

CÁC BIẾN CỐ BẤT LỢI VỀ HUYẾT HỌC KHI SỬ DỤNG LINEZOLID Ở TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN NHỊ TRUNG ƯƠNG

Trần Nhật Minh^{1*}, Phạm Thu Hà¹, Phan Quốc Anh²,
Đỗ Thị Phương Thủy², Nguyễn Thị Hồng Hà^{1,2}

¹Bệnh viện Nhi Trung ương

²Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả tỷ lệ xuất hiện biến cố bất lợi về huyết học khi sử dụng linezolid tại Bệnh viện Nhi Trung ương và các yếu tố liên quan.

Đối tượng, phương pháp: Hồi cứu mô tả. 163 bệnh nhân dưới 18 tuổi có sử dụng linezolid tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 6/2022 đến tháng 12/2022 được lựa chọn. Các yếu tố liên quan đến biến cố bất lợi được lựa chọn phân tích gồm đặc điểm bệnh nhân và đặc điểm sử dụng thuốc.

Kết quả: Tỷ lệ xuất hiện các biến cố thiếu máu, giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu hạt lần lượt là 6,5%, 12,1% và 6,0%. Thời gian khởi phát các biến cố từ 6-10 ngày sau khi bắt đầu dùng thuốc. Thời gian sử dụng linezolid (OR 1,073; p 0,023) và dùng kèm heparin (OR 8,684; p 0,005) có liên quan đến biến cố giảm tiểu cầu. Thời gian sử dụng linezolid (OR 1,092; 0,023) và số lượng bạch cầu hạt nền (OR 0,742; p 0,005) có liên quan đến biến cố giảm bạch cầu hạt.

Kết luận: Bệnh nhân nhi sử dụng linezolid có nguy cơ gặp phải các biến cố bất lợi trên huyết học.

Từ khóa: linezolid, giảm tiểu cầu, thiếu máu, giảm bạch cầu hạt.

HEMATOLOGICAL ADVERSE EVENTS ASSOCIATED WITH LINEZOLID USE IN CHILDREN AT VIETNAM NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

Tran Nhat Minh^{1*}, Pham Thu Ha¹, Phan Quoc Anh²,
Do Thi Phuong Thuy², Nguyen Thi Hong Ha^{1,2}

¹Vietnam National Children's Hospital

²University of Medicine and Pharmacy, Vietnam National University, Hanoi

Objectives: Describe the prevalence of linezolid-associated hematological adverse events at Vietnam National Children's Hospital (VNCH) and their associated factors.

Methods: Retrospective. 163 under-18-year-old patients who used linezolid at VNCH from 06/2022 to 12/2022 were included. The association between hematological adverse events and patient and drug use factors was assessed.

Results: The prevalences of linezolid-related anemia, thrombocytopenia and neutropenia were 6.5%, 12.1% and 6.0% respectively. The onset time for the adverse events was 6 to 10 days after linezolid initiation. Linezolid length of use (OR 1.073; p 0.023) and concomitant use of heparin (OR 8.684; p 0.005) were independently associated with linezolid-related thrombocytopenia. Linezolid length of use (OR 1.092; 0.023) and baseline neutrophil count (OR 0.742; p 0.005) were significantly associated with linezolid-related neutropenia.

Nhận bài: 13-01-2025; Phản biện: 10-02-2025; Chấp nhận: 20-02-2025

Người chịu trách nhiệm: Trần Nhật Minh

Email: nhatminh@nch.gov.vn

Địa chỉ: Bệnh viện Nhi Trung ương

Conclusion: Children who receive linezolid are at risk of linezolid-related hematological adverse events.

Keywords: linezolid, thrombocytopenia, anemia, neutropenia

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Năm 2002, linezolid được FDA phê duyệt điều trị trên bệnh nhân nhi nhiễm trùng da mô mềm, viêm phổi cộng đồng và bệnh viện, nhiễm *Enterococcus faecium* kháng vancomycin, và một số chỉ định khác.[1] Ưu điểm của linezolid so với vancomycin gồm hiệu quả lâm sàng và hiệu quả vi sinh cao trên *S.aureus* kháng methicilin (methicilin-resistant *S.aureus* - MRSA), khả năng thấm vào mô tốt hơn và không có yêu cầu giám sát điều trị quá chặt chẽ.[2] Tuy nhiên, linezolid có một số độc tính nghiêm trọng trên huyết học và tủy xương, bao gồm gây thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.[3] Trên trẻ em, nhiều tổng kết cho thấy các độc tính trên tủy xương, biểu hiện bằng các bất thường trên huyết học, xuất hiện với tỷ lệ dao động lớn từ 0,1 đến 9%.[4, 5] Tại Việt Nam, các nghiên cứu về tác dụng không mong muốn của linezolid trên huyết học còn hạn chế và chủ yếu ở người lớn, trong khi linezolid đang ngày càng được sử dụng nhiều hơn do sự gia tăng các trường hợp thất bại khi điều trị MRSA bằng vancomycin trên trẻ em trên trẻ em, nhưng báo cáo phản ứng có hại của linezolid trên huyết học chưa được ghi nhận.[6] Điều đó cho thấy, các biến cố bất lợi trên huyết học của linezolid trên trẻ em có thể đã không được phát hiện và xử trí kịp thời. Từ những lý do trên, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu mô tả tỷ lệ xuất hiện biến cố bất lợi về huyết học khi sử dụng linezolid tại Bệnh viện Nhi Trung ương và các yếu tố liên quan đến các biến cố bất lợi về huyết học khi sử dụng linezolid trên trẻ em.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên bệnh nhân 1 ngày tuổi đến 18 tuổi điều trị nội trú có sử dụng linezolid từ 01/06/2022 đến 31/12/2022 tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Các bệnh nhân có các chẩn đoán suy tủy xương, nhiễm CMV, EBV, HIV bị loại khỏi nghiên cứu. Các bệnh nhân có

chỉ số hemoglobin (HGB), số lượng tiểu cầu (PLT), số lượng bạch cầu hạt trung tính (NEUT) dưới ngưỡng bình thường trước khi sử dụng linezolid sẽ không được lựa chọn để đánh giá biến cố bất lợi huyết học tương ứng. Khoảng tham chiếu của số lượng tiểu cầu là 140 – 440 G/L, khoảng tham chiếu của số lượng bạch cầu và nồng độ hemoglobin (HGB) được xác định theo lứa tuổi và giới tính.[7]

2.2 Phương pháp nghiên cứu

2.2.1 Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu. Danh sách bệnh nhân sử dụng linezolid tại Bệnh viện Nhi Trung ương trong giai đoạn 01/06/2022 – 31/12/2022 được trích xuất từ phần mềm quản lý bệnh viện. Các thông tin về đặc điểm chung của bệnh nhân (tuổi, giới, cân nặng, creatinin huyết thanh), xét nghiệm huyết học [HGB, số lượng bạch cầu hạt trung tính (NEUT), số lượng tiểu cầu (PLT)], đặc điểm về sử dụng linezolid (chỉ định, liều dùng, thời gian dùng), các thuốc dùng kèm gây độc tính trên huyết học đã được ghi nhận trong tờ thông tin sản phẩm, các biến cố bất lợi huyết học và biện pháp xử trí (nếu có) được thu thập vào bệnh án nghiên cứu.

Các chỉ tiêu nghiên cứu về biến cố trên huyết học của linezolid được xác định gồm tỷ lệ xuất hiện biến cố bất lợi trên huyết học (giảm tiểu cầu, thiếu máu, giảm bạch cầu hạt). Biến cố bất lợi giảm tiểu cầu, thiếu máu và giảm bạch cầu hạt được định nghĩa là bệnh nhân có kết quả PLT < 140 G/L, HGB < 9,0 g/dL, và NEUT < 1,5 G/L sau khi bắt đầu sử dụng linezolid. Tỷ lệ các biến cố phân loại theo mức độ nặng theo thang điểm CTCAE cũng được mô tả[8].

Với biến cố thiếu máu, mức độ 1: HGB < ngưỡng bình thường dưới – 10,0 g/dL; mức độ 2: HGB 8,0 - < 10 g/dL; mức độ 3: HGB < 8,0 và có chỉ định truyền máu; mức độ 4: biến chứng nguy hiểm tính mạng; mức độ 5: tử vong. Với biến cố giảm tiểu cầu: mức độ 1: PLT < ngưỡng bình

thường dưới – 75 G/L; mức độ 2: PLT 50 - <75 G/L; mức độ 3: PLT 25 - <50 G/L; mức độ 4: PLT < 25 G/L. Với biến cố giảm bạch cầu hạt: mức độ 1: NEUT < ngưỡng bình thường dưới – 1,5 G/L; mức độ 2: NEUT 1,0 - <1,5 G/L; mức độ 3: NEUT 0,5 - <1,0 G/L; mức độ 4: NEUT <0,5 G/L.

Quy kết nhân quả của biến cố bất lợi theo thang điểm WHO [9], thời gian khởi phát trung bình so với thời gian sử dụng thuốc, tỷ lệ bệnh nhân phải dùng các biện pháp để xử trí các biến cố bất lợi cũng được mô tả. Chỉ tiêu nghiên cứu thứ hai là các yếu tố liên quan đến các biến cố bất lợi về huyết học khi sử dụng linezolid ở bệnh nhân nhi. Các yếu tố về đặc điểm nhân chủng học, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đặc điểm sử dụng linezolid được đưa vào phân tích.

2.2.2 Xử lý dữ liệu

Số liệu được thu thập, quản lý trên Microsoft Excel và xử lý thống kê bằng phần mềm R. Các biến liên tục có phân phối chuẩn được mô tả dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (trung bình $\pm$ SD). Các biến liên tục có phân phối

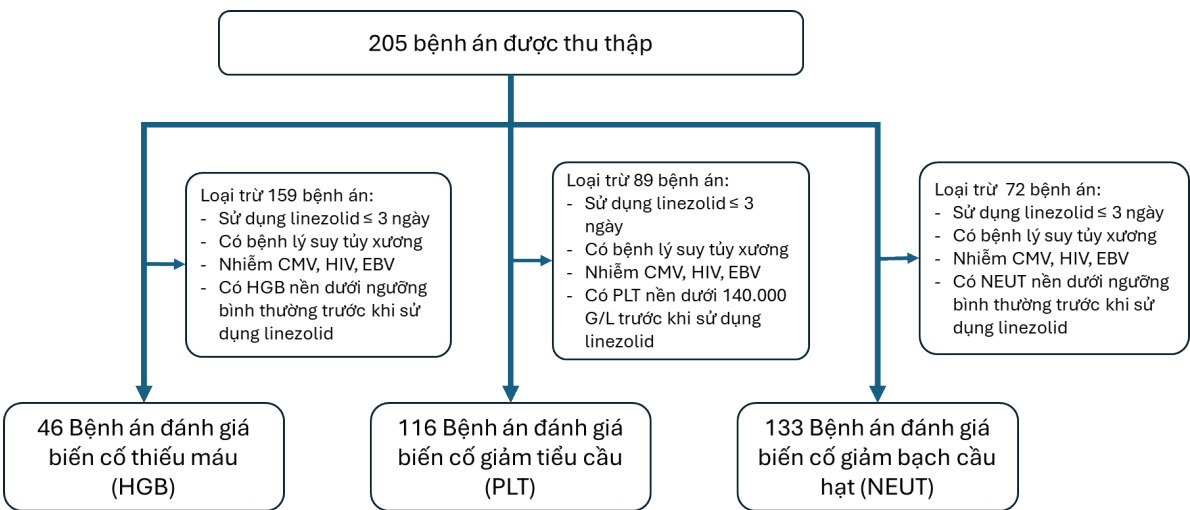
không chuẩn được mô tả dưới dạng trung vị (tứ phân vị). Các biến phân hạng được mô tả dưới dạng số lượng và tỷ lệ phần trăm. Các nhóm xuất hiện biến cố bất lợi và không xuất hiện biến cố bất lợi được so sánh bằng phương pháp Kiểm định t không bắt cặp, Chi bình phương, và Mann-Whitney cho biến phi tham số. Các yếu tố liên quan đến các biến cố bất lợi về huyết học khi sử dụng linezolid được xác định bằng phương pháp hồi quy logistic. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

Đề tài đã được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Bệnh viện Nhi Trung ương phê duyệt.

III. KẾT QUẢ

Đặc điểm chung của bệnh nhân

Lần lượt 46, 116 và 133 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ được đưa vào nghiên cứu để đánh giá sự xuất hiện các biến cố thiếu máu, giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu hạt (Hình 1). Đặc điểm bệnh nhân được trình bày ở bảng 1.



Hình 1. Sơ đồ lựa chọn và thu thập bệnh nhân

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Tiêu chí	Nhóm HGB (N=46)	Nhóm PLT (N=116)	Nhóm NEUT (N=133)
Tuổi (tháng)	27,5 (8 - 114,5)	25 (9 - 100,5)	27 (8,5 - 104)
Giới nam	31 (67,4%)	69 (59,5%)	79 (59,4%)
Cân nặng (kg)	12,5 (6,08 - 34,25)	10,75 (7,5 - 25,75)	11 (7,35 - 25,5)
Creatinin huyết thanh nền (mcmol/L)	31,1 (18,25 - 58,38)	27,2 (17,85 - 46,43)	30,95 (18 - 61)
Liều dùng (mg/kg/ngày)	30 (30 - 30)	30 (30 - 30)	30 (29,6 - 30)
Thời gian sử dụng trung bình (ngày)	13 (7,25 - 17,75)	14 (8,25 - 20)	15 (9 - 22,5)
Thuốc dùng kèm gây độc tính trên huyết học			
0	25 (54,3%)	71 (61,2%)	80 (60,2%)
1	16 (34,8%)	37 (31,9%)	43 (32,3%)
2	2 (4,3%)	7 (6,0%)	7 (5,3%)
3	3 (6,5%)	1 (0,9%)	3 (2,3%)
HGB nền (g/dL)	11,95 (11,30 - 12,88)	-	-
PLT nền (G/L)	-	365 (255,5 - 517,5)	-
NEUT nền (G/L)	-	-	9,2 (5,5 - 13,5)

Ghi chú: các giá trị biểu thị dưới dạng trung vị (khoảng tứ phân vị) hoặc trung vị (giá trị nhỏ nhất, giá trị nhỏ nhất) hoặc số lượng (%).

Đặc điểm biến cố bất lợi trên huyết học của linezolid

Đặc điểm về biến cố bất lợi trên huyết học của linezolid được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. Đặc điểm biến cố bất lợi trên huyết học của linezolid

Tiêu chí	Nhóm HGB (N=46)	Nhóm PLT (N=116)	Nhóm NEUT (N=133)
Số lượng bệnh nhân xuất hiện biến cố bất lợi	3	14	8
Tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện biến cố bất lợi (%; KTC 95%)	6,5% (0,0% - 13,7%)	12,1% (6,1% - 18,0%)	6,0% (2,0% - 10,1%)
Thời gian khởi phát biến cố bất lợi (ngày), median (IQR)	10 (9 - 11)	6 (1 - 12)	9,5 (7 - 21)
Tỷ lệ phải dùng thuốc vì biến cố bất lợi	0	1 (7,1%)	1 (12,5%)
Tỷ lệ phải dùng biện pháp hỗ trợ để điều trị các biến cố bất lợi	Truyền hồng cầu: 1 (33,3%)	Truyền tiểu cầu: 3 (21,4%)	0
Quy kết nhân quả theo thang WHO			
Có thể	3 (100%)	12 (85,7%)	7 (87,5%)
Có khả năng	0	2 (14,3%)	1 (12,5%)

Ghi chú: median: trung vị, IQR: khoảng tứ phân vị, CI 95%: khoảng tin cậy 95%.

Mức độ nghiêm trọng của các biến cố bất lợi trên huyết học của linezolid được trình bày ở bảng 3.

Bảng 3. Mức độ nghiêm trọng của biến cố bất lợi trên huyết học của linezolid

Biến cố	Kết quả, n (%)			
	Mức độ 1	Mức độ 2	Mức độ 3	Mức độ 4
Thiếu máu	0	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0
Giảm tiểu cầu	10 (71,4%)	2 (14,3%)	0	2 (14,3%)
Giảm bạch cầu hạt	0	2 (25,0%)	4 (50,0%)	2 (25,0%)

Các yếu tố liên quan đến biến cố bất lợi trên huyết học của linezolid

Biến cố bất lợi giảm tiểu cầu: Kết quả được thể hiện ở bảng 4. Yếu tố thời gian sử dụng linezolid và dùng kèm heparin có ảnh hưởng độc lập có ý nghĩa thống kê tới biến cố giảm tiểu cầu.

Bảng 4. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến biến cố giảm tiểu cầu

Các tiêu chí phân tích yếu tố liên quan	Nhóm không có biến cố giảm tiểu cầu (N=102)	Nhóm có biến cố giảm tiểu cầu (N=14)	OR hiệu chỉnh (KTC 95%)	p
Creatinin huyết thanh nền (mcmol/L)	27 (18 - 40)	40,1 (15,75 - 167,75)	1,002 (1,000 - 1,004)	0,123
PLT nền (G/L)	380 (280 - 593)	276,5 (182,75 - 360,75)	0,996 (0,992 - 1,001)	0,089
Thời gian sử dụng linezolid (ngày)	14 (8 - 20)	16,5 (10,75 - 33,75)	1,073 (1,010 - 1,140)	0,023
Dùng kèm heparin, n (%)	8 (7,8%)	6 (42,9%)	8,684 (1,943 - 38,813)	0,005

Ghi chú: các giá trị biểu thị dưới dạng trung vị (khoảng tứ phân vị)

Với biến cố bất lợi thiếu máu, do số lượng các ca có biến cố ít do đó không đủ để tiến hành phân tích các yếu tố liên quan đến biến cố bất lợi thiếu máu.

Biến cố bất lợi giảm bạch cầu hạt: Kết quả phân tích đa biến với hai yếu tố chỉ số NEUT nền và thời gian sử dụng linezolid được thể hiện ở bảng 5. Cả hai yếu tố đều liên quan độc lập đến biến cố giảm bạch cầu hạt.

Bảng 5. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến biến cố giảm bạch cầu hạt

Các tiêu chí phân tích yếu tố liên quan	Nhóm không có biến cố giảm bạch cầu hạt (N=125)	Nhóm có biến cố giảm bạch cầu hạt (N=8)	OR hiệu chỉnh (KTC 95%)	p
NEUT nền (G/L)	9,67 (5,735 - 13,885)	3,58 (2,778 - 9,333)	0,742 (0,567 - 0,972)	0,03
Thời gian sử dụng linezolid (ngày)	14 (8,5 - 21,0)	16,5 (10,75 - 33,75)	1,092 (1,025 - 1,164)	0,007
Thời gian sử dụng linezolid (ngày)	14 (8 - 20)	16,5 (10,75 - 33,75)	1,073 (1,010 - 1,140)	0,023
Dùng kèm heparin, n (%)	8 (7,8%)	6 (42,9%)	8,684 (1,943 - 38,813)	0,005

Ghi chú: các giá trị được biểu thị dưới dạng trung vị (khoảng tứ phân vị)

IV. BÀN LUẬN

Tỷ lệ xuất hiện các biến cố bất lợi trên huyết học trên bệnh nhân nhi sử dụng linezolid trong nghiên cứu dao động từ 6-12%, trong đó cao nhất là biến cố giảm tiểu cầu. Tỷ lệ này cao hơn so với tỷ lệ 4-9% được báo cáo trong tổng quan hệ thống và phân tích gộp của Kato và cộng sự, và cao hơn nhiều so với tỷ lệ 0,16 – 0,68% trong tổng quan hệ thống của Yi Shi và cộng sự.[4, 5] Điều này có thể được lý giải do sự khác biệt lớn về tỷ lệ xuất hiện các biến cố bất lợi trên huyết học trong các nghiên cứu khác nhau ở các quần thể bệnh nhân nhi, và sự khác biệt về tiêu chuẩn xác định các biến cố bất lợi. Số lượng bệnh nhân có xuất hiện phản ứng bất lợi trong nghiên cứu cũng lớn hơn số lượng báo cáo phản ứng có hại của thuốc liên quan đến linezolid tại Bệnh viện Nhi Trung ương, điều này cho thấy có thể các phản ứng bất lợi về huyết học của linezolid có thể đang chưa được chú ý, phát hiện và xử trí kịp thời.

Thời gian khởi phát các biến cố bất lợi trên huyết học của linezolid cũng là một vấn đề cần lưu ý trong thực hành lâm sàng. Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi, thời gian khởi phát các biến cố có trung vị từ 6 – 10 ngày và đa số xuất hiện trong vòng 2 tuần kể từ khi dùng linezolid. Trong khi đó, thời gian sử dụng linezolid được khuyến cáo tối thiểu 2 tuần, và có thể kéo dài trên 4 tuần trong những trường hợp nhiễm khuẩn huyết có biến chứng hoặc viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, theo hướng dẫn điều trị MRSA trên thế giới.[10] Để đảm bảo đủ thời gian điều trị, bệnh nhân phải đối mặt với nguy cơ xuất hiện các biến cố bất lợi nói trên. Do đó, việc hạn chế tác dụng không mong muốn trên huyết học đồng thời đảm bảo hiệu quả điều trị của thuốc cần được xem xét kỹ lưỡng. Các bệnh nhân cần được theo dõi từ sớm và cẩn thận để phát hiện và xử trí các biến cố bất lợi kịp thời.

Kết quả phân tích đơn biến về các yếu tố ảnh hưởng đến biến cố giảm tiểu cầu cho thấy chỉ số PLT nền ($p=0,013$) và dùng kèm heparin ($p<0,001$) là các yếu tố khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm không có và có biến cố giảm tiểu cầu. Dựa trên kết quả phân tích đơn

biến và y văn, bốn yếu tố được đưa vào phân tích đa biến bao gồm: PLT nền, creatinin huyết thanh nền, thời gian sử dụng linezolid và dùng kèm heparin. Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan đến biến cố bất lợi giảm bạch cầu hạt của linezolid cho thấy chỉ số NEUT nền ($p=0,012$) và thời gian sử dụng linezolid ($p<0,01$) là các yếu tố khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm không có và có biến cố giảm bạch cầu hạt và được đưa vào phân tích đa biến.

Trong những yếu tố liên quan tới các biến cố bất lợi trên huyết học của linezolid, thời gian sử dụng linezolid là một trong những yếu tố quan trọng. Kết quả nghiên cứu cho thấy các bệnh nhân gặp biến cố giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu hạt có thời gian sử dụng linezolid dài hơn các bệnh nhân không dùng (OR lần lượt 1,074 và 1,092), tương đồng với nghiên cứu của Jones và cộng sự.[11] Do đó, các bác sĩ nên lưu ý về liệu trình của linezolid khi chỉ định và chỉ nên sử dụng với thời gian ngắn nhất có thể để giảm nguy cơ xuất hiện các biến cố bất lợi trên huyết học. Kết quả này càng làm nổi bật vai trò của hoạt động quản lý sử dụng kháng sinh tại bệnh viện nhằm tránh sử dụng kháng sinh dài ngày không cần thiết. Một trong các hoạt động hiệu quả được thực hiện tại Bệnh viện Nhi Trung ương là phê duyệt trước khi sử dụng. Linezolid sẽ được các chuyên gia phê duyệt trước khi sử dụng và lặp lại sau mỗi bảy ngày, sau khi đánh giá đầy đủ diễn biến lâm sàng của người bệnh. Dựa trên kết quả nghiên cứu, các chuyên gia nên lưu ý đánh giá sự xuất hiện của các biến cố bất lợi khi phê duyệt linezolid.

Các yếu tố liên quan khác bao gồm sử dụng đồng thời với heparin đối với biến cố giảm tiểu cầu, và chỉ số bạch cầu hạt nền đối với biến cố giảm bạch cầu hạt. Tác dụng không mong muốn của heparin gây giảm tiểu cầu đã được nghiên cứu rộng rãi, và các bệnh nhân có giảm tiểu cầu trong mẫu nghiên cứu có liên quan đến việc sử dụng đồng thời hai thuốc gây giảm tiểu cầu là linezolid và heparin. Điểm khác biệt của nghiên cứu của chúng tôi so với nghiên cứu của Jones là chỉ số tiểu cầu nền không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm có và không có biến cố giảm tiểu cầu trong phân tích đa biến, nguyên

nhân có thể do cỡ mẫu nhỏ.¹¹ Cần thêm các nghiên cứu có cỡ mẫu lớn hơn để khẳng định mối liên hệ giữa tiểu cầu nền và biến cố giảm tiểu cầu.

Nghiên cứu của chúng tôi có một số hạn chế. Trong nghiên cứu, các bệnh nhân có chỉ số huyết học nền thấp hơn ngưỡng bình thường không được lựa chọn để đánh giá, do đó tỷ lệ xuất hiện các biến cố bất lợi trên huyết học trên nhóm bệnh nhân này chưa được xác định. Mối liên quan giữa chỉ số huyết học nền bất thường và các biến cố bất lợi ở các bệnh nhân dùng linezolid chưa được đánh giá.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ gặp biến cố bất lợi trên huyết học ở trẻ em sử dụng linezolid tại Bệnh viện Nhi Trung ương dao động ở 6% với biến cố thiếu máu, giảm bạch cầu hạt, và 12% với biến cố giảm tiểu cầu, đa số khởi phát sau 6-10 ngày sau khi bắt đầu dùng thuốc. Thời gian sử dụng linezolid dài và dùng kèm heparin có mối liên quan độc lập tới biến cố giảm tiểu cầu. Các bệnh nhân có chỉ số bạch cầu hạt nền thấp và thời gian sử dụng linezolid dài có khả năng xuất hiện biến cố giảm bạch cầu hạt cao hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **FDA.** Zyvox Approval Dates and History: Drugs@FDA; 2024 [Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021131>].
2. **Kato H, Hagihara M, Asai N et al.** Meta-analysis of vancomycin versus linezolid in pneumonia with proven methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Glob Antimicrob Resist* 2021;24:98-105. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.12.009>
3. **Pfizer.** Tờ thông tin sản phẩm Zyvox. 2024.
4. **Kato H, Hagihara M, Asai N et al.** A systematic review and meta-analysis of myelosuppression in pediatric patients treated with linezolid for Gram-positive bacterial infections. *J Infect Chemother* 2021;27(8):1143-1150. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.03.003>
5. **Shi Y, Wu HL, Wu YH et al.** Safety and clinical efficacy of linezolid in children: a systematic review and meta-analysis. *World J Pediatr* 2023;19(2):129-138. <https://doi.org/10.1007/s12519-022-00650-1>
6. **Khoa Dược.** Báo cáo Sử dụng thuốc. Hà Nội: Bệnh viện Nhi Trung ương; 2022.
7. **Huệ NT, Thảo NTP, Hằng BT.** Sổ tay khoảng tham chiếu. Hà Nội: Bệnh viện Nhi Trung ương; 2023.
8. **National Cancer Institute.** Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0.2017.
9. **Centre Uppsala Monitoring.** The use of the World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) system for standardised case causality assessment 2006 [Available from: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/pharmacovigilance/whocausality-assessment.pdf>].
10. **Brown NM, Goodman AL, Horner C et al.** Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): updated guidelines from the UK. *JAC-Antimicrobial Resistance* 2021;3(1):dlaa114. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlaa114>
11. **Jones SJ, Nichols KR, DeYoung HL et al.** Linezolid-Associated Thrombocytopenia in Children With Renal Impairment. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015;4(3):272-275. <https://doi.org/10.1093/jpids/piu035>