

Thông tin thuốc tháng 01/2019**NHIỄM TOAN LACTIC LIÊN QUAN ĐẾN LINEZOLID***Lương Anh Tùng**Tóm tắt:*

Linezolid là một kháng sinh nhóm oxazolidinon, có tác dụng trên các vi khuẩn Gram (+). Linezolid có khả năng ức chế sự phát triển của vi khuẩn thông qua tác dụng trên ribosom của vi khuẩn và cản trở quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn bằng cách ức chế sinh tổng hợp protein tại ty thể [1], [2].

Nội dung bài:

Nhiễm toan lactic (lactic acidosis) là tác dụng không mong muốn nghiêm trọng, hiếm gặp, có khả năng gây tử vong của linezolid [1]. Tính đến hết tháng 7/2018, Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (Trung tâm DI & ADR Quốc gia) đã ghi nhận 2 trường hợp nhiễm toan lactic trong tổng cộng 17 báo cáo ADR xảy ra ở Việt Nam liên quan đến việc sử dụng kháng sinh linezolid. Trên thế giới, Cơ sở dữ liệu về ADR của Tổ chức Y tế Thế giới (Vigibase) cũng đã ghi nhận 283 trường hợp nhiễm toan lactic trong tổng cộng 12049 báo cáo ADR liên quan đến linezolid tính đến hết ngày 31/7/2018.

Hai trường hợp nhiễm toan lactic đã được Trung tâm DI & ADR Quốc gia ghi nhận có thông tin tóm tắt như sau:

- Trường hợp 1: Bệnh nhân nam, 85 tuổi, cân nặng 45 kg, có tiền sử tăng huyết áp, đái tháo đường nhiều năm, viêm phổi nhiều đợt. Bệnh nhân được sử dụng linezolid truyền tĩnh mạch, 600 mg x 2 lần/ngày trong 10 ngày để điều trị viêm phổi do tụ cầu MRSA. Tiếp theo, linezolid được chuyển sang dạng uống với liều 600 mg x 2 lần/ngày, dùng tại nhà. Trong suốt đợt điều trị này, bệnh nhân được dùng kèm các thuốc ethambutol, pyrazinamid và rifampicin/isoniazid để điều trị lao phổi và enoxaparin, amlodipin, pantoprazol, acetylcystein và vitamin B1/B6/B12. Sau 5 ngày uống linezolid tại nhà, bệnh nhân xuất hiện tác dụng không mong muốn và phải nhập viện điều trị. Tại bệnh viện, bệnh nhân có biểu hiện khó thở, nhịp tim chậm, nhợt nhạt, suy hô hấp, tăng kali máu, suy thận, toan lactic. Kết quả xét nghiệm máu cho thấy lactat = 13,19 mmol/L; pH = 7,2; K⁺ = 6,2 mmol/L; creatinin = 220 micromol/L; SpO₂ <95%. Sau khi ngừng sử dụng linezolid và tiến hành xử trí bằng thở máy, lợi tiểu với furosemid, truyền dịch, truyền bicarbonat và máu, tình trạng bệnh nhân được cải thiện dần.
- Trường hợp 2: Bệnh nhân nam, 76 tuổi, cân nặng 63,5 kg. Khi đang dùng linezolid ngày thứ 3, bệnh nhân xuất hiện toan chuyển hóa (pH máu = 7,08; HCO₃⁻ = 8 mEq/L; lactat >15 mmol/L), thiếu máu và tử vong sau đó. Ngoài linezolid, bệnh nhân được dùng thêm caspofungin, colistin, doripenem, hydrocortison, pantoprazol và albumin. Không có

thông tin về liều dùng, thời gian và lý do sử dụng các thuốc này cũng như các biện pháp xử trí đã được tiến hành (nếu có) ngoài thông tin linezolid được ngừng sử dụng.

Nhiễm toan lactic là hiện tượng tích lũy acid lactic trong cơ thể, với các biểu hiện buồn nôn, nôn, thay đổi trạng thái tâm thần, thiếu máu hoặc giảm tiểu cầu, khó chịu vùng bụng, suy nhược cơ thể, khó thở, ngừng tuần hoàn, nhịp tim nhanh, tiêu chảy, rối loạn chức năng gan, viêm tụy và hạ đường huyết [1]. Nhiễm toan lactic có thể xuất hiện sớm sau khi bệnh nhân mới dùng một liều linezolid hoặc xảy ra vài tuần sau khi bắt đầu liệu trình điều trị với linezolid [3]. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy linezolid gây nhiễm toan lactic thông qua phá vỡ các chức năng quan trọng của ty thể [4], [5]. Các yếu tố nguy cơ có thể làm tăng khả năng xuất hiện nhiễm toan lactic khi sử dụng linezolid bao gồm tuổi cao, suy thận, điều trị dài ngày, dùng kèm với omeprazol, amiodaron hoặc amlodipin làm tăng nguy cơ phơi nhiễm quá mức với linezolid và độc tính trên ty thể [1], [5], [6].

Trong trường hợp nhiễm toan lactic do linezolid, nên ngừng sử dụng linezolid ngay lập tức và tiến hành điều trị triệu chứng. Điều chỉnh rối loạn nền và xử trí tình trạng suy tuần hoàn (nếu có) là điều trị máu chốt. Có thể sử dụng natri bicarbonat nếu có nhiễm toan nặng ($\text{pH} < 7,1$) hoặc hệ đệm mất khả năng hoạt động chức năng (nồng độ bicarbonat $< 5 \text{ mEq/L}$), tuy nhiên vai trò của việc sử dụng natri bicarbonat còn đang được tranh luận. Chỉ định lọc máu cho các trường hợp không đáp ứng với điều trị [1], [5], [7], [8], [9].

Để giảm thiểu nguy cơ nhiễm toan lactic liên quan đến việc sử dụng linezolid, cần lưu ý:

- Trong quá trình điều trị với linezolid, nên tránh dùng thuốc có ảnh hưởng đến chức năng ty thể, như kháng sinh nhóm aminoglycosid hoặc thuốc kháng retrovirus.

- Trong trường hợp đang sử dụng linezolid, nếu bệnh nhân xuất hiện khó thở và triệu chứng trên tiêu hóa như buồn nôn hoặc nôn, cần lưu ý đến khả năng nhiễm toan lactic. Nguyên nhân của các triệu chứng này có thể do nỗ lực tăng thông khí và nôn của cơ thể nhằm làm giảm lượng acid trong máu, bao gồm cả acid bay hơi và ko bay hơi. Nguy cơ nhiễm toan lactic cũng cần được chú ý trên bệnh nhân sử dụng linezolid có biểu hiện nhịp tim nhanh, thay đổi trạng thái tâm thần, suy nhược cơ thể, khó chịu, giảm thị lực, yếu cơ và thở nhanh, ...

- Nếu bệnh nhân có nguy cơ tích lũy thuốc, cần kiểm tra nồng độ lactat ít nhất 1 lần/tuần. Việc theo dõi nồng độ lactat huyết thanh định kỳ đóng vai trò quan trọng nhằm phát hiện kịp thời nhiễm toan lactic, đặc biệt với bệnh nhân sử dụng linezolid dài hạn. Việc theo dõi định kỳ cần được tiến hành ngay cả khi bệnh nhân không có triệu chứng nhiễm toan lactic, do một số bệnh nhân mới xuất hiện nhiễm toan lactic do linezolid có thể không thể hiện triệu chứng nào của tình trạng này. Phát hiện muộn nhiễm toan lactic có thể dẫn đến tiên lượng xấu hơn trên bệnh nhân [1], [6], [10].

Tóm lại, nhiễm toan lactic là tác dụng không mong muốn hiếm gặp của linezolid, nhưng có khả năng gây tử vong. Cần theo dõi công thức máu và nồng độ lactat thường xuyên trong suốt quá trình điều trị, đặc biệt với các bệnh nhân có nguy cơ cao và sử dụng linezolid dài ngày [1] để phát hiện sớm trường hợp nhiễm toan lactic và có biện pháp xử trí kịp thời. Cần lưu ý, biện pháp điều trị cho tất cả các phản ứng có hại nên được cá thể hóa dựa trên đặc điểm của từng bệnh nhân và các triệu chứng mà bệnh nhân gặp phải [3]. Nếu ghi nhận được phản ứng có hại liên quan đến linezolid và các thuốc khác, đặc biệt là các phản ứng nghiêm trọng, cán bộ y tế cần gửi báo cáo theo quy định của Bộ Y tế về

Trung tâm DI & ADR Quốc gia hoặc Trung tâm DI & ADR Khu vực TP. Hồ Chí Minh để cập nhật vào cơ sở dữ liệu ADR của Việt Nam [11].

Tài liệu tham khảo

1. Alessandro Santini et al (2017). Linezolid-induced lactic acidosis: the thin line between bacterial and mitochondrial ribosomes. Expert Opinion on Drug Safety.
2. The Electronic Medicines Compendium (eMC). Linezolid 2 mg/ml solution for infusion - Summary of product characteristics. Retrieved on 11th September 2018 from <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5120/smpc>.
3. Philip E. Tobias et al (2018). A Case of Linezolid Induced Toxicity. Journal of Pharmacy Practice.
4. Nichole Suzanne Zuccarinia et al (2016). Lactic Acidosis Induced by Linezolid Mimics Symptoms of an Acute Intracranial Bleed: A Case Report and Literature. J Clin Med Res. 8(10):753-756.
5. Rachoin et al (2010). Treatment of lactic acidosis: Appropriate confusion. Journal of Hospital Medicine 5:E1–E7.
6. Jae Hyoung Im et al (2015). Incidence and risk factors of linezolid-induced lactic acidosis. International Journal of Infectious Diseases 31; 47–52.
7. Khoa Cấp cứu A9 - Bệnh viện Bạch Mai. Hồi sức cấp cứu - Tiếp cận theo các phác đồ (biên dịch theo ấn bản lần thứ hai - 2012). Nhà xuất bản Khoa học Kỹ thuật.
8. Vũ Văn Đính và cộng sự (2012). Hồi sức cấp cứu toàn tập. Nhà xuất bản Y học.
9. Adam J. Sawyer et al (2014). Linezolid-Induced Lactic Acidosis Corrected With Sustained Low-Efficiency Dialysis: A Case Report. Am J Kidney Dis. 64(3):457-459.
10. M. Djibre et al (2015). Fatal lactic acidosis associated with linezolid therapy. Infection 43:125–126.
11. Thông tư số 23/2011/TT-BYT ngày 10/6/2011 của Bộ Y tế về Hướng dẫn sử dụng thuốc trong các cơ sở y tế có giường bệnh.

Sa đéc, Ngày 23 tháng 01 năm 2019

Người báo cáo

Bs. Phạm Kim Chung.