Các yếu tố nguy cơ giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid được lựa chọn từ ba tiêu chí: (1) Đã được ghi nhận trong y văn; (2) Ý kiến lâm sàng đồng thuận là có khả năng liên quan đến nguy cơ giảm tiểu cầu do linezolid; (3) Có khả năng thu thập, đo lường hoặc đánh giá từ dữ liệu hồi cứu tại bệnh viện.

# I. TỔNG QUAN VỀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ GIẢM TIỂU CẦU LIÊN QUAN ĐẾN LINEZOLID

Đối với tiêu chí (1), nhóm nghiên cứu đã tiến hành rà soát y văn, tổng quan tài liệu từ các bài báo đã công bố trên thế giới, từ đó xây dựng được một bảng tổng hợp các yếu tố nguy cơ giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid.

Chiến lược tìm kiếm: Chúng tôi tiến hành tìm kiếm trên PubMed với câu lệnh:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Bước | Câu hỏi | Kết quả |
| #1 | (((("Linezolid"[Mesh]) OR (Linezolid)) OR (zyvox)) OR (U 100766)) OR (PNU 100766) | 8308 |
| #2 | (((("Thrombocytopenia"[Mesh]) OR (Thrombocytopenia)) OR (thrombopenia)) OR (thrombocytopenic)) OR ((("Blood Platelets"[Mesh]) OR (thrombocyte)) OR (platelet)) | 385858 |
| #3 | #1 AND #2 | 344 |

Kết quả tìm kiếm trên PubMed tính đến 29/02/2024 cho ra 344 nghiên cứu, sau khi loại trừ cuối cùng thu được **49** bài báo. Chi tiết được trình bày ở bảng 1.

**Bảng 1: Tổng hợp các yếu tố nguy cơ giảm tiểu cầu liên quan đến linezolid**

| **STT** | **Nghiên cứu** | **Địa điểm** | **Thiết kế NC** | **Thời gian theo dõi** | **Cỡ mẫu** | **Nam (%)** | **Tuổi (năm)** | **LZD (ĐD, LD)** | **Thời gian SD LZD** | **Tiêu chuẩn lựa chọn** | **Tiêu chuẩn loại trừ** | **Định nghĩa giảm TC** | **Tỷ lệ gặp biến cố (%)** | **Yếu tố nguy cơ OR (95% CI); p** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1 | Bi 2013 (1) | Trung Quốc | Hồi cứu, đơn trung tâm | 01/2008-10/2010 | 50 | 72.0 | 81.4 | IV 600mg/12h | 13.0 | - SD LZD là KS đầu tay  - Không SD các thuốc ảnh hưởng đến chức năng TC | Không | PLT < 100 G/L và giảm ≥ 25% so với PLT ban đầu | 48.0 | PLT < 200 G/L 0.244 (0.068-0.874); 0.030 |
| 2 | Cai 2018 (2) | Trung Quốc | Hồi cứu, đơn trung tâm | 01/2013-05/2017 | 52 | 71.2 | 57.8 | IV/PO | 8.3 | - BN xơ gan - SD ít nhất 1 liều LZD (600 mg/12h) |  | PLT ≤ 50 G/L và giảm ≥ 25% so với PLT ban đầu | 51.9 | * Thời gian SD LZD ≥ 7 ngày:  9.478 (1.349-66.587); 0.024 * PLT ≤ 110 G/L:  6.989 (1.192-40.971); 0.031 * LD ≥ 17 mg/kg/ngày:  0.062 (0.010-0.383); 0.003 |
| 3 | Cazavet 2020 (3) | Pháp | Hồi cứu, đơn trung tâm | 2010-2014 | 72 | 76.4 | 62 | IV 600mg/12h | 9.0 | - SD LZD > 3 ngày - Thời gian sống sót ước tính > 7 ngày - Điểm SAPS II > 20 - Nhiễm MRSA nhạy với LZD | - Dị ứng LZD - Tuổi < 18 - PNCT&CCB | PLT < 100 G/L | 13.8 | * PLT < 108 G/L:  117.5510 (67-206); < 0.0001 * C min > 4 mg/L:  3.0123 (1.5-6.2); 0.0029 |
| 4 | Chen 2012 (4) | Trung Quốc | Hồi cứu, đơn trung tâm | 01/02-30/11/2010 | 254 | 66.5 | 59 | IV/PO 600mg/12h | 9.4 | Tất cả BN nội trú | - Tuổi < 18 - BLHH  - Đang hóa trị - Viêm tụy nặng - U nguyên bào gan - SLE - Không có XN PLT trước/sau khi dùng LZD - PLT bất thường (< 100 hoặc > 400 G/L) | PLT < 100 G/L hoặc giảm ≥ 25% so với PLT ban đầu | 27.2; 50.0 | * Thời gian SD LZD ≥ 10 ngày:  1.77 (1.02-3.09); 0.04 * PLT ≤ 181 G/L:  3.93 (2.24-6.90); 0.001 * LD ≥ 18.75 mg/kg:  2.70 (1.54-4.74); 0.005 |
| 5 | Choi 2019 (5) | Hàn Quốc | Hồi cứu, đơn trung tâm | 01/2005-06/2016 | 264 | 58.3 | 63.4 | IV không rõ liều | 13.3 | - SD ≥ 3 liều LZD IV mỗi 12 giờ  - Tuổi ≥ 19 | - PLT < 100 - Truyền TC trong vòng 1 tuần trước khi SD LZD | PLT < 100 G/L | 29.2 | * Thời gian SD LZD ≥ 7 ngày 7-13 ngày:  ORadj 7.25 (1.92-27.38); <0.01 14-20 ngày:  ORadj 19.51 (4.76-79.95); <0.01  ≥ 21 ngày:  ORadj 28.80 (6.48-127.92);<0.01 * PLT < 150 G/L:  ORadj 5.08 (2.06-12.55); < 0.001 * PLT 100-149 G/L có liên quan với giảm TC khởi phát sớm:  ORadj 5.07 (1.46-17.58); 0.011 * Clcr ban đầu < 30ml/ph:  ORadj 4.19 (1.59-11.06); 0.004 * Aspirin liều thấp (≤ 160 mg/ngày): ORadj 5.07 (1.46-17.58); 0.013 |
| 6 | Crass 2019 (6) | Mỹ | Hồi cứu, đơn trung tâm | 01/2007-08/2018 | 341 | 58.4 | 54 | IV/PO không rõ liều | NA | Tuổi ≥ 18 | - SD LZD < 10 ngày - WBC ban đầu < 5 G/L - Bil TP ban đầu > 5 lần GHT - PLT ban đầu < 75 G/L - HGB ban đầu < 68 (nam) hoặc 60 (nữ) - Thiếu thông tin  - Không có PLT sau ngày 10 | PLT < 112.5 G/L hoặc giảm ≥ 25% so với PLT ban đầu | 27.0 | * PLT < 150:  aHR 2.17 (1.40-3.38); 0.0006 * Clcr < 60 ml/ph:  aHR 2.37 (1.52-3.68); 0.0001 * Bil TP > 1.2 mg/dL:  2.44 (1.54-3.88); 0.0002 |
| 7 | Dai 2021 (7) | Trung Quốc | Hồi cứu, đơn trung tâm | 04/2012-04/2017 | 145 | 72.4 | 66.1 | IV/PO không rõ liều | 12.0 | BN có TDM LZD | - Tuổi < 18 - SD LZD < 10 ngày - BLHH  - SLE - Đang hóa trị - Xuất huyết | PLT < 125 G/L hoặc giảm ≥ 25% so với PLT ban đầu | 35.9 | * PLT < 200 G/L 6.817 (2.870-16.193); < 0.0001 * eGFR < 90 ml/ph/1.73 m2 2.744 (1.117-6.734); 0.028 * Cmin > 8 mg/L (yếu tố dự đoán) 3.047 (1.232-7.539); 0.016 |
| 8 | Dong 2014 (8) | Trung Quốc | Hồi cứu, đơn trung tâm | 04/2008-08/2013 | 70 | 74.3 | 58.6 | IV không rõ liều | 11.3 | Có ít nhất 2 triệu chứng: - Sốt (> 38 độ) hoặc hạ thân nhiệt (≤ 35.5 độ) - Nhịp thở > 20 lần/phút - Nhịp tim > 120 lần/phút - WBC > 10 hoặc < 4 G/L, %NEUT > 75% - Cần thở máy - HA tâm thu < 90 mmHg - PaO2 < 8kPa khí phòng hoặc PaCO2 > 6.3kPa | - Tuổi < 12 - PNCT - Không có PLT ban đầu - Có ít hơn 3 XN PLT - Không TDM LZD | PLT < 100 G/L và giảm ≥ 25% so với PLT ban đầu | 44.3 | * PLT < 120 0.989 (0.977-1.000); 0.049 * Cmin > 7.7 mg/L 1.545 (1.203-1.983); 0.001 * Cân nặng < 63.5 0.906 (0.839-0.978); 0.011 * Điểm APACHE II > 18.5 1.130 (1.003-1.273); 0.044 |
| 9 | Fujii 2014 (9) | Nhật Bản | Hồi cứu, đơn trung tâm | 01/2011-12/2011 | 91 | 78.0 | 68 | IV 600mg/12h | 8.2 | SD LZD IV | - SD LZD < 3 ngày - Tuổi < 18 - Suy thận giai đoạn cuối hoặc lọc máu  - DIC  - Cần truyền TC | Giảm ≥ 30% so với PLT ban đầu | 40.7 | Thời gian SD LZD ≥ 7.5 ngày 3.14 (1.31-7.51); 0.017 |
| 10 | Giunio-Zorkin and Brown 2019 (10) | Canada | Hồi cứu, đơn trung tâm | 01/2013-08/2017 | 102 | 62.3 | 50 | IV/PO | 13.8 | SD LZD ≥ 5 ngày | - PLT ban đầu < 100 G/L - Rối loạn huyết học gây giảm tiểu cầu - Hóa trị trong vòng 2 tuần trước khi dùng LZD - DIC - Nồng độ fibrinogen thấp - Xuất huyết không do giảm TC - Truyền hồng cầu hoặc TC | PLT < 100 G/L hoặc giảm ≥ 50% so với PLT ban đầu | 17.6 |  |
| 11 | González-Del 2017 (11) | Tây Ban Nha | Hồi cứu, đơn trung tâm | 2015 | 549 | 55.2 | 73.3 | IV/PO không rõ liều | NA | SD LZD ≥ 5 ngày | - BN nhập khoa ICU - Tử vong trong 7 ngày đầu điều trị | Giảm ≥ 25% so với PLT ban đầu | 30.1 | * PLT < 90 G/L 7.635(3.672-15.878); < 0.001 * Clcr < 50 ml/phút 2.132 (1.401-3.243); < 0.001 * Bệnh lý mạch não 1.862 (1.068-3.247); 0.028 |
| 12 | Han 2022 (12) | Trung Quốc | Hồi cứu, đơn trung tâm | 2015-2020 | 320 | 69.1 | 60.7 | IV 600mg/12h | 7.4 | - Tuổi ≥18 - SD LZD ≥ 1 ngày | - BLHH, ức chế tủy xương - Đang hóa trị - Mắc COVID-19 hoặc bệnh khác do virus | PLT < 100 G/L và/hoặc giảm ≥ 25% so với PLT ban đầu | 22.8, 42.5 | * Thời gian SD LZD Tiêu chí 1 7-13d: 3.463 (1.796-6.676); < 0.001 ≥ 14d: 2.508 (1.047-6.006); 0.039 Tiêu chí 2 7-13d: 3.767 (2.213-6.413); < 0.001 ≥ 14d: 2.615 (1.132-3.213); 0.015 * PLT ban đầu thấp 0.992 (0.988-0.995); < 0.001 (tiêu chí 1-PLT < 100) * Sốc 2.091 (1.127-3.880); 0.019 (tiêu chí 1) 1.907 (1.132-3.213); 0.015 (tiêu chí 2) |
| 13 | Hanai 2016 (13) | Nhật Bản | Hồi cứu, đơn trung tâm | 01/2004-12/2014 | 221 | 76.5 | 64.6 | IV | 14.4 | - Tuổi ≥ 18 - SD LZD IV ≥ 7 ngày | - DIC - Xuất huyết | Giảm ≥ 30% so với PLT ban đầu | 48.4 | * Thời gian SD LZD > 14.7 ngày 1.14 (1.01-1.07); < 0.001 * Clcr < 52.2 ml/ph 0.94 (0.92-0.95); < 0.001 * Lọc máu 3.32(1.14-9.67); 0.011 |
| 14 | Hirano 2014 (14) | Nhật Bản | Hồi cứu, đơn trung tâm | 01/2010-08/2012 | 75 | 72.0 | 64.9 | IV/PO 600mg/12h | 12.5 | BN SD LZD IV/PO | - Truyền TC - PLT < 100 G/L - Tuổi < 18 | PLT < 100 G/L và giảm ≥ 30% so với PLT ban đầu | 38.6 | * Thời gian SD LZD ≥ 14 ngày  13.3 (3.2-55.6); < 0.01 * Clcr thấp 0.98 (0.96-0.99); 0.037 |
| 15 | Hsu 2022 (15) | Trung Quốc | Hồi cứu, đơn trung tâm | 01/2019-12/2019 | 98 | 50.0 | 69 | IV/PO | 13.9 | - Tuổi ≥ 18 - SD LZD ≥ 5 ngày | - PLT ban đầu < 100 G/L - Truyền TC trong vòng 10 ngày trước khi dùng LZD - Không theo dõi PLT  - Hóa trị liệu/xạ trị - Có BLHH | PLT < 100 G/L hoặc giảm ≥ 25% so với PLT ban đầu | 53.1 | * Fluconazol  3.474 (1.230-9.810); 0.0187 * Liệu pháp thay thế thận  4.773 (1.390-16.389); 0.0130 |
| 16 | Ichie 2015 (16) | Nhật Bản | Hồi cứu, đơn trung tâm | 01/2008-03/2013 | 47 | 70.2 | 64 | IV 600mg/12h | 13.9 | Tuổi ≥ 18 | - PLT ≤ 100 G/L - Hóa trị liệu trong 14 ngày - BLHH - DIC - SD LZD < 2 ngày - Lọc máu | PLT < 100 G/L hoặc giảm ≥ 30% so với PLT ban đầu | 53.2 | * Thời gian SD LZD > 7 ngày 1.278 (1.068-1.529); 0.007 * WBC > 12 G/L  10.399 (1.667-64.882); 0.012 |
| 17 | Ikuta 2011 (17) | Nhật Bản | Hồi cứu, đơn trung tâm | 12/2006-03/2009 | 43 | 72.1 | 66 | IV/PO (600mg/12h) | 13.4 | SD LZD để điều trị nhiễm MRSA sau phẫu thuật | - BN đang chạy thận nhân tạo  - Thuốc dùng kèm gây giảm TC | Giảm ≥ 30% so với PLT ban đầu | 48.8 | Bệnh gan mạn tính p = 0.0467 |
| 18 | Ishida 2013 (18) | Nhật Bản | Hồi cứu, đơn trung tâm | 11/2007-04/2012 | 81 | 58.0 | 69.1 | IV 600mg/12h | 16.0 |  | - SD LZD < 3 ngày - Tuổi < 18 - Không có CTM - PLT ban đầu < 100 G/L | PLT < 100 G/L hoặc giảm ≥ 30% so với PLT ban đầu | 60.5 | * Thời gian SD LZD ≥ 14 ngày  6.33 (1.99-20.2); 0.005 * Albumin <2.5 g/dL  3.53 (1.10-11.4); 0.05 |
| 19 | Kawasuji 2021 (19) | Nhật Bản | Hồi cứu, đơn trung tâm | 04/2013-12/2019 | 118 | 64.4 | 71 | IV/PO | 20.0 | - Tuổi ≥ 13 - Có ít nhất một Cmin tại thời điểm 72h sau khi dùng LZD hoặc sau khi chỉnh liều | - Liệu pháp thay thế thận - SD LZD để điều trị lao hoặc nhiễm mycobacteria không lao | PLT < 112.5 G/L hoặc giảm ≥ 25% so với PLT ban đầu | 40.7 | * PLT ban đầu thấp  0.993 (0.989–0.997); 0.0002 * CLCR ≤ 60 mL/phút  2.90 (1.13–7.44); 0.027 |
| 20 | Kaya 2019 (20) | Thổ Nhĩ Kỳ | Hồi cứu, đơn trung tâm | 07/2007-12/2017 | 371 | 53.4 | 63.6 | IV/PO 600mg/12h | 12.8 |  | - Tuổi < 15 - SD LZD < 5 ngày - BLHH hoặc giảm TC do thuốc | PLT < 100 G/L và giảm ≥ 25% so với PLT ban đầu | 29.9 | * PLT ≤ 200 G/L LR 2.81 (2.74-8.77); < 0.001 * SD carbapenem LR 1.93 (1.17-3.19); 0.009 * Giới tính nam 1.912 (1.203-3.201); 0.007 |
| 21 | Kim 2019 (21) | Hàn Quốc | Hồi cứu, đơn trung tâm | 01/2005-12/2015 | 60 | 75.0 | 69.8 | IV/PO | 11.5 | - BN ICU SD LZD ≥ 3 ngày - Tuổi ≥ 18  - Không giảm TC nặng (PLT ≤ 50) trước khi dùng LZD |  | PLT < 150 G/L hoặc giảm ≥ 50% so với PLT ban đầu | 48.3 | * Creatinin ban đầu ≥ 1.5 mg/dL 1.673 (1.046-2.675); 0.003 * Mắc bệnh ác tính 8.667 (1.986-37.831); 0.004 |
| 22 | Lima 2020 (22) | Brazil | Hồi cứu, đơn trung tâm | 2015-2017 | 66 | 56.1 | 62 | IV (600mg/12h) | 10.0 | Tuổi > 18 | - HIV (+) - BN tử vong trong quá trình điều trị - PLT ≤ 100 G/L | PLT < 100 G/L và giảm ≥ 20% so với PLT ban đầu | 18.2 | * PLT ≤ 200 G/L  ORadj 5.66 (1.15-27.9); 0.045 * Creatinin ban đầu > 1.5 mg/dL (132.65 umol/L) 4.57 (1.26-16.5); 0.035 * Clcr < 60 ml/ph  9.41 (1.09-80.54); 0.043 |
| 23 | Lin 2006 (23) | Trung Quốc | Hồi cứu, đơn trung tâm | 11/2002-12/2004 | 62 | 64.5 | 56.9 | IV/PO (600mg/12h) | 16.9 | - Có bệnh phẩm đờm/ dịch mủ để nhuộm Gram - Có bệnh phẩm máu, nước tiểu, mủ vết thương hoặc dịch hậu môn để cấy VK - Dự tính sống sót 7 ngày sau khi bắt đầu điều trị | - Rối loạn đông máu gần đây - Bệnh gan hoặc Bil TP > 5 GHT - Lọc máu trước/ trong quá trình điều trị - WBC < 0.5 G/L | PLT < 100 G/L hoặc giảm ≥ 25% so với PLT ban đầu | 43.5 |  |
| 24 | Liu 2021 (24) | Trung Quốc | Hồi cứu, đơn trung tâm | 01/2010-12/2020 | 796 | 67.8 | 64 | IV/PO (600mg/12h) | NA | Tuổi > 18 | - PLT ban đầu < 100 G/L - SD thuốc dùng kèm gây giảm TC - Không có XN CTM - BLHH - SD LZD < 3 ngày - Thời gian sống sót ước tính < 7 ngày - PNCT & CCB - Dị ứng LZD - Phẫu thuật hoặc xuất huyết nghiêm trọng - Có bệnh lý rối loạn đông máu | PLT < 100 G/L hoặc giảm ≥ 30% so với PLT ban đầu | 28.6 | * Thời gian SD LZD  7-13 ngày 2.487 (1.537-4.024); < 0.001 > 14 ngày 3.224 (1.840-5.649); < 0.001 * PLT < 200 G/L 4.643 (3.132-6.881); < 0.001 * ClCr < 50 ml/phút 2.935 (1.997-4.313); < 0.001 * Tuổi ≥ 80 2.040 (1.343-3.097); 0.001 * WBC ≥ 16 G/L 2.716 (1.815-4.064); < 0.001 |
| 25 | Luque 2019 (25) | Tây Ban Nha | Hồi cứu, đơn trung tâm | 01/2015-06/2017 | 52 | 71.2 | NA | IV | NA | - BN xơ gan - Tuổi ≥ 18 - TDM LZD | Liệu pháp thay thế thận | Giảm ≥ 25% so với PLT ban đầu | 40.4 |  |
| 26 | Maray 2022 (26) | Mỹ | Hồi cứu, đơn trung tâm | 2001-2012 | 320 | 72.2 | 61.36 | IV/PO (600mg/12h) | 6.0 | SD LZD > 3 ngày | - Tuổi < 18 - Lọc máu liên tục eGFR < 10ml/phút/1.73 m2 - Thiếu dữ liệu | Giảm ≥ 50% so với PLT ban đầu | 19.7 | * Thời gian SD LZD Mô hình 1 1.062 (1.028–1.097); <.001 Mô hình 2 1.063 (1.029–1.098); <.001 * PLT ban đầu thấp Mô hình 1 0.999 (0.996–1.001); .372 * CKDEPI Mô hình 1 0.988 (0.978–0.998); .022 Mô hình 2 0.988 (0.978–0.997); .011 * Bilirubin Mô hình 1:  1.064 (1.020–1.110); <.001 Mô hình 2:  1.070 (1.030–1.110); <.001 * SOFA Mô hình 1:  1.004 (0.892–1.130); .609 * APACHE III Mô hình 1:  0.996 (0.977–1.015); .137 |
| 27 | Natsumoto 2014 (27) | Nhật Bản | Hồi cứu, đơn trung tâm | 07/2003-12/2013 | 101 | 56.4 | 64 | IV/PO (600mg/12h) | 14.0 | SD LZD lần đầu tiên | - Điểm DIC cấp tính ≥ 4 - BLHH - Có chẩn đoác xác định giảm TC do thuốc từ trước | Giảm ≥ 50% so với PLT ban đầu | 42.0 | * Creatinin ban đầu 1.51 (1.01-2.50); 0.0457 * LD theo cân nặng 1.14 (1.05-1.2); 0.0026 |
| 28 | Niwa 2009 (28) | Nhật Bản | Hồi cứu, đơn trung tâm | 06/2006-03/2008 | 42 | 73.8 | 59.6 | IV 600mg/12h | 13.6 | BN SD LZD do NK Gr (+), đã gặp ADR hoặc thất bại điều trị với vancomycin/teicoplanin |  | PLT < 100 G/L và giảm ≥ 25% so với PLT ban đầu | 16.7 | * LD ≥ 22 mg/kg/ngày 34.091 (1.320–880.5); 0.033 |
| 29 | Niwa 2014 (29) | Nhật Bản | Hồi cứu, đơn trung tâm | 06/2006-03/2009 | 50 | 64.0 | 63 | IV (600mg/12h) | NA | SD LZD được chấp thuận bởi Ban QLKS | - Truyền TC - SD thuốc ảnh hưởng đến chức năng TC | PLT < 100 G/L và giảm ≥ 25% so với PLT ban đầu | 18.0 | * PLT < 200 G/L 24.9 (1.53-404.7); 0.024 * Cân nặng < 55 kg 33.2 (2.16-510.1); 0.012 |
| 30 | Nukui 2013 (30) | Nhật Bản | Tiến cứu, đơn trung tâm | 10/2009-02/2011 | 30 | 70.0 | 46 | IV/PO (600mg/12h) | 12.0 | BN đồng ý tham gia NC | - Tuổi < 20 - BLHH ác tính - Cần truyền hồng cầu, TC | Giảm ≥ 25% so với PLT ban đầu | 56.7 | * Clcr < 60 ml/ph 39.0 (3.8-399.8); 0.0002 * C min > 7.5 mg/l  90.0 (7.3-1115.9); < 0.0001 |
| 31 | Onita 2022 (31) | Nhật Bản | Hồi cứu, đơn trung tâm | 01/2010-12/2017 | 77 | 71.4 | 72.1 | IV 600mg/12h | 10.9 | - BN nội trú nhiễm MRSA và MRCNS  - SD ZD ≥ 4 ngày | - Tuổi < 20 - Không có XN máu và sinh hóa trước và sau điều trị | Giảm ≥ 30% so với PLT ban đầu | 58.4 | * Thời gian SD LZD giá trị cut-off 9.5 ngày Mô hình PK/PD A 7.436 (1.918–28.831); <0.05 Mô hình PK/PD B 4.712 (1.567–14.163); <0.05 * Tỉ lệ đạt mục tiêu an toàn (tỉ lệ đạt Cmin < 8 μg/ml) Mô hình PK/PD A 0.060 (0.016–0.232); <0.05 giá trị cut-off: 53.4% Mô hình PK/PD B 0.167 (0.056–0.498); <0.05 giá trị cut-off: 11.7% |
| 32 | Qin 2022 (32) | Trung Quốc | Hồi cứu, đơn trung tâm | 01/2015-04/2021 | 343 | 70.6 | 72 | IV/PO (600mg/12h) | 8.5 | - Tuổi ≥ 65 - SD LZD ≥ 3 ngày | - BLHH - Xuất huyết - Có < 3 XN TC - Đang xạ trị hoặc hóa trị - Không có PLT ban đầu - PLT ban đầu < 100 G/L - Có truyền máu trong 14 ngày | PLT < 100 G/L | 19.5 | * Thời gian SD LZD ≥ 10 ngày 3.218 (1.704-6.076); < 0.001 * PLT < 150 G/L 3.576 (1.804-7.088); < 0.001 * eGFR < 60 ml/ph/1.73 m2 2.553 (1.391-4.686); 0.002 * Piperacillin/tazobactam 3.863 (1.480-10.085); 0.006 * Tuổi ≥ 75 2.258 (1.229-4.149); 0.009 * Nhập khoa ICU 2.682 (1.365-5.269); 0.004 |
| 33 | Rabon 2018 (33) | Mỹ | Hồi cứu, đơn trung tâm | 1/8/2014-31/7/2016 | 159 | 57.9 | 55 | IV/PO | NA | SD LZD ≥ 7 ngày | - Ngắt quãng điều trị 24 giờ - Tình trạng xuất huyết nghiêm trọng hoặc DIC - Không có PLT ban đầu trong vòng 48h SD LZD - Không theo dõi PLT ít nhất mỗi 48h | PLT < 150 G/L hoặc PLT < 75% giới hạn dưới của khoảng tham chiếu (112.5 G/L) hoặc giảm ≥ 50% so với PLT ban đầu | 35.8 | * eGFR < 30 ml/ph/1.73 m2 2.342 (1.01-5.43); 0.047 * Bilirubin toàn phần > 1.2 mg/dL 3.266 (1.48-7.17); 0.003 |
| 34 | Sato 2020 (34) | Nhật Bản | Hồi cứu, đơn trung tâm | 12/2011-06/2014 | 37 | 54.1 | 57.4 | IV/PO | 17.0 | SD LZD ≥ 14 ngày |  | PLT < 100 G/L hoặc giảm ≥ 50% so với PLT ban đầu | 45.9 | * Số lượng thuốc có TDKMM giảm TC (có ADR liệt kê trong tờ TTSP) 1.690 (1.037-2.754); 0.035 * CRP giảm nhẹ sau 14 ngày SD 0.965 (0.939-0.993); 0.013 |
| 35 | Takahashi 2011 (35) | Nhật Bản | Hồi cứu, đơn trung tâm | 2007-2009 | 331 | 66.8 | 58 | IV/PO (600mg/12h) | 10.5 |  | Tuổi < 18 | PLT < 100 G/L hoặc giảm ≥ 30% so với PLT ban đầu | 38.7 | * Thời gian SD LZD≥ 14 ngày 3.04 (1.73-5.34); < 0.001 * Clcr < 50 ml/ph 2.32 (1.45-3.74); < 0.001 * SD LZD đường uống 0.38 (0.15-0.97); 0.042 * NK hô hấp 1.75 (1.05-2.91); 0.031 |
| 36 | Tanaka 2020 (36) | Nhật Bản | Hồi cứu, đơn trung tâm | 04/2015-03/2018 | 63 | 57.1 | 63 | IV | 12.0 | - Tuổi > 18 - SD LZD ≥ 7 ngày | - PLT ban đầu < 100 G/L  - Nhập khoa ICU hoặc cấp cứu trong khi đang SD LZD - Không XN PLT ít nhất 2 lần trước/trong khi SD LZD | Giảm ≥ 30% so với PLT ban đầu | 39.7 | * Thời gian SD LZD  1.173 (1.003-1.373); 0.046 * Suy giảm chức năng thận  0.985 (0.972-0.997); 0.018 |
| 37 | Thirot 2021 (37) | Bỉ | Hồi cứu, đa trung tâm | 2016 | 230 | 37.1 | 65 | IV/PO | NA | - Tuổi ≥ 18 - SD LZD ít nhất 1 ngày | BN không có XN PLT | PLT ≤ (150 G/L và giảm ≥ 30% so với PLT ban đầu | 18.9 | * Thời gian SD LZD > 10 ngày 7.944 (3.197-19.738); < 0.001 * Clcr < 60 ml/ph 3.694 (1.649-8.275); 0.01 * Điểm Charlson ≥ 4 2.534 (1.128-5.694); 0.024 |
| 38 | Wang 2016 (38) | Trung Quốc | Tiến cứu, đơn trung tâm | 09/2013-04/2014 | 117 | 40.2 | 57.5 | IV 600mg/12h | NA |  | - SD LZD < 20 ngày - BLHH - SD thuốc gây giảm TC - Bệnh nền gây giảm TC (viêm tụy nặng, u nguyên bào gan, suy gan thận mạn tính, SLE) - Truyền TC trong thời gian SD LZD  - Không theo dõi PLT hoặc có PLT bất thường (<100, > 400 G/L) trước khi dùng LZD) | PLT < 100 G/L | 37.6 |  |
| 39 | Wu 2006 (39) | Trung Quốc | Hồi cứu, đơn trung tâm | 11/2002-12/2004 | 91 | 63.4 | 61.5 | IV/PO | NA | - Tuổi > 18 - Có bệnh phẩm đờm/ dịch mủ để nhuộm Gram - Có bệnh phẩm máu, nước tiểu, mủ vết thương hoặc dịch hậu môn để cấy VK - Dự tính sống sót 7 ngày sau khi bắt đầu điều trị | - Rối loạn đông máu gần đây - Bệnh gan hoặc Bil TP > 5 GHT - Giảm BC trung tính (WBC < 0.5 G/L) | PLT < 100 G/L | 53.8 | * Suy thận giai đoạn cuối  6.14 (1.63-23.26); 0.007 * Điểm mSOFA trước khi điều trị cao  1.34 (1.13-1.60); 0.001 * Nhiễm trùng liên quan đặt catheter  OR 4.96 (1.08-22.73); 0.046 |
| 40 | Zhang 2015 (40) | Trung Quốc | Hồi cứu, đơn trung tâm | 01/2011-05/2014 | 107 | 70.1 |  | IV | 17.8 | SD LZD > 7 ngày | - Truyền máu - SD thuốc: interferon, rifampin, quinidin | PLT < 100 G/L và giảm ≥ 25% so với PLT ban đầu | 27.1 | * PLT ban đầu thấp  0.985; p = 0.036 * Tỷ lệ PLT ngày 7/ ngày 0 < 1 10.021; p = 0.012 |
| 41 | Duan 2022 (41) | Trung Quốc | Hồi cứu, đơn trung tâm | 06/2009-12/2019 | 518 | 64.1 |  | Trẻ sinh non < 34 tuần thai và < 7 ngày tuổi: 10mg/kg/12h Trẻ sơ sinh ≥ 34 tuần thai/ trẻ sinh non < 34 GA và > 7 ngày tuổi: 10mg/kg/8h. |  | - Trẻ sơ sinh 0-28 ngày  - Chẩn đoán NK huyết sơ sinh, cấy máu ra VK MRSA  - NK huyết CoNS | - Thiếu thông tin LS và XN CLS - SD LZD < 7 ngày - PLT ban đầu < 100  - DIC, BLHH, xuất huyết nội tạng - Xuất viện khi đang SD LZD | PLT < 150 G/L hoặc giảm ≥ 25% so với PLT ban đầu | 19.9 | * Thời gian SD LZD > 14 ngày 1.106 (1.020-1.199); 0.015 * PLT < 233.5 0.995 (0.992-0.999); 0.005 * Cân nặng thấp (< 2365g) 1.002 (1.000-1.004); 0.041 * Sinh non (< 32 tuần thai) 0.806 (0.677-0.960); 0.015 * Hoại tử ruột 2.971 (1.394-6.332); 0.005 * Sốc NK khởi phát muộn 5.187 (1.617-16.639); 0.006 * Thở máy 3.217 (1.541-6.716); 0.002 |
| 42 | Inoue 2023 (42) | Nhật Bản | Hồi cứu, đa trung tâm | 05/2006-10/2020 | 1399 | 65.4 | 73 | IV/PO |  | SD LZD lần đầu tiên | - SD LZD < 3 ngày - Không có PLT ban đầu - PLT ban đầu ≤ 100 G/L - Không có XN trong khi dùng LZD - Tuổi < 18 - Phẫu thuật trong khi dùng LZD - Thiếu thông tin | PLT < 100 G/L hoặc giảm ≥ 30% so với PLT ban đầu | 44.7 | * Thời gian SD LZD  ≥ 28 ngày 9.66 (4.80-19.4); < 0.01 ≥ 21 ngày và < 28 ngày 9.41 (4.98-17.8); < 0.01 ≥ 14 ngày và < 21 ngày 4.40 (3.20-6.06); < 0.01 * eGFR ≥ 15 và < 30 ml/ph/1.73 m2 2.01 (1.27-3.18); < 0.01 <15 ml/ph/1.73 m2 2.85 (1.72-4.73); < 0.01 * Cân nặng < 45 kg 1.67 (1.14-2.43); < 0.01 * Lọc máu  3.40 (1.86-6.22); < 0.01 |
| 43 | Liao 2023 (43) | Trung Quốc | Hồi cứu, đơn trung tâm | 03/2012-03/2021 | 77 | 75.3 | 50 | IV 600mg/12h |  | BN suy gan SD LZD | - Tuổi < 12 - SD LZD < 3 ngày - Thông số huyết học, chức năng gan, thận không được đánh giá trước khi SD LZD - PNCT &CCB - Có tiền sử bệnh huyết học hoặc giảm TC do thuốc | Giảm > 25% so với PLT ban đầu | 41.6 | * PLT ban đầu thấp 0.993 (0.987–0.999); 0.029 * Cmin > 8 mg/L 3.042 (1.083-8.541); 0.035 * HGB  0.978 (0.958–0.998); 0.034 |
| 44 | Takahashi 2021 (44) | Nhật Bản | Hồi cứu, đơn trung tâm | 03/2013-04/2018 | 74 | 60.8 | 69 | IV/PO |  | - Tuổi > 2 - SD > 7 ngày - PLT ban đầu > 75 G/L | Mức tăng TC trong 28 ngày > 100% so với ban đầu | Giảm ≥ 25% so với PLT ban đầu trong thời gian 14 ngày từ khi bắt đầu điều trị | 68.9 | * Cmin96h giá trị cut-off 13.5 mg/L * PLT giảm ở thời điểm 96h: giá trị cut-off 2.3% |
| 45 | Xu 2023 (45) | Trung Quốc | Tiến cứu, đơn trung tâm | 07/2021-03/2023 | 379, chia thành quần thể xây dựng (221) và quần thể thẩm định (158) |  |  | - 600 mg/12h với BN nặng chức năng thận bình thường và BN CVVH,  - 600 mg/12h hoặc 300 mg/12h với BN suy giảm chức năng thận (RI) | NA | - Khoa ICU, EICU, RICU - SD LZD IV/PO điều trị NK do hoặc nghi ngờ do VK Gram (+) MDR - Tuổi ≥ 18 | - Thiếu thông tin LS và XN CLS - SD LZD < 7 ngày - PLT ban đầu < 75 G/L - DIC hoặc các rối loạn chảy máu khác - Suy gan nặng (Child-Pugh C) - Dùng thuốc chống kết tập TC/ UFH  - Chạy thận nhân tạo, ECMO, CRRT (trừ CVVH) | PLT < 112.5 G/L hoặc giảm ≥ 25% so với PLT ban đầu | 28.5% (quần thể xây dựng) 24.1% (quần thể thẩm định) | * PLT giá trị cut-off 243 0.993 (0.988–0.998); 0.006 * RI không CVVH 5.305 (1.961–14.353); 0.001 * CVVH 7.772 (1.809–33.394); 0.006 * Cmin giá trị cut-off 9.405 1.098 (1.026–1.175); 0.007 * Nồng độ PNU-142300 giá trị cut-off 4.524 1.233 (1.095–1.388); 0.001 |
| 46 | Zhang 2023 (46) | Trung Quốc | Hồi cứu, đơn trung tâm | 01/2020 - 12/2021 | 159 | 67.3 | 62 |  |  | Có ít nhất 2 triệu chứng:  - Thân nhiệt > 38 độ hoặc < 36 độ  - Nhịp thở > 20 lần/phút hoặc PaCO2 < 32mmHg  - Nhịp tim > 90 lần/phút  - WBC > 10 hoặc < 4 G/L, hoặc WBC bình thường nhưng tế bào chưa trưởng thành > 10% | - Thiếu thông tin  - PNCT | PLT < 100 G/L và giảm ≥ 25% so với PLT ban đầu | 41.5 | * Sự khác biệt về MPV  0.459 (0.372–0.857); 0.001 * Sự khác biệt về PLCR  1.156 (1.078–1.359); 0.001 * PLT ban đầu  0.995 (0.991– 0.998; 0.006 * RBC ban đầu  0.578 (0.459–0.916); 0.005 * Parecoxib  1.346 (0.951–1.528); 0.007 * Thời gian SD LZD ≥10 ngày 1.169 (0.857–1.421); 0.001 * Caspofungin  2.521 (1.056–6.238); 0.001 |
| 47 | Yang 2023 (47) | Trung Quốc | Hồi cứu, đơn trung tâm | 2010 - 2018 | 134 | 69.4 |  |  | 10 | - Tuổi từ 28 ngày đến 18 tuổi  - SD LZD ≥ 5 ngày | - Không có PLT ban đầu  - PLT ban đầu < 100 G/L  - Bệnh huyết học ác tính và rối loạn chảy máu  - Không theo dõi PLT (ít nhất mỗi 48h) | PLT < 50 G/L hoặc giảm ≥ 75% so với PLT ban đầu (Giảm TC nghiêm trọng) | 9.0 | * carbapenem  4.058 (1.012–16.274); .048) * piperacillin/tazobactam  5.335 (1.117–25.478); .036) |
| 48 | Liu 2023 (48) | Trung Quốc | Hồi cứu, đơn trung tâm | 2015 - 2020 | 428 | 30.4 |  | IV/PO 600mg/12h | 10.6 | - Tuổi > 65  - Khoa ICU | - SD thuốc ảnh hưởng đến TC  - PLT ban đầu < 100 G/L  - Các chỉ số không được theo dõi mỗi 2 ngày  - SD LZD < 3 ngày  - BLHH  - Chấn thương, chảy máu, phẫu thuật  - DIC/ có nguy cơ DIC  - Tử vong trong vòng 7 ngày từ khi SD LZD  - PNCT&CCB  - Dị ứng LZD | PLT < 100 G/L hoặc giảm ≥ 30% so với PLT ban đầu | 35.5 | * Tuổi ≥80 1.980 (1.179-3.325); 0.010 * Thời gian SD LZD ≥10 ngày 1.100 (1.050-1.152); <0.001 * PLT  100-149 G/L 8.205 (4.419-15.232); <0.001 150–199 G/L 3.067 (1.676-5.612); <0.001 * Bạch cầu ban đầu ≥16.0 G/L 2.580 (1.523-4.373); <0.001 * Protein toàn phần < 60 g/L 1.741 (1.039-2.919); 0.035 * Clcr < 50 (mL/min) 2.323 (1.388-3.890); 0.001 |
| 49 | Thirot 2024 (49) | Bỉ | Tiến cứu, đa trung tâm | 2021 - 2023 | 63 | 61.9 | 65 | IV/PO 600mg/ 12h |  | - Tuổi ≥ 18  - SD LZD ≥ 3 ngày | Rối loạn huyết học (HGB <8 g/dL và/ hoặc PLT <75 G/L) | PLT < 150 G/L hoặc giảm ≥ 30% so với PLT ban đầu | 28.1 | * Thời gian SD LZD ≥10 ngày 13.985 (1.596–122.582); 0.017 * Cmin > 8 mg/L 10.07 (1.926–52.663); 0.06 |

BN bệnh nhân, Bil TP bilirubin toàn phần, BLHH bệnh lý huyết học, CTM công thức máu, Cmin nồng độ đáy, CRRT lọc máu liên tục, CVVH siêu lọc máu tĩnh-tĩnh mạch liên tục, CLS cận lâm sàng, DIC đông máu rải rác nội mạch, ĐD đường dùng, HA huyết áp, IV đường tiêm, KS kháng sinh, LD liều dùng, LZD Linezolid, LS lâm sàng, NK nhiễm khuẩn, NC nghiên cứu, PO đường uống, PNCT & CCB phụ nữ có thai và cho con bú, RBC hồng cầu, SLE lupus ban đỏ hệ thống, Sự khác biệt về MPV sự khác biệt về thể tích trung bình tiểu cầu giữa khi bắt đầu và ngừng linezolid, Sự khác biệt về PLCR sự khác biệt về tỷ lệ tiểu cầu có kích thước lớn giữa khi bắt đầu và ngừng linezolid, TC tiểu cầu, UFH heparin không phân đoạn, VK vi khuẩn, XN xét nghiệm

# II. XÂY DỰNG DANH SÁCH CÁC THUỐC DÙNG ĐỒNG THỜI VỚI LINEZOLID CÓ THỂ GÂY GIẢM TIỂU CẦU

Một số thuốc dùng đồng thời với linezolid đã được ghi nhận trong một số nghiên cứu là yếu tố nguy cơ giảm tiểu cầu (5, 20, 32, 46, 47). Nguyên nhân có thể là do chính các thuốc này có ADR giảm tiểu cầu hoặc có thể là do xảy ra tương tác thuốc gây giảm tiểu cầu. Để xây dựng một danh sách các thuốc dùng kèm có ADR giảm tiểu cầu, chúng tôi tiến hành các bước sau:

Bước 1: Trích xuất danh sách thuốc có ADR giảm tiểu cầu từ UpToDate <https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-immune-thrombocytopenia>

Bước 2: Rà soát và tiến hành loại trừ các thuốc không được lưu hành tại Việt Nam

Bước 3: Tra cứu tần suất ADR giảm tiểu cầu của các thuốc thu được ở bước 2 từ 3 nguồn dữ liệu:

* Dược thư quốc gia Việt Nam 2022;
* Tờ thông tin sản phẩm của thuốc trên EMC/Dailymed;
* Phần mềm Micromedex.

Tần suất ADR được phân loại thành các mức độ như sau:

|  |  |
| --- | --- |
| **Tần suất** | **Ký hiệu** |
| Rất thường gặp: > 1/10 | 1 |
| Thường gặp: > 1/100 và < 1/10 | 2 |
| Ít gặp: > 1/1000 và < 1/100 | 3 |
| Hiếm gặp: > 1/10 000 và < 1/1000 | 4 |
| Rất hiếm gặp: > 1/100 000 và < 1/10 000 | 5 |
| Không rõ: không xác định được tần suất | 6 |
| Không báo cáo | 7 |

Những thuốc có tần suất ADR giảm tiểu cầu ở mức rất thường gặp, thường gặp và ít gặp được đưa vào bản khảo sát. Thông tin chi tiết về tần suất ADR giảm tiểu cầu được trích xuất từ 3 nguồn dữ liệu trên được trình bày trong **Bảng 2**.

**Bảng 2. Tần suất ADR giảm tiểu cầu của thuốc**

| **Thuốc** | **Dược thư Quốc gia Việt Nam 2022** | **Tờ thông tin sản phẩm trên EMC/Dailymed** | **Phần mềm Micromedex** |
| --- | --- | --- | --- |
| ***1. Nhóm NSAID và giảm đau*** |  |  |  |
| Aceclofenac | - | 5 |  |
| Aspirin | 3 | 4 |  |
| Diclofenac | 4 | 5 |  |
| Ibuprofen | 4 | 5 |  |
| Naproxen | 3 | 6 |  |
| Paracetamol | 3 (giảm toàn thể huyết cầu) | 6 |  |
| ***2. Kháng sinh penicillin (và chất ức chế beta-lactamase)*** |  |  |  |
| Oxacillin | 3 | 7 |  |
| Cloxacillin | 7 | - |  |
| Dicloxacillin | - | 6 |  |
| Nafcillin | - | 7 |  |
| Ampicillin | 3 | 6 |  |
| Amoxicillin | 4 | 5 |  |
| Ticarcillin | 7 | - |  |
| Piperacillin | 7 | - |  |
| Piperacillin/tazobactam | 3 | 2 |  |
| Amoxicillin/acid clavulanic | 4 | 4 |  |
| Ampicillin/sulbactam | 3 | 6 |  |
| Ticarcillin/acid clavulanic | 6 | - |  |
| 2. Kháng sinh nhóm cephalosporin |  |  |  |
| Cefadroxil | 4 | 4 |  |
| Cefaclor | 4 | 6 |  |
| Cefalexin | 4 | 6 |  |
| Cefradin | 6 | - |  |
| Ceftibuten | 3 | 7 |  |
| Cefamandol | 7 | - |  |
| Cefapirin natri | 4, 5 | - |  |
| Cefditoren pivoxil | 3 | 6 |  |
| Cefotiam | 7 | - |  |
| Cefpirom | 3 | - |  |
| Cefalotin | 6 | - |  |
| Cefazolin | 4 | 6 |  |
| Cefoxitin | 4 | 6 |  |
| Cefotetan | - | 6 |  |
| Cefotaxim | 2 | 3 |  |
| Ceftriaxon | 2 | 2 |  |
| Cefoperazon | 7 | 6 |  |
| Ceftazidim | 2 | 3 |  |
| Cefepim | 3 | 3 |  |
| Cefixim | 3 | 6 |  |
| Cefpodoxim proxetil | 3 | 6 |  |
| ***3. Kháng sinh nhóm carbapenem*** |  |  |  |
| Meropenem | 3 | 2 |  |
| Imipenem/cilastatin | 2 | 3 |  |
| Doripenem | 3 | 3 |  |
| Ertapenem | 3 | 4 |  |
| ***4. Kháng sinh khác*** | | | |
| Cotrimoxazol | 4 | 5 |  |
| Vancomycin | 4 | 4 |  |
| Levofloxacin | 4 | 4 |  |
| Daptomycin | 6 | 3 |  |
| Teicoplanin | 3 | 3 |  |
| ***5. Thuốc tác động lên hệ tim mạch và huyết áp*** | | | |
| Amiodaron | 5 | 7 |  |
| Bisoprolol | 7 | 7 |  |
| Diltiazem | 7 | 6 |  |
| Furosemid | 4 | 5 |  |
| Simvastatin | 7 | 7 |  |
| Eptifibatid | 3 | 3 |  |
| Quinidin | - | 6 |  |
| ***6. Thuốc tác động lên hệ TKTW*** | | | |
| Carbamazepin | 2 | 2 |  |
| Phenytoin | 6 | 6 |  |
| Acid valproic | 2 | 2 |  |
| Haloperidol | 6 | 6 |  |
| Mirtazapin | 6 | 6 |  |
| Quetiapin | - | 3 |  |
| ***7. Thuốc tác động lên hệ miễn dịch*** | | | |
| Atezolizumab | - | 2 |  |
| Durvalumab | - | 4 |  |
| IVIG | - | 7 |  |
| Pembrolizumab | - | 2 |  |
| Trastuzumab | 1 | 1 |  |
| Tacrolimus | 2 | 2 |  |
| ***8. Hóa trị liệu*** | | | |
| Fluorouracil | 3 | 1 |  |
| Irinotecan | 1 (tần suất 96%) | 2 |  |
| Leucovorin | 7 | 1 (kết hợp với 5-fluorouracil) |  |
| Oxaliplatin | 2 | 1 |  |
| ***9. Các thuốc khác*** | | | |
| Ethambutol | 6 | 4 |  |
| Pyrazinamid | 3 | 6 |  |
| Rifampin | 4 | 2 |  |
| Dexamethason | 7 | 7 |  |
| Heparin | 3 | 1 |  |
| Clopidogrel | 3 | 3 |  |
| Enoxaparin | 6 | 2 |  |
| Cetirizin | 4,5 | 5 |  |
| Ondansetron | 7 | 7 |  |
| Palonosetron | 4 | 7 |  |
| Oseltamivir | 4 | 4 |  |
| Quinin | 4 | 6 |  |

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Bi LQ, Zhou J, Huang M, Zhou SM. Efficacy of linezolid on gram-positive bacterial infection in elderly patients and the risk factors associated with thrombocytopenia. Pak J Med Sci. 2013;29(3):837-42.

2. Cai M LT, Duan Z, Mou D, Liang L. Risk factors of linezolid-related thrombocytopenia in patients with liver cirrhosis. Chin J Infect Chemother 2018;18(2):156–62.

3. Cazavet J, Bounes FV, Ruiz S, Seguin T, Crognier L, Rouget A, et al. Risk factor analysis for linezolid-associated thrombocytopenia in critically ill patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;39(3):527-38.

4. Chen C, Guo DH, Cao X, Cai Y, Xu Y, Zhu M, et al. Risk factors for thrombocytopenia in adult chinese patients receiving linezolid therapy. Curr Ther Res Clin Exp. 2012;73(6):195-206.

5. Choi GW, Lee JY, Chang MJ, Kim YK, Cho Y, Yu YM, et al. Risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in patients without haemato-oncologic diseases. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2019;124(2):228-34.

6. Crass RL, Cojutti PG, Pai MP, Pea F. Reappraisal of Linezolid Dosing in Renal Impairment To Improve Safety. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(8).

7. Dai Y, Jiang S, Chen X, Han L, Zhang C, Yu X, et al. Analysis of the risk factors of linezolid-related haematological toxicity in Chinese patients. J Clin Pharm Ther. 2021;46(3):807-13.

8. Dong HY, Xie J, Chen LH, Wang TT, Zhao YR, Dong YL. 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. 2014;33(6):1029-35.

9. Fujii S, Takahashi S, Makino S, Kunimoto Y, Nakata H, Noda N, et al. Impact of vancomycin or linezolid therapy on development of renal dysfunction and thrombocytopenia in Japanese patients. Chemotherapy. 2013;59(5):319-24.

10. Giunio-Zorkin N BG. Real-life frequency of new onset thrombocytopenia during linezolid treatment. Can J Hosp Pharm 2019;72(2):133–8.

11. Gonzalez-Del Castillo J, Candel FJ, Manzano-Lorenzo R, Arias L, Garcia-Lamberechts EJ, Martin-Sanchez FJ, et al. Predictive score of haematological toxicity in patients treated with linezolid. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017;36(8):1511-7.

12. Han X, Wang J, Zan X, Peng L, Nie X. Risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in adult inpatients. Int J Clin Pharm. 2022;44(2):330-8.

13. Hanai Y, Matsuo K, Ogawa M, Higashi A, Kimura I, Hirayama S, et al. A retrospective study of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia and anemia. J Infect Chemother. 2016;22(8):536-42.

14. Hirano R, Sakamoto Y, Tachibana N, Ohnishi M. Retrospective analysis of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia in adult Japanese patients. Int J Clin Pharm. 2014;36(4):795-9.

15. Hsu YC, Chen SY, Hung YJ, Huang YW. Renal replacement therapy and concurrent fluconazole therapy increase linezolid-related thrombocytopenia among adult patients. Sci Rep. 2022;12(1):9894.

16. Ichie T, Suzuki D, Yasui K, Takahashi H, Matsuda M, Hayashi H, et al. The association between risk factors and time of onset for thrombocytopenia in Japanese patients receiving linezolid therapy: a retrospective analysis. J Clin Pharm Ther. 2015;40(3):279-84.

17. Ikuta S, Tanimura K, Yasui C, Aihara T, Yoshie H, Iida H, et al. Chronic liver disease increases the risk of linezolid-related thrombocytopenia in methicillin-resistant Staphylococcus aureus-infected patients after digestive surgery. J Infect Chemother. 2011;17(3):388-91.

18. Ishida S MK, Nishio C, Nakai Y. Risk factors of linezolidassociated thrombocytopenia. Jap J Chemother 2013;61(1):1–4.

19. Kawasuji H, Tsuji Y, Ogami C, Kimoto K, Ueno A, Miyajima Y, et al. Proposal of initial and maintenance dosing regimens with linezolid for renal impairment patients. BMC Pharmacol Toxicol. 2021;22(1):13.

20. Kaya Kilic E, Bulut C, Sonmezer MC, Ozel O, Ataman Hatipoglu C, Tuncer Ertem G, et al. Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia and negative effect of carbapenem combination. J Infect Dev Ctries. 2019;13(10):886-91.

21. Kim HS, Lee E, Cho YJ, Lee YJ, Rhie SJ. Linezolid-induced thrombocytopenia increases mortality risk in intensive care unit patients, a 10 year retrospective study. J Clin Pharm Ther. 2019;44(1):84-90.

22. Lima LS, Brito E, Mattos K, Parisotto EB, Perdomo RT, Weber SS. A retrospective cohort study to screen linezolid-induced thrombocytopenia in adult patients hospitalized in the Midwestern Region of Brazil. Hematol Transfus Cell Ther. 2020;42(3):230-7.

23. Lin YH, Wu VC, Tsai IJ, Ho YL, Hwang JJ, Tsau YK, et al. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia among patients with renal insufficiency. Int J Antimicrob Agents. 2006;28(4):345-51.

24. Liu YX LT, Wei G, Yan P, Fang XQ, Xie LX. Analysis of risk factors and establishment of risk prediction model for linezolid-associated thrombocytopenia. Med J Chin People’s Lib Army. 2021;46(8):777–82.

25. Luque S M-BR, Echeverría-Esnal D, Sorli L,, Campillo N M-CJ, González-Colominas E,, Álvarez-Lerma F HJ, Grau S, Roberts JA. Linezolid dosing in patients with liver cirrhosis: standard dosing risk toxicity. Ther Drug Monit. 2019;41(6):732–9.

26. Maray I, Rodriguez-Ferreras A, Alvarez-Asteinza C, Alaguero-Calero M, Valledor P, Fernandez J. Linezolid induced thrombocytopenia in critically ill patients: Risk factors and development of a machine learning-based prediction model. J Infect Chemother. 2022;28(9):1249-54.

27. Natsumoto B, Yokota K, Omata F, Furukawa K. Risk factors for linezolid-associated thrombocytopenia in adult patients. Infection. 2014;42(6):1007-12.

28. Niwa T, Suzuki A, Sakakibara S, Kasahara S, Yasuda M, Fukao A, et al. Retrospective cohort chart review study of factors associated with the development of thrombocytopenia in adult Japanese patients who received intravenous linezolid therapy. Clin Ther. 2009;31(10):2126-33.

29. Niwa T, Watanabe T, Suzuki A, Ohmori T, Tsuchiya M, Suzuki T, et al. 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. 2014;79(1):93-7.

30. Nukui Y, Hatakeyama S, Okamoto K, Yamamoto T, Hisaka A, Suzuki H, et al. High plasma linezolid concentration and impaired renal function affect development of linezolid-induced thrombocytopenia. J Antimicrob Chemother. 2013;68(9):2128-33.

31. Onita T, Ishihara N, Ikebuchi A, Yano T, Nishimura N, Tamaki H, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic simulation for the quantitative risk assessment of linezolid-associated thrombocytopenia. J Clin Pharm Ther. 2022;47(12):2041-8.

32. Qin Y CZ, Gao S, Shen Y, Ye Y Development and validation of a risk prediction model for linezolid-induced thrombocytopenia in elderly patients. Eur J Hosp Pharm: Sci Pract. 2022.

33. Rabon AD, Fisher JP, MacVane SH. Incidence and Risk Factors for Development of Thrombocytopenia in Patients Treated With Linezolid for 7 Days or Greater. Ann Pharmacother. 2018;52(11):1162-4.

34. Sato Y, Iguchi M, Kato Y, Morioka H, Hirabayashi A, Tetsuka N, et al. Number of concomitant drugs with thrombocytopenic adverse effects and the extent inflammatory response resolution are risk factors for thrombocytopenia in patients treated with linezolid for more than 14 days. Nagoya J Med Sci. 2020;82(3):407-14.

35. Takahashi Y, Takesue Y, Nakajima K, Ichiki K, Tsuchida T, Tatsumi S, et al. Risk factors associated with the development of thrombocytopenia in patients who received linezolid therapy. J Infect Chemother. 2011;17(3):382-7.

36. Tanaka R, Suzuki Y, Morinaga Y, Iwao M, Takumi Y, Hashinaga K, et al. A retrospective test for a possible relationship between linezolid-induced thrombocytopenia and hyponatraemia. J Clin Pharm Ther. 2021;46(2):343-51.

37. Thirot H, Briquet C, Frippiat F, Jacobs F, Holemans X, Henrard S, et al. Clinical Use and Adverse Drug Reactions of Linezolid: A Retrospective Study in Four Belgian Hospital Centers. Antibiotics (Basel). 2021;10(5).

38. Wang TL, Guo DH, Bai Y, Wen K, Han WY, Wang R. Thrombocytopenia in Patients Receiving Prolonged Linezolid May be Caused by Oxidative Stress. Clin Drug Investig. 2016;36(1):67-75.

39. Wu VC WY, Wang CY, Tsai IJ, Wu KD, Hwang JJ, Hsueh, PR. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia and anemia among patients with end-stage renal disease. Clin Infect Dis 2006;42(1):66–72.

40. Zhang YM, Yu W, Zhou N, Li JZ, Xu LC, Xie ZY, et al. High frequency of thrombocytopenia in patients with acute-on-chronic liver failure treated with linezolid. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2015;14(3):287-92.

41. Duan L, Zhou Q, Feng Z, Zhu C, Cai Y, Wang S, et al. A Regression Model to Predict Linezolid Induced Thrombocytopenia in Neonatal Sepsis Patients: A Ten-Year Retrospective Cohort Study. Front Pharmacol. 2022;13:710099.

42. Inoue Y, Takekuma Y, Miyai T, Kashiwagi H, Sato Y, Sugawara M, et al. 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. 2023;79(3):415-25.

43. Liao R, Dong Y, Chen L, Wang T, Li H, Dong H. A standard dose of linezolid puts patients with hepatic impairment at risk of overexposure. Eur J Clin Pharmacol. 2023;79(1):149-57.

44. Takahashi S, Tsuji Y, Kasai H, Ogami C, Kawasuji H, Yamamoto Y, et al. Classification Tree Analysis Based On Machine Learning for Predicting Linezolid-Induced Thrombocytopenia. J Pharm Sci. 2021;110(5):2295-300.

45. Xu J, Lu J, Yuan Y, Duan L, Shi L, Chen F, et al. Establishment and validation of a risk prediction model incorporating concentrations of linezolid and its metabolite PNU142300 for linezolid-induced thrombocytopenia. J Antimicrob Chemother. 2023;78(8):1974-81.

46. Zhang L, Yan Y, Liao R, Dong H. Effect of Platelet Parameters on Linezolid-Related Thrombocytopenia in Hospitalized Patients. Infect Drug Resist. 2023;16:6145-54.

47. Yang S, Guo W, Chen M, Hu J, Feng N, Ju M, et al. Prevalence and risk factors for severe linezolid-associated thrombocytopenia in pediatric patients: An analysis of a public database. Medicine (Baltimore). 2023;102(24):e34059.

48. Liu Y, Wang J, Liu T, Xiao K, Yan P, Fang X, et al. Nomogram prediction model called "ADPLCP" for predicting linezolid-associated thrombocytopenia in elderly individuals. J Intensive Med. 2023;3(3):268-74.

49. Thirot H, Fage D, Leonhardt A, Clevenbergh P, Besse-Hammer T, Yombi JC, et al. Towards a better detection of patients at-risk of linezolid toxicity in clinical practice: a prospective study in three Belgian hospital centers. Front Pharmacol. 2024;15:1310309.