

## NHIỄM TOAN LACTIC LIÊN QUAN ĐẾN LINEZOLID

Linezolid là kháng sinh tổng hợp thuộc nhóm oxazolidinon, có hoạt tính chủ yếu trên vi khuẩn Gram dương.

Vi khuẩn nhạy cảm	
<b>Vi khuẩn hiếu khí Gram (+)</b> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Staphylococcus aerius</i> Tụ cầu âm tính với <i>coagulase</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumonia</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococci</i> nhóm C <i>Streptococci</i> nhóm G	<b>Vi khuẩn kỵ khí Gram (+)</b> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> Các loài <i>Peptostreptococcus</i>

### Phổ kháng khuẩn của linezolid

Linezolid có cơ chế tác dụng khác biệt, ít kháng chéo với các kháng sinh khác, sinh khả dụng đường uống xấp xỉ 100%, thâm nhập tốt vào các mô và không phải hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan và suy thận. Biến cố bất lợi thường gặp khi sử dụng thuốc bao gồm tiêu chảy (8,9%), buồn nôn (6,9%), nôn (4,3%) và đau đầu (4,2%), với tỷ lệ bệnh nhân phải ngừng điều trị do tác dụng không mong muốn là 3% [1]. Nhiễm toan lactic là tác dụng không mong muốn hiếm gặp nhưng nghiêm trọng của linezolid, có thể dẫn đến tử vong nếu bệnh nhân không được phát hiện và điều trị kịp thời [2, 3].

Nhiễm toan lactic được định nghĩa khi nồng độ lactat huyết thanh cao hơn 4 mmol/L (ngưỡng bình thường 0,5 - 1,5 mmol/L) [4]. Hầu như các trường hợp nhiễm toan chuyển hóa có kèm theo tăng khoảng trống anion, tuy nhiên nồng độ lactat máu có thể tăng kể cả khi khoảng trống anion bình thường, đặc biệt nếu bệnh nhân có tình trạng giảm albumin máu [4, 5].

### Dịch tễ và triệu chứng lâm sàng

Tỷ lệ ghi nhận biến cố nhiễm toan lactic liên quan đến linezolid dao động giữa các nghiên cứu, từ 2% đến 33%, trong đó tỷ lệ tử vong tương đối cao, lên đến 26% [3, 6]. Các triệu chứng lâm sàng của nhiễm toan lactic do linezolid thường không đặc hiệu, như rối loạn tiêu hóa, thay đổi trạng thái tâm thần, khó thở; trong trường hợp nghiêm trọng có thể suy tuần hoàn, đáp ứng kém với catecholamin, cơ tim giảm co bóp dẫn đến tử vong [2, 3, 6, 7].

### **Cơ chế gây nhiễm toan lactic**

Cơ chế tác dụng của linezolid là ức chế tổng hợp protein của vi khuẩn thông qua việc gắn vào tiểu đơn vị 50S của ribosom, từ đó ức chế sự hình thành phức hợp khởi đầu của quá trình dịch mã. Đồng thời linezolid liên kết với ribosom tế bào của người, ức chế các phức hợp chuỗi hô hấp ty thể, dẫn đến tình trạng thiếu oxy mô cục bộ [2, 3, 8]. Điều này gợi ý đa hình di truyền có thể là một yếu tố nguy cơ nhiễm toan lactic do linezolid, tuy nhiên dữ liệu hiện có từ các nghiên cứu còn hạn chế [6, 9].

### **Yếu tố nguy cơ**

Thời gian sử dụng linezolid là một yếu tố nguy cơ đã được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu. Nguy cơ tăng lên khi thời gian sử dụng linezolid > 4 tuần, tuy nhiên thời gian khởi phát có thể ngắn hơn (trong vòng 7 ngày đầu dùng thuốc) trên những bệnh nhân có suy giảm miễn dịch và có bệnh mắc kèm [10, 11].

Người cao tuổi có nguy cơ cao hơn và thời gian khởi phát biến cố sớm hơn, có thể do tình trạng lâm sàng nặng hơn và mắc nhiều bệnh lý nền [3, 11].

Một số nghiên cứu chỉ ra mối liên hệ giữa nồng độ linezolid tích lũy với độc tính của thuốc, đặc biệt trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận [12]. Theo dõi điều trị thông qua nồng độ đáy linezolid trong máu (TDM) là hướng tiếp cận giảm thiểu nguy cơ gặp độc tính trên các bệnh nhân có nguy cơ cao. Ngưỡng nồng độ đáy linezolid 2-7 µg/mL được đề xuất, tuy nhiên

chưa có đồng thuận trên thế giới, và phương pháp này chưa áp dụng rộng rãi trên lâm sàng tại Việt Nam [12, 13].

Linezolid chủ yếu được chuyển hóa qua gan, do vậy bệnh nhân suy giảm chức năng gan có nguy cơ gặp độc tính cao hơn. Một nghiên cứu chỉ ra nồng độ linezolid trong máu trên bệnh nhân suy gan cao hơn 4-6 lần [3].

Một số yếu tố nguy cơ khác đã được đề cập trong các nghiên cứu quan sát bao gồm: điểm SOFA cao, nồng độ glucose máu > 8 mmol/L, đang sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPI), amiodaron, amlodipin [3, 11].

### **Theo dõi và xử trí**

Không có xét nghiệm chẩn đoán đặc hiệu nhiễm toan lactic do linezolid, tuy nhiên nồng độ lactic máu có thể định hướng chẩn đoán sau khi đã loại trừ các nguyên nhân bệnh lý [2].

Biện pháp xử trí đầu tiên là ngừng sử dụng linezolid. Hầu hết các trường hợp hồi phục trong vòng 1-15 ngày sau khi ngừng thuốc [2, 3]. Ở những bệnh nhân nặng, tiên lượng tử vong cao, có thể cân nhắc truyền bicarbonat để cân bằng pH nội bào [3]. Ngoài ra, liệu pháp thay thế thận có thể cải thiện tình trạng nhiễm toan lactic thông qua thải trừ linezolid tích lũy. Cần loại trừ các yếu tố có thể dẫn đến nhiễm toan lactic khác như thiếu hụt thiamin, hạ oxy máu và các thuốc ức chế ty thể (cyanid, rotenon và metformin) [2, 3].

### **Dự phòng**

Trong quá trình điều trị bằng linezolid, không nên sử dụng các thuốc ảnh hưởng đến chức năng ty thể. Ở bệnh nhân có nguy cơ cao, nên theo dõi sát nồng độ lactat máu, ít nhất một tuần một lần. Việc theo dõi khí máu động mạch giúp phát hiện sớm và xử trí kịp thời biến cố nhiễm toan lactic [2, 3, 11, 14].

### **Kết luận**

Nhiễm toan lactic máu là tác dụng không mong muốn hiếm gặp nhưng nghiêm trọng của linezolid, có thể dẫn đến tử vong. Bệnh nhân có triệu chứng và dấu hiệu của nhiễm toan lactic bao gồm buồn nôn, nôn, đau bụng, tăng thông khí cần được hỗ trợ y tế kịp thời. Trong trường hợp có nhiễm toan lactic liên quan đến linezolid, cân nhắc kỹ nguy cơ - lợi ích của việc tiếp tục điều trị và khả năng thay thế linezolid bằng kháng sinh khác đáp ứng yêu cầu điều trị.

### **Tài liệu tham khảo**

1. The Electronic Medicines Compendium (2017) Zyvox 2 mg/ml Solution for Infusion. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2931>.
2. Santini A, Ronchi D, Garbellini M, Piga D, Protti A (2017) Linezolid-induced lactic acidosis: the thin line between bacterial and mitochondrial ribosomes. *Expert Opin Drug Saf* 16:833–843
3. Im JH, Baek JH, Kwon HY, Lee JS (2015) Incidence and risk factors of linezolid-induced lactic acidosis. *Int J Infect Dis* 31:47–52
4. Causes of lactic acidosis - UpToDate. [https://www.uptodate.com/contents/causes-of-lactic-acidosis?search=lactic%20acidosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/causes-of-lactic-acidosis?search=lactic%20acidosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1). Accessed 4 Nov 2024
5. Kraut JA, Madias NE (2014) Lactic Acidosis. *New England Journal of Medicine* 371:2309–2319
6. Mao Y, Dai D, Jin H, Wang Y (2018) The risk factors of linezolid-induced lactic acidosis. *Medicine (Baltimore)* 97:e12114
7. Chen C-C, Liu W-T, Lin S-H (2022) Lactic acidosis associated with standard dose linezolid in a kidney recipient with impaired renal function. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 26:101701
8. De Vriese AS, Coster RV, Smet J, et al (2006) Linezolid-induced inhibition of mitochondrial protein synthesis. *Clin Infect Dis* 42:1111–

1117

9. Kronen T, Agrawal A, Reddy P (2023) Acute Onset Lactic Acidosis Secondary to Linezolid. *Cureus* 15:e35891

10. Zhang N, Zhang F, Chen Z, Huang R, Xia J, Liu J (2022) Successful treatment of linezolid-induced severe lactic acidosis with continuous venovenous hemodiafiltration: A case report. *Saudi Pharm J* 30:108–111

11. Liu T, Hu C, Wu J, Liu M, Que Y, Wang J, Fang X, Xu G, Li H (2021) Incidence and Associated Risk Factors for Lactic Acidosis Induced by Linezolid Therapy in a Case-Control Study in Patients Older Than 85 Years. *Front Med (Lausanne)* 8:604680

12. Pea F, Cojutti PG, Baraldo M (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 & Clinical Pharmacology & Toxicology* 121:303–308

13. Crass RL, Cojutti PG, Pai MP, Pea F (2019) Reappraisal of Linezolid Dosing in Renal Impairment To Improve Safety. *Antimicrob Agents Chemother.* <https://doi.org/10.1128/AAC.00605-19>

14. Im JH, Lee J-S, Chung M-H, Kwon HY, Lee M-J, Baek JH (2021) Effect of a serum lactate monitoring recommendation policy on patients treated with linezolid. *Medicine* 100: