâm sàng trong quá trình sử dụng linezolid.....37

3.2.3. Tương tác thuốc với linezolid.....38

3.2.4. Biến cố bất lợi huyết học xuất hiện trong quá trình sử dụng linezolid 39

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN 41

4.1. Phân tích tác động của các hoạt động Dược lâm sàng triển khai "Hướng dẫn sử dụng kháng sinh linezolid" trong chương trình quản lý kháng sinh tại Bệnh viện Bạch Mai.....41

4.1.1. Phân tích tác động của Hướng dẫn thông qua mức độ và xu hướng tiêu thụ kháng sinh linezolid giai đoạn 01/2019 – 03/2023 41

4.1.2. Phân tích tác động của Hướng dẫn thông qua đánh giá sử dụng kháng sinh linezolid.....45

4.2. Phân tích hiệu quả tăng cường giám sát an toàn thuốc liên quan đến sử dụng linezolid thông qua hoạt động Dược lâm sàng triển khai từ tháng 12/2022 đến tháng 03/2023 47

4.2.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu.....47

4.2.2. Tương tác thuốc với linezolid.....48

4.2.3. Biến cố bất lợi huyết học xuất hiện trong quá trình sử dụng linezolid 49

4.2.4. Đặc điểm can thiệp dược lâm sàng.....51

4.3. Ưu điểm và hạn chế của nghiên cứu:.....52

4.3.1. Ưu điểm 52

4.3.2. Hạn chế 52

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ.....53

TÀI LIỆU THAM KHẢO

PHỤ LỤC

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ VIẾT TẮT

95% CI	Khoảng tin cậy 95% (95% confident interval)
ADR	Phản ứng có hại của thuốc (Adverse Drug Reaction)
AMS	Chương trình quản lý sử dụng kháng sinh (Antimicrobial Stewardship)
AUC	Diện tích dưới đường cong (Area Under the Curve)
BYT	Bộ Y tế
CAP	Viêm phổi cộng đồng (Community-acquired pneumonia)
CDC	Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh (Centers for Disease Control and Prevention)
Clcr	Độ thanh thải creatinin (Creatinine Clearance)
CLSI	Viện Chuẩn thức lâm sàng và xét nghiệm Hoa Kỳ (Clinical and Laboratory Standards Insitute)
CTCH	Chấn thương chỉnh hình
CYP450	Cytochrom P450
DDD	Liều duy trì trung bình giả định mỗi ngày (Define Daily Dose)
DSLS	Dược sĩ lâm sàng
EMA	Cơ quan quản lý thuốc châu Âu (European Medicines Agency)
EUCAST	Ủy ban Châu Âu về thử nghiệm độ nhạy cảm kháng sinh (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)
FDA	Cơ quan quản lý Thực phẩm và Dược phẩm (Food and Drug Administration)
GISA	Tụ cầu vàng nhạy cảm trung gian với glycopeptid (Glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*)
HAP	Viêm phổi bệnh viện (Hospital-acquired pneumonia)
HGB	Hemoglobin
HSTC	Hồi sức tích cực
IDSA	Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (Infectious Disease Society of America)

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

MAOI	Chất ức chế monoamine oxidase (Monoamine oxidase inhibitor)
MDLS	Miễn dịch lâm sàng
MIC	Nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum Inhibitory Concentration)
MRSA	Tụ cầu vàng kháng methicillin (Methicillin – resistant *Staphylococcus aureus*)
MSSA	Tụ cầu vàng nhạy cảm methicillin (Methicillin – susceptible *Staphylococcus aureus*)
PLT	Số lượng tiểu cầu
PT	Phẫu thuật
QĐ	Quyết định
SSRI	Chất ức chế thu hồi chọn lọc serotonin (Selective serotonin reuptake inhibitors)
TT	Trung tâm
VAP	Viêm phổi thở máy (Ventilator - acquired pneumonia)
Vd	Thể tích phân bố
VISA	Tụ cầu vàng nhạy cảm trung gian với vancomycin (Vancomycin- intermediate *Staphylococcus aureus*)
VRE	*Enterococcus* đề kháng vancomycin (Vancomycin - resistant *Enterococcus*)
VRSA	Tụ cầu vàng đề kháng vancomycin (Vancomycin - resistant *Staphylococcus aureus*)
WHO	Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization)
YCSD	Yêu cầu sử dụng
YHHN	Y học hạt nhân

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Điểm gãy nhạy cảm theo giá trị MIC (µg/ml) của linezolid với một số vi khuẩn 5

Bảng 2.1. Phân loại mức độ nặng của biến cố huyết học theo CTCAE.....23

Bảng 3.1. Các chỉ số đặc trưng cho sự thay đổi tình hình tiêu thụ kháng sinh linezolid tại một số Khoa lâm sàng, Trung tâm và Viện trực thuộc Bệnh viện.....29

Bảng 3.2. Số lượng phiếu YCSD linezolid tại các Khoa lâm sàng, Trung tâm và Viện trực thuộc Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn tháng 12/2022 - 03/2023 31

Bảng 3.3. Số phiếu YCSD linezolid và can thiệp về chỉ định thuốc.....32

Bảng 3.4. Đặc điểm chỉ định linezolid trước và sau can thiệp.....33

Bảng 3.5. Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu 36

Bảng 3.6. Các loại can thiệp dược lâm sàng và tỷ lệ chấp thuận trong nghiên cứu.....37

Bảng 3.7. Tương tác thuốc và các can thiệp liên quan đến tương tác thuốc 38

Bảng 3.8. Đặc điểm biến cố bất lợi huyết học trong quá trình sử dụng linezolid.....39

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ, ĐỒ THỊ

Hình 2.1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu 16

Hình 2.2. Sơ đồ giám sát tích cực an toàn thuốc trên bệnh nhân sử dụng linezolid 20

Hình 3.1. Mức độ tiêu thụ kháng sinh linezolid, teicoplanin và vancomycin của toàn viện trước và sau can thiệp 25

Hình 3.2. Thay đổi mức độ và xu hướng tiêu thụ kháng sinh linezolid toàn viện trước và sau can thiệp 26

Hình 3.3. Diễn biến tiêu thụ kháng sinh linezolid của bệnh viện và các khối lâm sàng giai đoạn 01/2019 - 03/2023 27

Hình 3.4. Mức độ tiêu thụ kháng sinh linezoid của một số khoa lâm sàng.....28

Hình 3.5. Số lượng phiếu YCSD linezolid trong giai đoạn 03/2022 - 03/2023 30

DI&ADR

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

ĐẶT VẤN ĐỀ

Những năm gần đây, nhiễm trùng do vi khuẩn đề kháng kháng sinh là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trên thế giới, đặc biệt ở các quốc gia có thu nhập thấp [13]. Báo cáo của WHO năm 2020, với dữ liệu kháng sinh từ 66 quốc gia, đã minh họa bức tranh đáng báo động về tình trạng đề kháng kháng sinh ở mức độ toàn cầu [11]. Thuật ngữ "Chương trình quản lý kháng sinh" (AMS – Antimicrobial Stewardship program) được đề xuất bởi hai bác sĩ nội trú, John McGowan và Dale Gerding, vào năm 1996 [72]. Từ đó đến nay, AMS đã được triển khai ở nhiều quốc gia với ba mục tiêu chính: tối ưu hóa sử dụng kháng sinh, ngăn chặn lạm dụng và giảm thiểu sự phát triển của vi khuẩn kháng thuốc [33]. Tại Việt Nam, chương trình quản lý sử dụng kháng sinh được chính thức đề cập lần đầu tiên từ năm 2016 theo quyết định số 772/QĐ-BYT về việc "Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện".

Kháng kháng sinh tạo ra những thách thức không nhỏ trong điều trị, trong đó phải kể đến các vi khuẩn Gram dương như *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Enterococcus faecium* [11]. Linezolid là kháng sinh nhóm oxazolidinon đầu tiên được FDA phê duyệt vào năm 2000 với chỉ định điều trị nhiễm khuẩn Gram dương bao gồm cả vi khuẩn đa kháng thuốc: *Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Enterococcus faecalis, E. faecium* (cả VRE) [74]. Cơ chế tác dụng của linezolid thông qua ức chế tổng hợp protein bằng việc gắn vào tiểu phần 50S ribosom, khác biệt với các kháng sinh khác, do vậy tỷ lệ kháng chéo với các loại kháng sinh khác thấp. Chế độ liều của linezolid cố định (600mg mỗi 12 giờ trên người lớn), không cần hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận, khả năng phân bố vào các mô nhiễm trùng tốt (đặc biệt là mô phổi, da và mô mềm) và sinh khả dụng đường uống xấp xỉ 100% [63]. Những ưu điểm trên khiến linezolid là một trong những lựa chọn phù hợp để sử dụng trong điều trị nhiễm khuẩn Gram dương đa kháng.

Bên cạnh những ưu điểm trên, việc sử dụng linezolid cũng tiềm ẩn những biến cố bất lợi nghiêm trọng như độc tính trên huyết học (giảm tiểu cầu, thiếu máu), nguy cơ rối loạn thần kinh thị giác và nhiễm toan lactic [19], [23], [56]. Đồng thời, linezolid là một chất ức chế monoamine oxidase, với nhiều tương tác thuốc gây hội chứng serotonin và cơn tăng huyết áp trên bệnh nhân [107]. Việc sử dụng linezolid không theo các chỉ định được phê duyệt có thể liên quan đến sự tăng nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn và phát sinh đột biến kháng thuốc [36].

Bệnh viện Bạch Mai là bệnh viện đa khoa hoàn chỉnh tuyến cuối hạng đặc biệt với mô hình bệnh tật đa dạng, số lượng giường bệnh lớn, dẫn đến áp lực về sử dụng kháng sinh rất cao. Linezolid được đưa vào danh mục thuốc của bệnh viện từ năm 2015 và được sử dụng rộng rãi tại nhiều đơn vị lâm sàng. Đã có những nghiên cứu khảo sát về

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

thực trạng sử dụng linezolid tại Bệnh viện Bạch Mai, với tỷ lệ sử dụng theo các chỉ định được phê duyệt dưới 50% [5], [7]. Do vậy, việc tối ưu sử dụng linezolid nhằm đảm bảo hiệu quả và hạn chế nguy cơ gặp biến cố bất lợi là vấn đề rất được các đơn vị lâm sàng trong Bệnh viện quan tâm. Ngày 31/12/2020, Bộ Y tế ban hành "Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện", với linezolid được đưa vào danh mục kháng sinh cần ưu tiên quản lý. Bệnh viện đã ban hành "Hướng dẫn sử dụng kháng sinh linezolid" vào tháng 03/2022 và triển khai hướng dẫn thông qua hoạt động Dược lâm sàng trong chương trình quản lý kháng sinh, hướng đến sử dụng linezolid hợp lý, an toàn và hiệu quả.

Với mong muốn tổng kết kết quả của can thiệp trong một năm triển khai, từ đó rút kinh nghiệm và tiếp tục hoàn thiện hơn nữa quy trình, chúng tôi tiến hành nghiên cứu **"Phân tích hiệu quả can thiệp tăng cường quản lý sử dụng kháng sinh linezolid tại Bệnh viện Bạch Mai"** với hai mục tiêu:

1. Phân tích tác động của các hoạt động Dược lâm sàng triển khai "Hướng dẫn sử dụng kháng sinh linezolid" trong chương trình quản lý kháng sinh tại Bệnh viện.
2. Phân tích hiệu quả tăng cường giám sát an toàn thuốc liên quan đến sử dụng linezolid thông qua hoạt động Dược lâm sàng triển khai từ tháng 12/2022 đến tháng 03/2023.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Kết luận

Qua phân tích tác động của Hướng dẫn sử dụng kháng sinh linezolid lên tình hình tiêu thụ kháng sinh này tại Bệnh viện Bạch Mai, đồng thời triển khai một số hoạt động dược lâm sàng tăng cường giám sát an toàn thuốc, chúng tôi đưa ra một số kết luận như sau:

1. Phân tích tác động của các hoạt động Dược lâm sàng triển khai "Hướng dẫn sử dụng kháng sinh linezolid" trong chương trình quản lý kháng sinh tại Bệnh viện Bạch Mai

- Trong giai đoạn tháng 01/2019 – 03/2023, mức độ tiêu thụ kháng sinh linezolid trung bình toàn viện trước và sau can thiệp lần lượt là 0,624 và 0,255 DDD/100 ngày nằm viện. Mức độ tiêu thụ của toàn viện giảm sau khi triển khai Hướng dẫn, còn xu hướng tiêu thụ không thay đổi.
- Có sự tái cơ cấu tiêu thụ linezolid giữa các đơn vị điều trị, với năm đơn vị điều trị tiêu thụ linezolid nhiều nhất giai đoạn sau can thiệp là TT. Hồi sức tích cực, TT. Bệnh nhiệt đới, TT. Cơ xương khớp, TT. Chống độc và Khoa Phẫu thuật tạo hình thẩm mỹ.
- Khoa Ngoại Tổng hợp và Khoa Phẫu thuật tạo hình thẩm mỹ có mức độ tiêu thụ giảm có ý nghĩa thống kê sau can thiệp, và xu hướng tiêu thụ tại khoa Phẫu thuật tạo hình thẩm mỹ tăng có ý nghĩa thống kê.
- Tất cả các phiếu YCSD linezolid đều được dược sĩ lâm sàng duyệt trước khi sử dụng. Tỷ lệ phiếu YCSD có sự đồng thuận với bác sĩ là 95,7%.
- Giai đoạn sau can thiệp, đặc điểm chỉ định của linezolid có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ chỉ định theo căn nguyên là 42,2%, loại phác đồ thay thế là 94,8%, với 51,7% là thay thế vancomycin.
- Bệnh nhiễm khuẩn tại thời điểm bắt đầu sử dụng linezolid thường gặp là nhiễm khuẩn da mô mềm (46,6%), viêm phổi bệnh viện/viêm phổi thở máy (38,8%) và nhiễm khuẩn huyết (35,3%).

2. Phân tích hiệu quả tăng cường giám sát an toàn thuốc liên quan đến sử dụng linezolid thông qua hoạt động Dược lâm sàng triển khai từ tháng 12/2022 đến tháng 03/2023

- Bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu có nhiều yếu tố nguy cơ gặp biến cố bất lợi huyết học khi sử dụng linezolid: tuổi cao (trung vị 60 tuổi), suy giảm chức năng thận (trung vị 40 ml/phút), số lượng tiểu cầu tại thời điểm bắt đầu sử dụng linezolid < 150 G/L (21,6% số bệnh nhân), có bệnh lý huyết học (6,9% số bệnh nhân).
- Thời gian sử dụng linezolid tương đối dài, với trung vị 10 ngày. 62,7% số bệnh nhân sử dụng linezolid > 7 ngày.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

- Tổng cộng có 142 can thiệp dược lâm sàng, với tỷ lệ chấp thuận là 70,4%. Trong đó can thiệp liên quan đến biến cố bất lợi chiếm tỷ lệ cao nhất, với tỷ lệ chấp thuận là 86,0%.
- Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng linezolid gặp tương tác thuốc chống chỉ định tương đối cao (42,2%), trong đó tương tác chống chỉ định tuyệt đối ghi nhận gồm methyldopa và nefopam. Tương tác linezolid – fentanyl là tương tác chống chỉ định có điều kiện thường gặp nhất, trên 25 bệnh nhân (24,5%).
- Tỷ lệ bệnh nhân gặp ADR huyết học liên quan đến linezolid tương đối cao, với ADR giảm tiểu cầu thường gặp nhất (21,9%), sau đó đến thiếu máu (9,4%) và giảm bạch cầu (3,1%). Thời gian tiềm tàng biến cố bất lợi tương đối ngắn. Các ADR đa số ở mức độ nhẹ và trung bình, tuy nhiên vẫn gặp trường hợp đe dọa tính mạng. Biện pháp xử trí phổ biến nhất là truyền máu và ngừng thuốc.

Kiến nghị

Trên cơ sở những kết quả của nghiên cứu, chúng tôi có một số kiến nghị như sau:

- Tiếp tục đẩy mạnh hoạt động dược lâm sàng trong việc quản lý sử dụng kháng sinh linezolid, đặc biệt triển khai giám sát an toàn thuốc thông qua hoạt động theo dõi các phản ứng có hại và rà soát tương tác thuốc chống chỉ định với linezolid.
- Tích hợp danh mục tương tác thuốc chống chỉ định với linezolid trên phần mềm kê đơn điện tử của bệnh viện, hiện cảnh báo cặp tương tác, đặc biệt là các tương tác thuốc chống chỉ định kịp thời khi bác sĩ kê đơn.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Bệnh viện Bạch Mai, *Hướng dẫn sử dụng kháng sinh linezolid trong chương trình quản lý kháng sinh tại bệnh viện*. 2022.

2. Bệnh viện Bạch Mai, *Quy trình giám sát nồng độ thuốc trong máu và hiệu chỉnh liều vancomycin ở bệnh nhân người lớn*. 2021.

3. Bệnh viện Bạch Mai, *Thực hiện quy trình cập nhật bổ sung hướng dẫn sử dụng colistin*. 2019.

4. Bộ Y tế, *Danh mục tương tác thuốc chống chỉ định trong thực hành lâm sàng tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh*. 2021.

5. Bùi Thị Ngọc Thực (2021), "Phân tích thực trạng sử dụng linezolid tại Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2016-2020", *Tạp chí NCD&TTT*, 12(6), pp. 201-208.

6. Đặng Thị Lan Anh (2021), "Phân tích thực trạng sử dụng linezolid tại Bệnh viện Thanh Nhàn", *Tạp chí Y dược lâm sàng 108*, 16(11), pp. 110-118.

7. Đoàn Thị Phương (2016), "Khảo sát sử dụng kháng sinh linezolid tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2015", *Tạp chí NCD&TTT*, 4+5(7), pp. 184-188.

8. Khuất Thị Oanh (2023), Triển khai can thiệp quản lý sử dụng linezolid thông qua hoạt động dược lâm sàng tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương, Luận văn Dược sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Dược Hà Nội.

9. Trần Lê Vương Đại (2021), "Tầm soát biến cố giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid thông qua kết quả xét nghiệm huyết học tại Bệnh viện Bạch Mai", *Tạp chí Y dược học*, 38, pp. 4-10.

10. Vũ Thị Hồng Ngọc (2023), Triển khai can thiệp quản lý sự dụng kháng sinh linezolid tại Bệnh viện E, Luận văn Thạc sĩ Dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội.

Tiếng Anh

11. Aditi Sriram Erta Kalanxhi, Geetanjali Kapoor, Jess Craig, Alisa Hamilton, Eili Klein, Katie Tseng, Thomas P Van Boeckel, Ramanan Laxminarayan, *The State of the World's Antibiotics 2021: A Global Analysis of Antimicrobial Resistance and Its Drivers*. 2021: Center for Disease Dynamics, Economics & Policy.

12. Al-Omari A., Al Mutair A., et al. (2020), "The impact of antimicrobial stewardship program implementation at four tertiary private hospitals: results of a five-years pre-post analysis", *Antimicrob Resist Infect Control*, 9(1), pp. 95.

13. Antimicrobial Resistance Collaborators (2022), "Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis", *Lancet*, 399(10325), pp. 629-655.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

14. Attassi K., Hershberger E., et al. (2002), "Thrombocytopenia associated with linezolid therapy", *Clin Infect Dis*, 34(5), pp. 695-8.

15. Barbachyn M. R., Ford C. W. (2003), "Oxazolidinone structure-activity relationships leading to linezolid", *Angew Chem Int Ed Engl*, 42(18), pp. 2010-23.

16. Barrasa H., Soraluce A., et al. (2020), "Impact of augmented renal clearance on the pharmacokinetics of linezolid: Advantages of continuous infusion from a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective", *Int J Infect Dis*, 93, pp. 329-338.

17. Berbari Elie F., Kanj Souha S., et al. (2015), "2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adultsa", *Clinical Infectious Diseases*, 61(6), pp. e26-e46.

18. Bonilla Hector, Huband Michael D., et al. (2010), "Multicity Outbreak of Linezolid-Resistant Staphylococcus epidermidis Associated with Clonal Spread of a cfr-Containing Strain", *Clinical Infectious Diseases*, 51(7), pp. 796-800.

19. Brandariz-Núñez D., Hernández-Corredoira V., et al. (2019), "Optic neuropathy associated with linezolid: systematic review of cases", *Farm Hosp*, 43(2), pp. 61-65.

20. Brier M. E., Stalker D. J., et al. (2003), "Pharmacokinetics of linezolid in subjects with renal dysfunction", *Antimicrob Agents Chemother*, 47(9), pp. 2775-80.

21. Brown-Elliott B. A., Ward S. C., et al. (2001), "In vitro activities of linezolid against multiple Nocardia species", *Antimicrob Agents Chemother*, 45(4), pp. 1295-7.

22. Cai Yun, Chai Dong, et al. (2013), "Weight-adjusted versus fixed dose of linezolid for Chinese healthy volunteers of higher and lower body weight: a Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study", *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 22(3), pp. 309-315.

23. Cattaneo D., Marriott D. J., et al. (2023), "Hematological toxicities associated with linezolid therapy in adults: key findings and clinical considerations", *Expert Rev Clin Pharmacol*, 16(3), pp. 219-230.

24. Cazavet J., Bounes F. V., et al. (2020), "Risk factor analysis for linezolid-associated thrombocytopenia in critically ill patients", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 39(3), pp. 527-538.

25. Chen C., Guo D. H., et al. (2012), "Risk factors for thrombocytopenia in adult chinese patients receiving linezolid therapy", *Curr Ther Res Clin Exp*, 73(6), pp. 195-206.

26. Choi G. W., Lee J. Y., et al. (2019), "Risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in patients without haemato-oncologic diseases", *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 124(2), pp. 228-234.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

27. Chow Anthony W (2022, 4/8/2022), "Deep neck space infections in adults", Retrieved 3/6/2023, 2023, from.

28. Cockcroft D. W., Gault M. H. (1976), "Prediction of creatinine clearance from serum creatinine", *Nephron*, 16(1), pp. 31-41.

29. Conte J. E., Jr., Golden J. A., et al. (2002), "Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid", *Antimicrob Agents Chemother*, 46(5), pp. 1475-80.

30. Crass R. L., Cojutti P. G., et al. (2019), "Reappraisal of Linezolid Dosing in Renal Impairment To Improve Safety", *Antimicrob Agents Chemother*, 63(8), pp.

31. 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.

32. Dentan C., Forestier E., et al. (2017), "Assessment of linezolid prescriptions in three French hospitals", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 36(7), pp. 1133-1141.

33. Doron S., Davidson L. E. (2011), "Antimicrobial stewardship", *Mayo Clin Proc*, 86(11), pp. 1113-23.

34. Douros A., Grabowski K., et al. (2015), "Drug-drug interactions and safety of linezolid, tedizolid, and other oxazolidinones", *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 11(12), pp. 1849-59.

35. Duan L., Zhou Q., et al. (2022), "A Regression Model to Predict Linezolid Induced Thrombocytopenia in Neonatal Sepsis Patients: A Ten-Year Retrospective Cohort Study", *Front Pharmacol*, 13, pp. 710099.

36. Eguale T., Buckeridge D. L., et al. (2016), "Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population", *JAMA Intern Med*, 176(1), pp. 55-63.

37. Elbarbry F., Moshirian N. (2023), "Linezolid-associated serotonin toxicity: a systematic review", *Eur J Clin Pharmacol*, pp.

38. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (2023, 2/1/2023), "The EUCAST Clinical Breakpoint Tables version 13.0.", Retrieved, from https://www.eucast.org/clinical_breakpoints.

39. FDA (09/03/2018), "ZYVOX- linezolid injection", Retrieved 31/5/2023, 2023, from https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=b0c75e79-bf29-4f1d-a45d-ae28398a52d9.

40. Fujii S., Takahashi S., et al. (2013), "Impact of vancomycin or linezolid therapy on development of renal dysfunction and thrombocytopenia in Japanese patients", *Chemotherapy*, 59(5), pp. 319-24.

41. Fung H. B., Kirschenbaum H. L., et al. (2001), "Linezolid: an oxazolidinone antimicrobial agent", *Clin Ther*, 23(3), pp. 356-91.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

42. García-Martínez L., Gracia-Ahulfinger I., et al. (2016), "Impact of the PROVAUR stewardship programme on linezolid resistance in a tertiary university hospital: a before-and-after interventional study", *J Antimicrob Chemother*, 71(9), pp. 2606-11.

43. Gemmell C. G., Ford C. W. (2002), "Virulence factor expression by Gram-positive cocci exposed to subinhibitory concentrations of linezolid", *J Antimicrob Chemother*, 50(5), pp. 665-72.

44. Geneva: World Health Organization, *World Health Organization Model List of Essential Medicines*. 2021.

45. Gerson S. L., Kaplan S. L., et al. (2002), "Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience", *Antimicrob Agents Chemother*, 46(8), pp. 2723-6.

46. Gould I. M., Cauda R., et al. (2011), "Management of serious meticillin-resistant Staphylococcus aureus infections: what are the limits?", *Int J Antimicrob Agents*, 37(3), pp. 202-9.

47. Guillard P., de La Blanchardière A., et al. (2014), "Antimicrobial stewardship and linezolid", *Int J Clin Pharm*, 36(5), pp. 1059-68.

48. Habib Gilbert, Lancellotti Patrizio, et al. (2015), "2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM)", *European Heart Journal*, 36(44), pp. 3075-3128.

49. Hamel JC, Stapert D, et al. (2000), "Linezolid, critical characteristics", *Infection*, 28, pp. 60-64.

50. 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.

51. Heidari Shima, Khalili Hossein (2023), "Linezolid pharmacokinetics: a systematic review for the best clinical practice", *European Journal of Clinical Pharmacology*, 79(2), pp. 195-206.

52. Herrmann D. J., Peppard W. J., et al. (2008), "Linezolid for the treatment of drug-resistant infections", *Expert Rev Anti Infect Ther*, 6(6), pp. 825-48.

53. Hirano R., Sakamoto Y., et al. (2014), "Retrospective analysis of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in adult Japanese patients", *Int J Clin Pharm*, 36(4), pp. 795-9.

54. Hyndman Rob, Kostenko Andrey V. (2007), "Minimum Sample Size requirements for Seasonal Forecasting Models", *Foresight: The International Journal of Applied Forecasting*, (6), pp. 12-15.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

55. Hyndman Robin John ; Athanasopoulos, George, *Forecasting: principles and practice*. 2018, OTexts: Australia.

56. Im J. H., Baek J. H., et al. (2015), "Incidence and risk factors of linezolid-induced lactic acidosis", *Int J Infect Dis*, 31, pp. 47-52.

57. Jandoc R., Burden A. M., et al. (2015), "Interrupted time series analysis in drug utilization research is increasing: systematic review and recommendations", *J Clin Epidemiol*, 68(8), pp. 950-6.

58. Jones R. N., Ross J. E., et al. (2009), "Zyvox Annual Appraisal of Potency and Spectrum program: linezolid surveillance program results for 2008", *Diagn Microbiol Infect Dis*, 65(4), pp. 404-13.

59. Kalil Andre C., Metersky Mark L., et al. (2016), "Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society", *Clinical Infectious Diseases*, 63(5), pp. e61-e111.

60. Kato H., Hagihara M., et al. (2021), "Meta-analysis of vancomycin versus linezolid in pneumonia with proven methicillin-resistant Staphylococcus aureus", *J Glob Antimicrob Resist*, 24, pp. 98-105.

61. Kawasuji H., Nagaoka K., et al. (2023), "Effectiveness and Safety of Linezolid Versus Vancomycin, Teicoplanin, or Daptomycin against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Antibiotics (Basel)*, 12(4), pp.

62. Kuter D. J., Tillotson G. S. (2001), "Hematologic effects of antimicrobials: focus on the oxazolidinone linezolid", *Pharmacotherapy*, 21(8), pp. 1010-3.

63. Leach K. L., Brickner S. J., et al. (2011), "Linezolid, the first oxazolidinone antibacterial agent", *Ann N Y Acad Sci*, 1222, pp. 49-54.

64. Li L., Cuerden M. S., et al. (2021), "Three Statistical Approaches for Assessment of Intervention Effects: A Primer for Practitioners", *Risk Manag Healthc Policy*, 14, pp. 757-770.

65. Li Y., Xu W. (2018), "Efficacy and safety of linezolid compared with other treatments for skin and soft tissue infections: a meta-analysis", *Biosci Rep*, 38(1), pp.

66. Lima L. S., Brito Edca, et al. (2020), "A retrospective cohort study to screen linezolid-induced thrombocytopenia in adult patients hospitalized in the Midwestern Region of Brazil", *Hematol Transfus Cell Ther*, 42(3), pp. 230-237.

67. Liu B. G., Yuan X. L., et al. (2020), "Research progress on the oxazolidinone drug linezolid resistance", *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 24(18), pp. 9274-9281.

68. Liu Catherine, Bayer Arnold, et al. (2011), "Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Staphylococcus aureus Infections in Adults and Children", *Clinical Infectious Diseases*, 52(3), pp. e18-e55.

69. Lovering A. M., Zhang J., et al. (2002), "Penetration of linezolid into bone, fat, muscle and haematoma of patients undergoing routine hip replacement", *J Antimicrob Chemother*, 50(1), pp. 73-7.

70. MacGowan A. P. (2003), "Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with Gram-positive infections", *J Antimicrob Chemother*, 51 Suppl 2, pp. ii17-25.

71. Mahmoudi L., Sepasian A., et al. (2020), "The Impact of an Antibiotic Stewardship Program on the Consumption of Specific Antimicrobials and Their Cost Burden: A Hospital-wide Intervention", *Risk Manag Healthc Policy*, 13, pp. 1701-1709.

72. McGowan J. E., Jr., Gerding D. N. (1996), "Does antibiotic restriction prevent resistance?", *New Horiz*, 4(3), pp. 370-6.

73. Milosevic T. V., Payen V. L., et al. (2018), "Mitochondrial Alterations (Inhibition of Mitochondrial Protein Expression, Oxidative Metabolism, and Ultrastructure) Induced by Linezolid and Tedizolid at Clinically Relevant Concentrations in Cultured Human HL-60 Promyelocytes and THP-1 Monocytes", *Antimicrob Agents Chemother*, 62(3), pp.

74. Moellering R. C. (2003), "Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial", *Ann Intern Med*, 138(2), pp. 135-42.

75. Monson T., Schichman S. A., et al. (2002), "Linezolid-induced pure red blood cell aplasia", *Clin Infect Dis*, 35(3), pp. E29-31.

76. Nathwani D. (2001), "Economic impact and formulary positioning of linezolid: a new anti-Gram-positive antimicrobial", *J Hosp Infect*, 49 Suppl A, pp. S33-41.

77. National Cancer Institute (2017), *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0*, pp.

78. Nguyen L. T. T., Nguyen K. N. T., et al. (2020), "The emergence of plasmid-borne cfr-mediated linezolid resistant-staphylococci in Vietnam", *J Glob Antimicrob Resist*, 22, pp. 462-465.

79. Nishijo N., Tsuji Y., et al. (2017), "Mechanism Underlying Linezolid-induced Thrombocytopenia in a Chronic Kidney Failure Mouse Model", *J Pharmacol Pharmacother*, 8(1), pp. 8-13.

80. Nukui Y., Hatakeyama S., et al. (2013), "High plasma linezolid concentration and impaired renal function affect development of linezolid-induced thrombocytopenia", *J Antimicrob Chemother*, 68(9), pp. 2128-33.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

81. Oehadian A., Santoso P., et al. (2022), "Concise Clinical Review of Hematologic Toxicity of Linezolid in Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Role of Mitochondria", *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 85(2), pp. 111-121.

82. Qin Y., Chen Z., et al. (2022), "Development and validation of a risk prediction model for linezolid-induced thrombocytopenia in elderly patients", *Eur J Hosp Pharm*, pp.

83. Qin Y., Liu Y., et al. (2021), "A risk factor-based predictive model for linezolid-induced anaemia: A 7-year retrospective study", *J Clin Pharm Ther*, 46(6), pp. 1591-1599.

84. Ramírez E., Gómez-Gil R., et al. (2013), "Improving linezolid use decreases the incidence of resistance among Gram-positive microorganisms", *Int J Antimicrob Agents*, 41(2), pp. 174-8.

85. Rodríguez O., Alvarez F., et al. (2009), "Use of linezolid in critically ill patients admitted to intensive care units", *Rev Esp Quimioter*, 22(2), pp. 68-75.

86. 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.

87. Ruiz-Ripa L., Feßler A. T., et al. (2020), "Mechanisms of Linezolid Resistance Among Enterococci of Clinical Origin in Spain-Detection of optrA- and cfr(D)-Carrying E. faecalis", *Microorganisms*, 8(8), pp.

88. Rybak M. J., Cappelletty D. M., et al. (1998), "Comparative in vitro activities and postantibiotic effects of the oxazolidinone compounds eperezolid (PNU-100592) and linezolid (PNU-100766) versus vancomycin against Staphylococcus aureus, coagulase-negative staphylococci, Enterococcus faecalis, and Enterococcus faecium", *Antimicrob Agents Chemother*, 42(3), pp. 721-4.

89. Santini A., Ronchi D., et al. (2017), "Linezolid-induced lactic acidosis: the thin line between bacterial and mitochondrial ribosomes", *Expert Opin Drug Saf*, 16(7), pp. 833-843.

90. Sartelli Massimo, Coccolini Federico, et al. (2021), "WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections", *World Journal of Emergency Surgery*, 16(1), pp. 49.

91. Sartelli Massimo, Malangoni Mark A., et al. (2014), "World Society of Emergency Surgery (WSES) guidelines for management of skin and soft tissue infections", *World Journal of Emergency Surgery*, 9(1), pp. 57.

92. Schaffer A. L., Dobbins T. A., et al. (2021), "Interrupted time series analysis using autoregressive integrated moving average (ARIMA) models: a guide for evaluating large-scale health interventions", *BMC Med Res Methodol*, 21(1), pp. 58.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

93. Shi C., Xia J., et al. (2022), "Effect of renal function on the risk of thrombocytopaenia in patients receiving linezolid therapy: A systematic review and meta-analysis", *Br J Clin Pharmacol*, 88(2), pp. 464-475.

94. Slee A. M., Wuonola M. A., et al. (1987), "Oxazolidinones, a new class of synthetic antibacterial agents: in vitro and in vivo activities of DuP 105 and DuP 721", *Antimicrob Agents Chemother*, 31(11), pp. 1791-7.

95. Stalker Dennis J., Jungbluth Gail L. (2003), "Clinical Pharmacokinetics of Linezolid, a Novel Oxazolidinone Antibacterial", *Clinical Pharmacokinetics*, 42(13), pp. 1129-1140.

96. Stefani S., Bongiorno D., et al. (2010), "Linezolid Resistance in Staphylococci", *Pharmaceuticals (Basel)*, 3(7), pp. 1988-2006.

97. Stevens Dennis L., Bisno Alan L., et al. (2014), "Executive Summary: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America", *Clinical Infectious Diseases*, 59(2), pp. 147-159.

98. Tajima M., Kato Y., et al. (2016), "Linezolid-Induced Thrombocytopenia Is Caused by Suppression of Platelet Production via Phosphorylation of Myosin Light Chain 2", *Biol Pharm Bull*, 39(11), pp. 1846-1851.

99. The Electronic Medicines Compendium (10/1/2017), "Zyvox 2 mg/ml Solution for Infusion", Retrieved 31/5/2023, 2023, from https://www.medicines.org.uk/emc/product/2931.

100. Tunkel A. R., Hasbun R., et al. (2017), "2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis", *Clin Infect Dis*, 64(6), pp. e34-e65.

101. van de Beek D., Cabellos C., et al. (2016), "ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis", *Clin Microbiol Infect*, 22 Suppl 3, pp. S37-62.

102. Vecchia M., Colaneri M., et al. (2023), "Implementation of an antimicrobial stewardship program in the Vascular Surgery ward of a university tertiary care hospital in Pavia, Northern Italy", *BMC Infect Dis*, 23(1), pp. 138.

103. Vinh D. C., Rubinstein E. (2009), "Linezolid: a review of safety and tolerability", *J Infect*, 59 Suppl 1, pp. S59-74.

104. Weinstein Melvin P., Clinical, et al. (2021), *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, pp.

105. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2023, 22/05/2023), Retrieved 4/6/2023, 2023, from https://www.whocc.no/.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

106. World Health Organization (2019), "Antimicrobial Stewardship Programmes in healthcare facilities in Low - and Middle-Income Countries - A Who Practical Toolkit", Retrieved 5/6/2023, 2023, from https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329404/9789241515481-eng.pdf.

107. Woytowish M. R., Maynor L. M. (2013), "Clinical relevance of linezolid-associated serotonin toxicity", *Ann Pharmacother*, 47(3), pp. 388-97.

108. Wu V. C., Wang Y. T., et al. (2006), "High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia and anemia among patients with end-stage renal disease", *Clin Infect Dis*, 42(1), pp. 66-72.

109. Zhang D., Cui K., et al. (2018), "Trends in and correlations between antibiotic consumption and resistance of Staphylococcus aureus at a tertiary hospital in China before and after introduction of an antimicrobial stewardship programme", *Epidemiol Infect*, 147, pp. e48.

110. Zhang Y. M., Yu W., et al. (2015), "High frequency of thrombocytopenia in patients with acute-on-chronic liver failure treated with linezolid", *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 14(3), pp. 287-92.

111. Zhang Z., Liang Z., et al. (2014), "Comparative evaluation of thrombocytopenia in adult patients receiving linezolid or glycopeptides in a respiratory intensive care unit", *Exp Ther Med*, 7(2), pp. 501-507.

112. Zurenko G. E., Gibson J. K., et al. (2001), "Oxazolidinones: a new class of antibacterials", *Curr Opin Pharmacol*, 1(5), pp. 470-6.

113. Zurenko G. E., Yagi B. H., et al. (1996), "In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents", *Antimicrob Agents Chemother*, 40(4), pp. 839-45.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC