

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI



NGUYỄN THỊ THU HẰNG

**PHÁT TRIỂN MÔ HÌNH DỰ ĐOÁN
NGUY CƠ GIẢM TIÊU CẦU LIÊN QUAN
ĐẾN LINEZOLID TỪ DỮ LIỆU
DƯỢC LÂM SÀNG TRONG QUẢN LÝ
KHÁNG SINH TẠI MỘT SỐ BỆNH VIỆN**

KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ

HÀ NỘI – 2024

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

NGUYỄN THỊ THU HẰNG

MÃ SINH VIÊN: 1901204

**PHÁT TRIỂN MÔ HÌNH DỰ ĐOÁN
NGUY CƠ GIẢM TIỂU CẦU LIÊN QUAN
ĐẾN LINEZOLID TỪ DỮ LIỆU
DƯỢC LÂM SÀNG TRONG QUẢN LÝ
KHÁNG SINH TẠI MỘT SỐ BỆNH VIỆN**

KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ

Người hướng dẫn:

1. ThS.DS. Trần Ngân Hà
2. NCS.ThS. Lê Hiếu

Nơi thực hiện:

Trung tâm DI&ADR Quốc gia

HÀ NỘI – 2024

LỜI CẢM ƠN

Đầu tiên, tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc tới **ThS.DS. Trần Ngân Hà**, Chuyên viên chính Trung tâm DI&ADR Quốc gia – Trường Đại học Dược Hà Nội và **NCS.ThS. Lê Hiếu**, Cán bộ Cục Khoa học Công nghệ và Đào tạo – Bộ Y tế, là những người đã trực tiếp hướng dẫn, tận tình chỉ bảo và giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện khóa luận tốt nghiệp này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành tới **PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh**, Giám đốc Trung tâm DI&ADR Quốc gia, Giảng viên cao cấp Khoa Dược lý – Dược lâm sàng, Trường Đại học Dược Hà Nội, Phó Trưởng Khoa Dược - Bệnh viện Bạch Mai và **PGS.TS. Vũ Đình Hòa**, Phó giám đốc Trung tâm DI&ADR Quốc gia, Giảng viên cao cấp Khoa Dược lý – Dược lâm sàng, hai người thầy đã định hướng và cho tôi những lời khuyên quý báu trong suốt thời gian qua.

Tôi xin chân thành cảm ơn **DS. Nguyễn Hà Nhi**, Nghiên cứu viên Trung tâm DI&ADR Quốc gia và **DS. Tăng Quốc An**, anh, chị đã hướng dẫn và luôn đồng hành với tôi trong quá trình thực hiện khóa luận.

Tôi xin gửi lời cảm ơn **DSCKII. Bùi Thị Ngọc Thục** tại Bệnh viện Bạch Mai, **ThS.DS. Đặng Thị Lan Anh** tại Bệnh viện Thanh Nhân và **DSCKII. Khuất Thị Oanh** tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương đã tạo điều kiện để đề tài này được thực hiện thuận lợi.

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, Trường Đại học Dược Hà Nội đã tạo điều kiện thuận lợi và động viên tôi trong quá trình thực hiện khóa luận tốt nghiệp này.

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 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 03 tháng 06 năm 2024

Sinh viên

Nguyễn Thị Thu Hằng

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 an toàn trong sử dụng linezolid | 3 |
| 1.1.1. Vị trí và vai trò của linezolid trong điều trị nhiễm khuẩn..... | 3 |
| 1.1.2. Các phản ứng có hại liên quan đến linezolid | 5 |
| 1.1.3. Chương trình quản lý sử dụng kháng sinh linezolid trong bệnh viện | 6 |
| 1.2. Tổng quan về biến cố giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid | 8 |
| 1.2.1. Đặc điểm biến cố giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid | 8 |
| 1.2.2. Cơ chế giảm tiểu cầu do linezolid | 9 |
| 1.2.3. Các yếu tố nguy cơ | 10 |
| 1.2.4. Quản lý nguy cơ giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid..... | 13 |
| 1.3. Tổng quan về xây dựng mô hình dự đoán | 15 |
| 1.3.1. Xây dựng mô hình | 15 |
| 1.3.2. Thẩm định mô hình..... | 18 |
| 1.4. Vài nét về Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện Thanh Nhàn và Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương | 21 |
| CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU | 24 |
| 2.1. Đối tượng nghiên cứu | 24 |
| 2.2. Phương pháp nghiên cứu | 24 |
| 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu | 24 |
| 2.2.2. Quy trình thu thập dữ liệu | 25 |
| 2.2.3. Quy trình nghiên cứu | 26 |
| 2.2.4. Chỉ tiêu nghiên cứu..... | 28 |
| 2.2.5. Một số quy ước trong nghiên cứu | 29 |
| 2.3. Phương pháp xử lý dữ liệu | 30 |
| 2.3.1. Phương pháp xử lý dữ liệu của mục tiêu 1 | 30 |
| 2.3.2. Phương pháp xử lý dữ liệu của mục tiêu 2..... | 31 |
| CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU | 33 |

| | |
|--|-----------|
| 3.1. Xây dựng mô hình dự đoán nguy cơ giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid dựa trên dữ liệu Dược lâm sàng tại một số bệnh viện | 33 |
| 3.1.1. Đặc điểm bệnh nhân | 33 |
| 3.1.2. Đặc điểm sử dụng thuốc trên bệnh nhân | 36 |
| 3.1.3. Đặc điểm biến cố giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid | 37 |
| 3.1.4. Kết quả phân tích đơn biến..... | 38 |
| 3.1.5. Xây dựng mô hình dự đoán nguy cơ giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid | 41 |
| 3.2. Thẩm định mô hình và xây dựng thang điểm đánh giá nguy cơ giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid..... | 43 |
| 3.2.1. Thẩm định mô hình bằng phương pháp thẩm định nội-ngoại chéo..... | 43 |
| 3.2.2. Xây dựng thang điểm | 46 |
| 3.2.3. Khả năng dự đoán tại các mức điểm | 47 |
| CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN | 50 |
| 4.1. Xây dựng mô hình..... | 50 |
| 4.1.1. Đặc điểm biến cố giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid | 51 |
| 4.1.2. Yếu tố nguy cơ giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid | 52 |
| 4.1.3. Mô hình dự đoán..... | 57 |
| 4.2. Thẩm định mô hình và xây dựng thang điểm..... | 59 |
| 4.2.1. Phương pháp thẩm định nội-ngoại chéo | 59 |
| 4.2.2. Đánh giá hiệu suất mô hình | 59 |
| 4.2.3. Xây dựng thang điểm | 61 |
| 4.2.4. Khả năng dự đoán tại các mức điểm | 61 |
| 4.3. Ưu điểm và hạn chế của nghiên cứu..... | 62 |
| 4.3.1. Ưu điểm của nghiên cứu..... | 62 |
| 4.3.2. Hạn chế của nghiên cứu..... | 62 |
| KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ | 64 |
| TÀI LIỆU THAM KHẢO | |
| PHỤ LỤC | |

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) |
| AUROC | Diện tích dưới đường cong ROC (Area Under The Receiver Operating Characteristics) |
| BMA | Trung bình hóa mô hình Bayes (Bayesian Model Averaging) |
| BN | Bệnh nhân |
| CICr | Độ thanh thải creatinin (Creatinine Clearance) |
| C_{min} | Nồng độ đáy |
| CTCAE | Tiêu chuẩn Thông dụng để Đánh giá Các biến cố bất lợi (Common Terminology Criteria for Adverse Events) |
| CVVH | Lọc máu liên tục qua đường tĩnh mạch – tĩnh mạch (Continuous Venovenous Hemofiltration) |
| eGFR | Mức lọc cầu thận ước tính |
| HGB | Huyết sắc tố (Hemoglobin) |
| HSBA | Hồ sơ bệnh án |
| IDSA | Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (Infectious Disease Society of America) |
| ICU | Đơn vị điều trị tích cực (Intensive Care Unit) |
| LZD | Linezolid |
| MRSA | Tụ cầu vàng kháng methicillin (Methicillin – resistant <i>Staphylococcus aureus</i>) |
| NPV | Giá trị tiên đoán âm (Negative Predictive Value) |
| OR | Tỷ số chênh (Odds ratio) |
| PLT | Số lượng tiểu cầu (Platelet Count) |
| PPV | Giá trị tiên đoán dương (Positive Predictive Value) |
| RCT | Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (Randomized Controlled Trial) |
| ROC | Đường cong đặc trưng hoạt động của bộ thu nhận (Receiver operating characteristic) |
| TDM | Giám sát điều trị thông qua theo dõi nồng độ thuốc trong máu (Therapeutic Drug Monitoring) |
| Trung tâm DI&ADR Quốc gia | Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (The National Centre of Drug Information and Adverse Drug Reactions Monitoring) |
| VRE | <i>Enterococcus</i> đề kháng vancomycin (Vancomycin - resistant <i>Enterococcus</i>) |
| WHO | Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization) |
| WBC | Số lượng bạch cầu (White Blood Cell) |

DANH MỤC CÁC BẢNG

| | |
|--|----|
| Bảng 1.1. Một số thang phân loại mức độ giảm tiểu cầu..... | 9 |
| Bảng 1.2. Một số yếu tố nguy cơ giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid..... | 10 |
| Bảng 3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân..... | 34 |
| Bảng 3.2. Đặc điểm sử dụng thuốc trên bệnh nhân..... | 36 |
| Bảng 3.3. Đặc điểm biến cố giảm tiểu cầu..... | 37 |
| Bảng 3.4. Kết quả phân tích đơn biến các yếu tố nguy cơ giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid..... | 38 |
| Bảng 3.5. Các yếu tố được lựa chọn để đưa vào xây dựng mô hình..... | 41 |
| Bảng 3.6. Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến..... | 42 |
| Bảng 3.7. Thang điểm nguy cơ giảm tiểu cầu..... | 46 |
| Bảng 3.8. Khả năng dự đoán tại các mức điểm..... | 47 |



DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ, ĐỒ THỊ

| | |
|--|----|
| Hình 1.1. Hướng dẫn điều trị giảm tiểu cầu miễn dịch của ASH | 13 |
| Hình 2.1. Thiết kế xây dựng và thẩm định mô hình dự đoán nguy cơ giảm tiểu cầu .. | 25 |
| Hình 2.2. Lưu đồ thu thập dữ liệu..... | 25 |
| Hình 2.3. Quy trình nghiên cứu | 26 |
| Hình 2.4. Thang likert 5 mức độ..... | 28 |
| Hình 3.1. Sơ đồ lựa chọn mẫu nghiên cứu | 33 |
| Hình 3.2. Biểu đồ phân bố thời gian tiềm tàng từ khi sử dụng linezolid đến khi xuất hiện biến cố giảm tiểu cầu | 37 |
| Hình 3.3. Kết quả phân tích gộp AUROC..... | 43 |
| Hình 3.4. Đường cong ROC | 43 |
| Hình 3.5. Kết quả phân tích gộp calibration intercept | 44 |
| Hình 3.6. Kết quả phân tích gộp calibration slope | 44 |
| Hình 3.7. Biểu đồ độ chính xác | 45 |
| Hình 3.8. Đường biểu diễn khả năng dự đoán tại các mức điểm..... | 48 |
| Hình 3.9. Biểu đồ phân bố điểm nguy cơ giảm tiểu cầu | 49 |

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong bối cảnh các chương trình phát triển kháng sinh chậm lại cùng với sự gia tăng nhanh chóng của các vi sinh vật kháng thuốc, đặc biệt là các vi khuẩn đa kháng, nhóm kháng sinh dự trữ hay kháng sinh lựa chọn cuối cùng đóng vai trò vô cùng quan trọng và phải được sử dụng một cách “tiết kiệm”. Linezolid là kháng sinh trong nhóm này và là một trong số ít các kháng sinh có phổ tác dụng trên các vi khuẩn Gram dương kháng thuốc (*Staphylococcus aureus* kháng methicillin - MRSA, *Enterococci* kháng vancomycin - VRE) [144]. Ngoài phổ tác dụng, linezolid còn có nhiều ưu điểm khác bao gồm cơ chế tác dụng khác biệt, ít kháng chéo với các kháng sinh khác; thuận lợi khi chuyển từ đường tiêm sang đường uống do sinh khả dụng xấp xỉ 100%, có khả năng thâm nhập tốt vào các mô; không phải hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận và hiện tại cũng không đòi hỏi nhiều các giám sát nồng độ thuốc trong máu. Những ưu điểm này càng góp phần nhấn mạnh vai trò quan trọng của linezolid trong điều trị nhiễm khuẩn Gram dương đa kháng [78], [89].

Bên cạnh ưu điểm, linezolid cũng có những hạn chế, trong đó phải kể đến các biến cố bất lợi liên quan đến thuốc, đặc biệt là biến cố giảm tiểu cầu. Tần suất ghi nhận giảm tiểu cầu tương đối cao, dao động từ 7,5 – 64,7% trong các nghiên cứu [25], [56], [83], [98], [100], trong đó giảm tiểu cầu mức độ nghiêm trọng thường chiếm khoảng 22,5 – 42% tổng số bệnh nhân có giảm tiểu cầu [8], [9], [25], [82]. Một số trường hợp nghiêm trọng có thể dẫn đến việc ngừng thuốc, kéo dài thời gian nằm viện, truyền tiểu cầu, xuất huyết và thậm chí gây tử vong [42], [50]. Biến cố giảm tiểu cầu làm hạn chế việc sử dụng linezolid và nhiều khi đòi hỏi phải có các biện pháp phát hiện và can thiệp kịp thời.

Với mục tiêu tối ưu hóa việc sử dụng linezolid, nhiều chương trình quản lý kháng sinh (AMS) đã được đề xuất và triển khai trên thế giới [36], [49], [110], [130]. Bên cạnh việc nâng cao hiệu quả điều trị, AMS còn có vai trò trong cải thiện vấn đề an toàn thuốc bằng cách giảm thiểu các biến cố bất lợi liên quan đến kháng sinh. AMS có vai trò trong việc giám sát điều tra các biến cố bất lợi, xem xét và phân tích dữ liệu thích hợp để tìm ra giải pháp [13]. Đối với biến cố giảm tiểu cầu do linezolid, một số biện pháp được đề xuất là giám sát nồng độ thuốc trong máu và xây dựng mô hình dự đoán nguy cơ giảm tiểu cầu [22]. Trong đó, mô hình dự đoán nguy cơ là một công cụ hữu ích, với mục đích phát hiện sớm những quần thể bệnh nhân có nguy cơ cao xuất hiện biến cố giảm tiểu cầu, từ đó có biện pháp quản lý, theo dõi, giám sát phù hợp để phát hiện và can thiệp kịp thời. Trên thế giới đã có một số mô hình dự đoán về nguy cơ giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid được công bố, tuy nhiên ở Việt Nam, các nghiên cứu về xây dựng mô hình dự đoán này vẫn còn rất hạn chế [90], [107], [127].

Tại Việt Nam, các chương trình và nghiên cứu về quản lý kháng sinh linezolid đã được triển khai tại nhiều bệnh viện, trong đó có Bệnh viện Bạch Mai – một bệnh viện đa khoa hạng đặc biệt tuyến cuối, Bệnh viện Thanh Nhàn – một bệnh viện đa khoa hạng I tuyến thành phố và Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương – một bệnh viện chuyên khoa tuyến cuối chuyên ngành truyền nhiễm ở khu vực phía Bắc. Các chương trình này không chỉ tập trung vào mục tiêu quản lý sử dụng kháng sinh mà còn cho phép tích lũy những bộ dữ liệu tương đối đầy đủ về đặc điểm bệnh nhân, đặc điểm sử dụng thuốc và các biến cố bất lợi trong quá trình sử dụng linezolid [5], [6], [7], [8], [9]. Với bộ dữ liệu đa trung tâm, cỡ mẫu đủ lớn và có tính đại diện là cơ sở tạo điều kiện thuận lợi cho việc nghiên cứu và xây dựng mô hình dự đoán nguy cơ giảm tiêu cầu liên quan đến linezolid tại Việt Nam.

Dựa trên những nền tảng đã nêu trên, với mong muốn xây dựng một mô hình dự đoán nguy cơ giảm tiêu cầu liên quan đến linezolid phù hợp và hữu ích trong quản lý nguy cơ và giảm thiểu biến cố giảm tiêu cầu khi sử dụng linezolid trong điều trị nhiễm trùng tại Việt Nam, chúng tôi tiến hành nghiên cứu **“Phát triển mô hình dự đoán nguy cơ giảm tiêu cầu liên quan đến linezolid từ dữ liệu Dược lâm sàng trong quản lý kháng sinh tại một số bệnh viện”** với hai mục tiêu:

1. Xây dựng mô hình dự đoán nguy cơ giảm tiêu cầu liên quan đến linezolid dựa trên dữ liệu Dược lâm sàng tại một số bệnh viện.
2. Thẩm định mô hình và xây dựng thang điểm đánh giá nguy cơ giảm tiêu cầu liên quan đến linezolid.

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Kết luận

Qua phân tích dữ liệu của 776 bệnh nhân sử dụng linezolid tại Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện Thanh Nhàn và Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Nghiên cứu đã xây dựng được mô hình dự đoán nguy cơ giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid từ quần thể nghiên cứu.

- Đa số bệnh nhân sử dụng linezolid nằm ở các khoa thuộc khối hồi sức, với tình trạng nhiễm khuẩn và bệnh mắc kèm tương đối phức tạp. Bệnh nhân có tuổi cao (trung vị 62 tuổi), chức năng thận suy giảm (trung vị 48,5 ml/phút), sử dụng đồng thời nhiều thuốc (kháng sinh, thuốc chống đông máu).

- Mô hình dự đoán nguy cơ giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid bao gồm 8 yếu tố: (1) thời gian sử dụng linezolid ≥ 14 ngày, (2) sử dụng heparin, (3) shock nhiễm khuẩn, (4) xơ gan, (5) lọc máu liên tục, (6) độ thanh thải creatinin, (7) tuổi, (8) số lượng tiểu cầu ban đầu.

2. Mô hình dự đoán nguy cơ giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid được thẩm định thông qua phương pháp thẩm định nội-ngoại chéo. Kết quả thẩm định cho thấy mô hình có khả năng phân biệt tốt và đáng tin cậy khi áp dụng trên các cụm khác nhau, nhưng có sự không đồng nhất đáng kể về độ chính xác. Điều này gợi ý, mặc dù mô hình tổng quát hoạt động tốt, nhưng có thể cần điều chỉnh cụ thể cho từng cụm để đảm bảo hiệu suất và tính nhất quán cao hơn trong thực tế. Thang điểm dự đoán được phát triển từ mô hình có thể giúp nhân viên y tế dễ sử dụng, từ đó hỗ trợ phát hiện sớm nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid để có biện pháp quản lý phù hợp.

Kiến nghị

Với những kết quả thu được, nhóm nghiên cứu xin được đề xuất một số nội dung như sau:

1. Tìm hiểu nguyên nhân hiệu năng của mô hình không đồng nhất giữa các cụm để có thể cập nhật mô hình một cách hiệu quả.

2. Phân tích đường cong quyết định (decision curve analysis) để đánh giá tính ứng dụng trên lâm sàng của mô hình.

3. Tiến hành thẩm định ngoại trên quần thể bệnh nhân mới.

4. Tiếp tục cập nhật mô hình để giảm thiểu tính không đồng nhất và cải thiện tính khái quát hóa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Bệnh viện Bạch Mai (2022), "Hướng dẫn sử dụng kháng sinh linezolid trong chương trình quản lý kháng sinh tại bệnh viện".
2. Bệnh viện Bạch Mai (2021), "Quy trình giám sát nồng độ thuốc trong máu và hiệu chỉnh liều vancomycin ở bệnh nhân người lớn".
3. Bộ Y tế (2022), *Dược thư Quốc Gia Việt Nam*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội, pp. 856-859.
4. Bộ Y tế (2020), "Quyết định số 5631/QĐ-BYT ban hành ngày 31/12/2020 về việc ban hành tài liệu “Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện”".
5. Bùi Thị Ngọc Thực (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*, 12(6), pp. 201-208.
6. Đặng Thị Lan Anh (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.
7. 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.
8. Nguyễn Hà Nhi (2023), 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, Trường Đại học Dược Hà Nội.
9. Trịnh Thị Thu Thủy (2023), Giám sát phản ứng có hại liên quan đến linezolid thông qua chương trình quản lý kháng sinh tại Bệnh viện Thanh Nhàn, Khóa luận tốt nghiệp dược sĩ, Trường Đại học Dược Hà Nội.

TIẾNG ANH

10. Alba Ana Carolina, Agoritsas Thomas, et al. (2017), "Discrimination and Calibration of Clinical Prediction Models: Users' Guides to the Medical Literature", *JAMA*, 318(14), pp. 1377-1384.
11. Baddour L. M., Wilson W. R., et al. (2015), "Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association", *Circulation*, 132(15), pp. 1435-86.
12. Barrasa H., Soraluca 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.
13. Bauer K. A., Kullar R., et al. (2019), "Antibiotics and adverse events: the role of antimicrobial stewardship programs in 'doing no harm'", *Curr Opin Infect Dis*, 32(6), pp. 553-558.
14. Bedet A., Razazi K., et al. (2018), "Mechanisms of Thrombocytopenia During Septic Shock: A Multiplex Cluster Analysis of Endogenous Sepsis Mediators", *Shock*, 49(6), pp. 641-648.
15. 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 Adults", *Clinical Infectious Diseases*, 61(6), pp. e26-e46.
16. Bernstein W. B., Trotta R. F., et al. (2003), "Mechanisms for linezolid-induced anemia and thrombocytopenia", *Ann Pharmacother*, 37(4), pp. 517-20.
 17. Bi L. Q., Zhou J., et al. (2013), "Efficacy of linezolid on gram-positive bacterial infection in elderly patients and the risk factors associated with thrombocytopenia", *Pak J Med Sci*, 29(3), pp. 837-42.
 18. 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.
 19. Cai M Li T, Duan Z, Mou D, Liang L (2018), "Risk factors of linezolid-related thrombocytopenia in patients with liver cirrhosis", *Chin J Infect Chemother* 18(2), pp. 156–162.
 20. Cattaneo D., Fusi M., et al. (2021), "Supra-therapeutic Linezolid Trough Concentrations in Elderly Patients: A Call for Action?", *Clin Pharmacokinet*, 60(5), pp. 603-609.
 21. Cattaneo D., Gervasoni C., et al. (2016), "Therapeutic drug management of linezolid: a missed opportunity for clinicians?", *Int J Antimicrob Agents*, 48(6), pp. 728-731.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Charlson M., Szatrowski T. P., et al. (1994), "Validation of a combined comorbidity index", *J Clin Epidemiol*, 47(11), pp. 1245-51.
 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.
 27. Chowdhury M. Z. I., Turin T. C. (2020), "Variable selection strategies and its importance in clinical prediction modelling", *Fam Med Community Health*, 8(1), pp. e000262.
 28. Clyde Merlise., Çetinkaya-Rundel Mine., et al. (2022), *An Introduction to Bayesian Thinking*, pp. 168-193.
 29. Cockcroft D. W., Gault M. H. (1976), "Prediction of creatinine clearance from serum creatinine", *Nephron*, 16(1), pp. 31-41.
 30. Collins G. S., Dhiman P., et al. (2024), "Evaluation of clinical prediction models (part 1): from development to external validation", *Bmj*, 384, pp. e074819.
 31. Collins G. S., Moons K. G. M., et al. (2024), "TRIPOD+AI statement: updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods", *Bmj*, 385, pp. e078378.
 32. 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.

33. 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.
34. Datapharm Ltd, "Electronic medicines compendium", Retrieved 20/03/2024, from <https://www.medicines.org.uk/emc>.
35. Debray T. P., Moons K. G., et al. (2013), "A framework for developing, implementing, and evaluating clinical prediction models in an individual participant data meta-analysis", *Stat Med*, 32(18), pp. 3158-80.
36. 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.
37. Diamond D. L., Jacobs J. M., et al. (2007), "Proteomic profiling of human liver biopsies: hepatitis C virus-induced fibrosis and mitochondrial dysfunction", *Hepatology*, 46(3), pp. 649-57.
38. Donald M Arnold MD, MScAdam Cuker, MD, MS, (01/05/2024), "Drug-induced immune thrombocytopenia", Retrieved 27/05/2024, from <https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-immune-thrombocytopenia>.
39. Dong H. Y., Xie J., et al. (2014), "Therapeutic drug monitoring and receiver operating characteristic curve prediction may reduce the development of linezolid-associated thrombocytopenia in critically ill patients", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 33(6), pp. 1029-35.
40. Doron S., Davidson L. E. (2011), "Antimicrobial stewardship", *Mayo Clin Proc*, 86(11), pp. 1113-23.
41. Dryden M. S. (2011), "Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment", *J Antimicrob Chemother*, 66 Suppl 4, pp. iv7-iv15.
42. 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.
43. Ebeling F., Helminen P., et al. (2009), "Appearance of ring sideroblasts in bone marrow during linezolid therapy", *Scand J Infect Dis*, 41(6-7), pp. 480-2.
44. Ensor J Riley RD, Jowett S, et al.; on behalf of the PIT-STOP collaborative group. (2016), "Prediction of risk of recurrence of venous thromboembolism following treatment for a first unprovoked venous thromboembolism: systematic review, prognostic model and clinical decision rule, and economic evaluation", *Chapter 4, Development and validation of a prognostic model and clinical decision rule*, NIHR Journals Library, Southampton (UK), pp.
45. Fang J., Chen C., et al. (2020), "Does the conventional dosage of linezolid necessitate therapeutic drug monitoring?-Experience from a prospective observational study", *Ann Transl Med*, 8(7), pp. 493.
46. Frago Tiago M., Bertoli Wesley, et al. (2018), "Bayesian Model Averaging: A Systematic Review and Conceptual Classification", 86(1), pp. 1-28.
47. Fujii S. (2022), "[Antimicrobial Stewardship Initiatives and Studies by the Hospital Pharmacist: Study of Linezolid-associated Thrombocytopenia]", *Yakugaku Zasshi*, 142(12), pp. 1307-1312.
48. 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.
49. 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.
50. Giunio-Zorkin N Brown G (2019), "Real-life frequency of new onset thrombocytopenia during linezolid treatment", *Can J Hosp Pharm* 72(2), pp. 133–138.
 51. Giustozzi M., Ehrlinder H., et al. (2021), "Coagulopathy and sepsis: Pathophysiology, clinical manifestations and treatment", *Blood Rev*, 50, pp. 100864.
 52. Gonzalez-Del Castillo J., Candel F. J., et al. (2017), "Predictive score of haematological toxicity in patients treated with linezolid", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 36(8), pp. 1511-1517.
 53. Greenwood Village (CO): IBM Corporation, "Micromedex Solutions", Retrieved 20/03/2024, from www.micromedexsolutions.com.
 54. Habibzadeh F., Habibzadeh P., et al. (2016), "On determining the most appropriate test cut-off value: the case of tests with continuous results", *Biochem Med (Zagreb)*, 26(3), pp. 297-307.
 55. Han X., Wang J., et al. (2022), "Risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in adult inpatients", *Int J Clin Pharm*, 44(2), pp. 330-338.
 56. 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.
 57. Harrison E., & Pius, R., *R for Health Data Science*. 2020, Chapman & Hall/CRC: New York. p. 194.
 58. Hashemian S. M. R., Farhadi T., et al. (2018), "Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care", *Drug Des Devel Ther*, 12, pp. 1759-1767.
 59. Hasson F., Keeney S., et al. (2000), "Research guidelines for the Delphi survey technique", *J Adv Nurs*, 32(4), pp. 1008-15.
 60. 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.
 61. Hsu Y. C., Chen S. Y., et al. (2022), "Renal replacement therapy and concurrent fluconazole therapy increase linezolid-related thrombocytopenia among adult patients", *Sci Rep*, 12(1), pp. 9894.
 62. Ichie T., Suzuki D., et al. (2015), "The association between risk factors and time of onset for thrombocytopenia in Japanese patients receiving linezolid therapy: a retrospective analysis", *J Clin Pharm Ther*, 40(3), pp. 279-84.
 63. Ikuta S., Tanimura K., et al. (2011), "Chronic liver disease increases the risk of linezolid-related thrombocytopenia in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected patients after digestive surgery", *J Infect Chemother*, 17(3), pp. 388-91.
 64. Inoue Y., Takekuma Y., et al. (2023), "Use of Japanese big data from electronic medical records to investigate risk factors and identify their high-risk combinations for linezolid-induced thrombocytopenia", *Eur J Clin Pharmacol*, 79(3), pp. 415-425.
 65. Institute N.C. (2017), "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0", pp.

66. Ishida S Maeda K, Nishio C, Nakai Y (2013), "Risk factors of linezolid-associated thrombocytopenia", *Jap J Chemother* 61(1), pp. 1–4.
67. Itani K. M., Dryden M. S., et al. (2010), "Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections proven to be caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*", *Am J Surg*, 199(6), pp. 804-16.
68. Jinna S Khandhar PB. (04/07/2023), "Thrombocytopenia", Retrieved 02/06/2024, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542208/>.
69. John P. Greer MD (2019), *Wintröbe's clinical hematology*, Wolters Kluwer, pp. 4062-4088.
70. 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.
71. 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.
72. Kato H., Hamada Y., et al. (2015), "Bicytopenia, especially thrombocytopenia in hemodialysis and non-hemodialysis patients treated with linezolid therapy", *J Infect Chemother*, 21(10), pp. 707-12.
73. Kawasuji H., Tsuji Y., et al. (2021), "Proposal of initial and maintenance dosing regimens with linezolid for renal impairment patients", *BMC Pharmacol Toxicol*, 22(1), pp. 13.
74. Kaya Kilic E., Bulut C., et al. (2019), "Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia and negative effect of carbapenem combination", *J Infect Dev Ctries*, 13(10), pp. 886-891.
75. Kim H. S., Lee E., et al. (2019), "Linezolid-induced thrombocytopenia increases mortality risk in intensive care unit patients, a 10 year retrospective study", *J Clin Pharm Ther*, 44(1), pp. 84-90.
76. Kotsaki A., Tziolos N., et al. (2023), "Oral minocycline plus rifampicin versus oral linezolid for complicated skin and skin structure infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: The AIDA open label, randomized, controlled Phase 4 trial", *EClinicalMedicine*, 56, pp. 101790.
77. Lau C., Marriott D., et al. (2023), "Linezolid Monitoring to Minimize Toxicity (LIMMIT1): A multicentre retrospective review of patients receiving linezolid therapy and the impact of therapeutic drug monitoring", *Int J Antimicrob Agents*, 61(5), pp. 106783.
78. Laurence L. Brunton Björn C. Knollmann *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw-Hill Education, pp. 1058.
79. Leisman D. E., Harhay M. O., et al. (2020), "Development and Reporting of Prediction Models: Guidance for Authors From Editors of Respiratory, Sleep, and Critical Care Journals", *Crit Care Med*, 48(5), pp. 623-633.
80. 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.
81. Liao R., Dong Y., et al. (2023), "A standard dose of linezolid puts patients with hepatic impairment at risk of overexposure", *Eur J Clin Pharmacol*, 79(1), pp. 149-157.

82. 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.
83. Lin Y. H., Wu V. C., et al. (2006), "High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia among patients with renal insufficiency", *Int J Antimicrob Agents*, 28(4), pp. 345-51.
84. Liu Catherine, Bayer Arnold, et al. (2011), "Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections in Adults and Children", *Clinical Infectious Diseases*, 52(3), pp. e18-e55.
85. Liu Y., Wang J., et al. (2023), "Nomogram prediction model called "ADPLCP" for predicting linezolid-associated thrombocytopenia in elderly individuals", *J Intensive Med*, 3(3), pp. 268-274.
86. Liu YX Liu TT, Wei G, Yan P, Fang XQ, Xie LX (2021), "Analysis of risk factors and establishment of risk prediction model for linezolid-associated thrombocytopenia", *Med J Chin People's Lib Army*, 46(8), pp. 777-782.
87. Livermore D. M. (2003), "Linezolid in vitro: mechanism and antibacterial spectrum", *J Antimicrob Chemother*, 51 Suppl 2, pp. ii9-16.
88. Luque S Muñoz-Bermudez R, Echeverría-Esnal D, Sorli L., Campillo N Martínez-Casanova J, González-Colominas E., et al. (2019), "Linezolid dosing in patients with liver cirrhosis: standard dosing risk toxicity", *Ther Drug Monit*, 41(6), pp. 732-739.
89. 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.
90. Maray I., Rodriguez-Ferreras A., et al. (2022), "Linezolid induced thrombocytopenia in critically ill patients: Risk factors and development of a machine learning-based prediction model", *J Infect Chemother*, 28(9), pp. 1249-1254.
91. Merlise A Clyde (05/12/2023), "Using the Bayesian Adaptive Sampling (BAS) Package for Bayesian Model Averaging and Variable Selection," Retrieved 11/05/2024, from <https://cran.r-project.org/web/packages/BAS/vignettes/BAS-vignette.html>.
92. Metlay J. P., Waterer G. W., et al. (2019), "Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America", *Am J Respir Crit Care Med*, 200(7), pp. e45-e67.
93. Moons K. G., Royston P., et al. (2009), "Prognosis and prognostic research: what, why, and how?", *Bmj*, 338, pp. b375.
94. Morata L., De la Calle C., et al. (2016), "Risk factors associated with high linezolid trough plasma concentrations", *Expert Opin Pharmacother*, 17(9), pp. 1183-7.
95. Natsumoto B., Yokota K., et al. (2014), "Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia in adult patients", *Infection*, 42(6), pp. 1007-12.
96. Neunert C., Lim W., et al. (2011), "The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia", *Blood*, 117(16), pp. 4190-207.

97. Nicolas D Nicolas S, Hodgens A, et al. (16/05/2023), "Heparin-Induced Thrombocytopenia", Retrieved 25/05/2024, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482330/>.
98. Niwa T., Suzuki A., et al. (2009), "Retrospective cohort chart review study of factors associated with the development of thrombocytopenia in adult Japanese patients who received intravenous linezolid therapy", *Clin Ther*, 31(10), pp. 2126-33.
99. Niwa T., Watanabe T., et al. (2014), "Reduction of linezolid-associated thrombocytopenia by the dose adjustment based on the risk factors such as basal platelet count and body weight", *Diagn Microbiol Infect Dis*, 79(1), pp. 93-7.
100. 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.
101. Onita T., Ishihara N., et al. (2022), "Pharmacokinetic and pharmacodynamic simulation for the quantitative risk assessment of linezolid-associated thrombocytopenia", *J Clin Pharm Ther*, 47(12), pp. 2041-2048.
102. Pea F., Cojutti P. G., et al. (2017), "A 10-Year Experience of Therapeutic Drug Monitoring (TDM) of Linezolid in a Hospital-wide Population of Patients Receiving Conventional Dosing: Is there Enough Evidence for Suggesting TDM in the Majority of Patients?", *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 121(4), pp. 303-308.
103. Peck-Radosavljevic M. (2017), "Thrombocytopenia in chronic liver disease", *Liver Int*, 37(6), pp. 778-793.
104. Peju E., Fouque G., et al. (2023), "Clinical significance of thrombocytopenia in patients with septic shock: An observational retrospective study", *J Crit Care*, 76, pp. 154293.
105. Pfizer, "ZYVOX- linezolid injection, solution; ZYVOX- linezolid granule, for suspension; ZYVOX- linezolid tablet, film coated ", Retrieved 10/05/2024, from <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=649>.
106. Prokocimer P., De Anda C., et al. (2013), "Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial", *Jama*, 309(6), pp. 559-69.
107. Qin Y Chen Z, Gao S, Shen Y, Ye Y (2022), "Development and validation of a risk prediction model for linezolid-induced thrombocytopenia in elderly patients", *Eur J Hosp Pharm: Sci Pract*, pp.
108. 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.
109. Rabon A. D., Fisher J. P., et al. (2018), "Incidence and Risk Factors for Development of Thrombocytopenia in Patients Treated With Linezolid for 7 Days or Greater", *Ann Pharmacother*, 52(11), pp. 1162-1164.
110. 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.
111. Rao G. G., Konicki R., et al. (2020), "Therapeutic Drug Monitoring Can Improve Linezolid Dosing Regimens in Current Clinical Practice: A Review of Linezolid Pharmacokinetics and Pharmacodynamics", *Ther Drug Monit*, 42(1), pp. 83-92.
112. Rayens Mary Kay, Hahn Ellen J. (2000), "Building Consensus Using the Policy Delphi Method", 1(4), pp. 308-315.

113. Riley R. D., Archer L., et al. (2024), "Evaluation of clinical prediction models (part 2): how to undertake an external validation study", *Bmj*, 384, pp. e074820.
114. Royston P., Moons K. G., et al. (2009), "Prognosis and prognostic research: Developing a prognostic model", *Bmj*, 338, pp. b604.
115. Rubinstein E., Cammarata S., et al. (2001), "Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study", *Clin Infect Dis*, 32(3), pp. 402-12.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. Sasaki T., Takane H., et al. (2011), "Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of linezolid and a hematologic side effect, thrombocytopenia, in Japanese patients", *Antimicrob Agents Chemother*, 55(5), pp. 1867-73.
120. Sato Y., Iguchi M., et al. (2020), "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*, 82(3), pp. 407-414.
121. Sauerbrei W., Perperoglou A., et al. (2020), "State of the art in selection of variables and functional forms in multivariable analysis-outstanding issues", *Diagn Progn Res*, 4, pp. 3.
122. Shrestha J Zahra F, Cannady, Jr P. (20/06/2023), "Antimicrobial Stewardship", Retrieved 30/05/2024, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572068/>.
123. Souza E., Crass R. L., et al. (2020), "Accumulation of Major Linezolid Metabolites in Patients with Renal Impairment", *Antimicrob Agents Chemother*, 64(5), pp.
124. Stevens Dennis L., Bisno Alan L., et al. (2014), "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. e10-e52.
125. Sullivan L. M., Massaro J. M., et al. (2004), "Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions", *Stat Med*, 23(10), pp. 1631-60.
126. 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.
127. Takahashi S., Tsuji Y., et al. (2021), "Classification Tree Analysis Based On Machine Learning for Predicting Linezolid-Induced Thrombocytopenia", *J Pharm Sci*, 110(5), pp. 2295-2300.

128. Takahashi Y., Takesue Y., et al. (2011), "Risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy", *J Infect Chemother*, 17(3), pp. 382-7.
129. Tanaka R., Suzuki Y., et al. (2021), "A retrospective test for a possible relationship between linezolid-induced thrombocytopenia and hyponatraemia", *J Clin Pharm Ther*, 46(2), pp. 343-351.
130. Thirot 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.
131. Thirot H., Fage D., et al. (2024), "Towards a better detection of patients at-risk of linezolid toxicity in clinical practice: a prospective study in three Belgian hospital centers", *Front Pharmacol*, 15, pp. 1310309.
132. Tinelli M., Gervasoni C., et al. (2017), "Is it time to revise linezolid dose in elderly patients?", *Eur J Clin Pharmacol*, 73(10), pp. 1335-1336.
133. Trevethan R. (2017), "Sensitivity, Specificity, and Predictive Values: Foundations, Plabilities, and Pitfalls in Research and Practice", *Front Public Health*, 5, pp. 307.
134. Unal I. (2017), "Defining an Optimal Cut-Point Value in ROC Analysis: An Alternative Approach", *Comput Math Methods Med*, 2017, pp. 3762651.
135. Van Calster B., McLernon D. J., et al. (2019), "Calibration: the Achilles heel of predictive analytics", *BMC Med*, 17(1), pp. 230.
136. Vinh D. C., Rubinstein E. (2009), "Linezolid: a review of safety and tolerability", *J Infect*, 59 Suppl 1, pp. S59-74.
137. Wang T. L., Guo D. H., et al. (2016), "Thrombocytopenia in Patients Receiving Prolonged Linezolid May be Caused by Oxidative Stress", *Clin Drug Investig*, 36(1), pp. 67-75.
138. WHO (2003), "WHO Toxicity Grading Scale for Determining The Severity of Adverse Events", pp. 6-7.
139. Wu VC Wang YT, Wang CY, Tsai IJ, Wu KD, Hwang JJ, Hsueh, PR (2006), "High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia and anemia among patients with end-stage renal disease", *Clin Infect Dis* 42(1), pp. 66–72.
140. Wynalda M. A., Hauer M. J., et al. (2000), "Oxidation of the novel oxazolidinone antibiotic linezolid in human liver microsomes", *Drug Metab Dispos*, 28(9), pp. 1014-7.
141. Wynants Laure, van Smeden Maarten, et al. (2019), "Three myths about risk thresholds for prediction models", *BMC Medicine*, 17(1), pp. 192.
142. Xu J., Lu J., et al. (2023), "Establishment and validation of a risk prediction model incorporating concentrations of linezolid and its metabolite PNU142300 for linezolid-induced thrombocytopenia", *J Antimicrob Chemother*, 78(8), pp. 1974-1981.
143. Yang S., Guo W., et al. (2023), "Prevalence and risk factors for severe linezolid-associated thrombocytopenia in pediatric patients: An analysis of a public database", *Medicine (Baltimore)*, 102(24), pp. e34059.
144. Zahedi Bialvaei A., Rahbar M., et al. (2017), "Linezolid: a promising option in the treatment of Gram-positives", *J Antimicrob Chemother*, 72(2), pp. 354-364.
145. Zanichelli V., Sharland M., et al. *The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book and prevention of antimicrobial resistance*, Bull World Health

- Organ. 2023 Apr 1;101(4):290-6. doi: 10.2471/BLT.22.288614. Epub 2023 Feb 10., pp.
146. Zhang L., Yan Y., et al. (2023), "Effect of Platelet Parameters on Linezolid-Related Thrombocytopenia in Hospitalized Patients", *Infect Drug Resist*, 16, pp. 6145-6154.
 147. Zhang S. H., Zhu Z. Y., et al. (2020), "Population Pharmacokinetics and Dosage Optimization of Linezolid in Patients with Liver Dysfunction", *Antimicrob Agents Chemother*, 64(6), pp.
 148. 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.
 149. Zhao Xian, Peng Qin, et al. (2024), "Prediction of risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia based on neural network model", *Frontiers in Pharmacology*, 15, pp.

