**THEO DÕI, PHÁT HIỆN VÀ XỬ TRÍ**

**TÁC ĐỘNG CỦA KHÁNG SINH TRÊN TIỂU CẦU**

By [ngoctramanh](https://www.nhipcauduoclamsang.com/author/ngoctramanh/) [Dược điều trị](https://www.nhipcauduoclamsang.com/category/thuc-hanh/duoc-dieu-tri/), [FDA - ADR - Cảnh giác dược](https://www.nhipcauduoclamsang.com/category/thuc-hanh/fda-adr-canh-giac-duoc/), [Uncategorized](https://www.nhipcauduoclamsang.com/category/uncategorized/)  [0 Comments](https://www.nhipcauduoclamsang.com/theo-doi-phat-hien-va-xu-tri-tac-dong-cua-khang-sinh-tren-tieu-cau/#respond)

*BS.Lê Đỗ Thúy Diễm*

**Giới thiệu chung**

Một trong những vấn đề khi thực hành sử dụng thuốc trên lâm sàng cần quan tâm đó là tác dụng có hại của thuốc (ADR) trên người bệnh. Hiện nay tại Việt Nam, việc báo cáo các ADR đã diễn ra ngày càng thường xuyên hơn chứng tỏ nhân viên y tế đã dành nhiều quan tâm đặc biệt cho vấn đề này. Bởi vì ADR xảy ra trên người bệnh khó có thể quy kết do nguyên nhân gì, do bệnh hay do thuốc? Điều này đòi hỏi các bác sĩ, dược sĩ phải có nhiều kinh nghiệm trong chẩn đoán, điều trị và dùng thuốc mới có thể xác định được.

Trên thực tế việc dùng thuốc tại Việt Nam, kháng sinh là nhóm thuốc được dùng phổ biến nhất và trong đó, kháng sinh nhóm beta-lactam được sử dụng nhiều nhất. Vì lẽ đó có thể dễ hiểu rằng, kháng sinh  là một trong những nhóm thuốc hay gây ra ADR. Tuy nhiên trên thực tế, một số ADR trên cơ quan tạo máu như gây giảm tiểu cầu, tăng tiểu cầu do thuốc nói chung và kháng sinh nói riêng chưa có nhiều thông tin. Trên các báo cáo y văn, rất ít tài liệu nói về vấn đề này. Và càng ít hơn nữa, đó là các hướng dẫn theo dõi, phát hiện và xử trí để người thầy thuốc có thể nắm chắc được vấn đề và thực hành một cách trôi chảy. Bài viết này với mong muốn đóng góp vào khoảng trống dữ liệu này.

1. **Các kháng sinh ảnh hưởng đến số lượng tiểu cầu đã được ghi nhận**

Bảng 1: Các nhóm kháng sinh và khả năng ảnh hưởng trên tiểu cầu đã được ghi nhận và mức độ thường gặp của chúng (8)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Nhóm** | **Ảnh hưởng trên tiểu cầu** | **Tỉ lệ gặp** |
| Beta Lactam  – Penicilline  – Cephalosporine  – Carbapenem  – Monobactam | Giảm  (Tăng tiểu cầu gặp ở Cefazolin, Cefpirom, Ertapenem) | ·   Amoxicillin < 1/1000  ·   Penicillin V không gặp  ·   Penicillin G không gặp  ·   Cefalexin < 1/1000  ·   Cefazolin có thể giảm hoặc tăng tiểu cầu (không rõ tỉ lệ)  ·   Cefadroxil < 1/1000  ·   Cefalotin < 1/1000  ·   Cefaclor < 1/1000  ·   Cefuroxim không rõ  ·   1/1000 < Cefixim < 1/100  ·   Cefotaxim < 1/1000  ·   1/1000 < Ceftriaxon < 1/100  ·   1/1000 < Ceftazidim < 1/100  ·   Cefepim không gặp  ·   1/1000 < Cefpirom < 1/100  ·   Ticarcillin không gặp  ·   Piperacillin không gặp  ·   1/1000 < Meropenem < 1/100  ·   1/1000 < Imipenem < 1/100  ·   Ertapenem tăng hoặc giảm với tỉ lệ gặp ≥ 1/100  ·   1/1000 < Doripenem < 1/100 |
| Glycopeptide | Giảm | ·   Vancomycin < 1/100  ·   1/1000 < Teicoplanin < 1/100 |
| Fosfomycin | Không |  |
| Polymycin | Không |  |
| Macrolide | Không |  |
| Aminoside | Giảm | ·   Amikacin < 1/1000  ·   Gentamicin không gặp |
| Phenicol | Giảm | 1/1000 < Cloramphenicol < 1/100 |
| Tetracyclin | Giảm | Tetracyclin < 1/1000 |
| Quinolone | Giảm | ·   Acid nalidixic < 1/1000  ·   1/1000 < Ciprofloxacin < 1/100  ·   Pefloxacin tần suất không xác định  ·   Norfloxacin không gặp  ·   Ofloxacin không gặp  ·   Levofloxacin không gặp  ·   Moxifloxacin không gặp  ·   Gatifloxacin |
| Rifampicin | Giảm | Rifampicin < 1/1000 |
| Cotrimoxazole | Có | Cotrimoxazole < 1/1000 |

1. **Giảm tiểu cầu do kháng sinh**

Giảm tiểu cầu trên lâm sàng gồm những trường hợp sau (18):

* Giảm tiểu cầu giả (Pseudothrombocytopenia): Giảm tiểu cầu giả là một trường hợp khi có kết quả xét nghiệm tiểu cầu giảm nhưng không phù hợp lâm sàng có thể do tiểu cầu đã bị đóng cục do phản ứng với EDTA. Để phát hiện giảm tiểu cầu giả có thể lặp lại xét nghiệm đếm số lượng tiểu cầu với một mẫu máu mới hoặc phết máu ngoại vi. Thông thường, mẫu máu được lấy cho vào ống nghiệm có chứa chất chống đông không phải EDTA (ví dụ Citrate).
* Giảm tiểu cầu: Được xác định khi số lượng tiểu cầu ở mức dưới giới hạn bình thường (≤ 150 000 /microL). Một số bệnh nhân có giá trị bình thường ở mức thấp hơn giá trị này một chút nhưng là bình thường với bệnh nhân đó và có thể không cần phải can thiệp gì. Nếu bệnh nhân có mức giảm đáng kể số lượng tiểu cầu, cần lặp lại việc đếm số lượng tiểu cầu trong 1-2 ngày để xác định xem có xu hướng giảm hay không.
* Giảm tiểu cầu miễn dịch nguyên phát (ITP – Primary Immune thrombocytopenia): Là một hiện tượng tự miễn không có nguyên nhân rõ ràng.
* Giảm tiểu cầu miễn dịch do thuốc (DITP – Drugs ITP): DITP là một hình thức thứ cấp của ITP gây ra do thuốc (hoặc chất chuyển hóa của nó) qua trung gian kháng thể.
* Giảm tiểu cầu do thuốc không qua cơ chế miễn dịch: Nhiều loại thuốc điều trị có thể gây ra giảm tiểu cầu do khả năng ức chế tủy xương của thuốc.
* Giảm tiểu cầu do Heparin (Heparin-Induced thrombocytopenia – HIT): Nguyên nhân do một phản ứng đặc biệt giữa Heparin và tiểu cầu khi chúng tiếp xúc với nhau và thường đi kèm với nguy cơ huyết khối đe dọa tính mạng. Kháng thể HIT có thể thúc đẩy hình thành huyết khối bằng cách kích hoạt tiểu cầu. Bệnh nhân nghi ngờ có HIT phải được đổi ngay sang loại thuốc chống đông máu khác.

Bảng 2: Cơ chế gây giảm tiểu cầu của các nhóm kháng sinh (1)

|  |  |
| --- | --- |
| **Nhóm** | **Cơ chế tác động** |
| Beta-lactam | DITP |
| Glycopeptide | DITP |
| Aminoside | Chưa rõ |
| Phenicol | Chưa rõ |
| Tetracycline | Chưa rõ |
| Quinolone | DITP |
| Rifampicin | DITP |
| Cotrimoxazole | DITP |

Giảm tiểu cầu theo cơ chế DITP là do việc gia tăng phá hủy tiểu cầu (hiếm hơn là các đại bào trong tủy xương) bởi thuốc và các kháng thể phản ứng tiểu cầu (1-3). Trong hầu hết các ca, các kháng thể tiểu cầu phụ thuộc thuốc liên kết không cộng hóa trị với các kháng nguyên tiểu cầu (cụ thể thông qua các vùng Fab của chúng).

DITP gặp ở người lớn nhiều hơn là ở trẻ em (4). *Thời gian xuất hiện việc giảm tiểu cầu thường là trong vòng 2 tuần kể từ khi dùng thuốc* (5). DITP thường gây ảnh hưởng nặng trên bệnh nhân với tiểu cầu giảm xuống dưới 20 000/mcroL (5,6,7).

**Quản lý giảm tiểu cầu do kháng sinh**

Khi bệnh nhân giảm tiểu cầu và chưa loại trừ do thuốc, cần đánh giá sử dụng thuốc để xác định. Xác định khả năng giảm tiểu cầu với thuốc trước khi dùng thuốc là cần thiết, mặc dù việc này có nhiều thách thức trên lâm sàng. Các thuốc đã ghi nhận gây giảm tiểu cầu nên được thận trọng và theo dõi khi bắt đầu dùng thuốc.

Xác định việc ngừng thuốc: Với bệnh nhân ngoại trú khỏe mạnh, quyết định ngừng thuốc có thể dễ dàng nếu bệnh nhân chỉ dùng 1 loại thuốc. Tuy nhiên, nếu đang dùng nhiều loại thuốc, việc xác định ngưng loại thuốc nào là khó khăn, trong những trường hợp này thì những thuốc nào có khả năng gây giảm tiểu cầu nếu có thể nên ngưng toàn bộ và chỉ để lại những thuốc khác. Các biện pháp có thể dùng bao gồm: đổi thuốc khác không ảnh hưởng trên tiểu cầu, giảm liều hay tần suất dùng hoặc ngưng hẳn thuốc. *Thời gian phục hồi thường là 1 tuần* (5).

Đối với DITP, số lượng tiểu cầu sẽ hồi phục dần sau khi ngưng các thuốc ảnh hưởng. Nếu bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng về bầm dập, tụ máu hay chảy máu cần phải nhập viện để tiến hành can thiệp nội khoa.

Điều trị DITP:

* Lâm sàng có chảy máu hoặc tiểu cầu < 10 000 /mcroL nên chỉ định truyền tiểu cầu (2). Nếu truyền tiểu cầu mà bệnh nhân vẫn không đáp ứng, chỉ định truyền tĩnh mạch Immunoglobulin (Intravenous Immunoglobulin – IVIG) là hiệu quả để ngưng việc chảy máu (9).
* Đối với trường hợp lâm sàng không có chảy máu và không nặng, chỉ định các steroid là đầu tay vì DITP và ITP có thể không phân biệt được. Tuy nhiên, vai trò của truyền tiểu cầu trong trường hợp có chảy máu nhưng không đe dọa tính mạng, không nghiêm trọng cần cá thể hóa.

1. **Tăng tiểu cầu do kháng sinh (ET-Essential Thrombocythemia)**

Tăng tiểu cầu do kháng sinh rất hiếm gặp hơn so với giảm tiểu cầu. Tăng tiểu cầu lên trên 600 000 /mcroL (đặc biệt khi hơn 1 triệu/mcroL) là nghiêm trọng cần xác định nguyên nhân và can thiệp kịp thời. Tiểu cầu tăng do thuốc là một phản ứng tăng tiểu cầu thứ phát và ít gây khả năng huyết khối hơn so với nguyên phát. Tuy nhiên, cần thận trọng chú ý trong thực hành lâm sàng.

Việc quản lý tăng tiểu cầu do thuốc để phòng ngừa huyết khối được áp dụng khi tiểu cầu ≥ 600 000 /mcroL với liều thấp aspirin cho tới khi tiểu cầu ở ngưỡng 100 000 – 400 000 /mcroL (10, 11).

Huyết khối ở những bệnh nhân tăng tiểu cầu là biến chứng cơ bản cần phải quản lý. Huyết khối tại động mạch thường gặp hơn ở tĩnh mạch (1). Những nghiên cứu gần đây cho thấy nguy cơ huyết khối thấp hơn so với những nghiên cứu trước đây (1, 12). Rất nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng yếu tố quan trọng nhất trong nguy cơ huyết khối ở bệnh nhân có ET là có tiền sử huyết khối trước đây và trên 60 tuổi (13-16). Sự hiện diện với đột biến JAK2 V617F và các yếu tố lâm sàng khác cũng gây ra nguy cơ huyết khối.

Mô hình huyết khối IPSET được lấy từ một nhóm 891 đối tượng ET do WHO xác định như sau (1):

* Tuổi > 60 (Tỉ lệ nguy hiểm [HR] 1,5): 1 điểm
* Có các yếu tố nguy cơ tim mạch (tăng huyết áp, tiểu đường, sử dụng thuốc lá, HR 1.6): 1 điểm
* Tiền sử huyết khối (HR 1.9): 2 điểm
* Sự hiện diện của đột biến JAK2 V617F (HR 2.0): 2 điểm

Các nhóm bệnh nhân nguy cơ gặp huyết khối được chia thành 3 nhóm sau khi sử dụng mô hình trên:

* Nguy cơ huyết khối thấp (0-1 điểm): 1%/năm
* Nguy cơ huyết khối trung bình (2 điểm): 2.4%/năm
* Nguy cơ huyết khối cao (> 2 điểm): 3,6%/năm

Khuyến cáo (17):

* Những bệnh nhân mắc ET có nguy cơ thấp: nên được điều trị bằng liều thấp Aspirin hoặc chỉ theo dõi, không cần dùng phương pháp tế bào học
* Những bệnh nhân nguy cơ trung bình và cao và không có tiền sử huyết khối: khuyến cáo điều trị bằng thuốc chống đông kết hợp Aspirin liều thấp
* Đối với bệnh nhân có nguy cơ cao và có tiền sử huyết khối động mạch: khuyến cáo sử dụng thuốc chống đông máu kết hợp Aspirin liều thấp
* Đối với bệnh nhân có nguy cơ cao và có tiền sử huyết khối tĩnh mạch: khuyến cáo sử dụng thuốc làm giảm tế bào (thuộc nhóm thuốc chống ung thư và tác động vào hệ thống miễn dịch) kết hợp với thuốc chống đông toàn thân.

**Kết luận**

Nói chung, việc xác định chính xác nguyên nhân gây giảm tiểu cầu là không dễ dàng, cần phải được xem xét bởi các thầy thuốc có kinh nghiệm. Thông thường trên lâm sàng khi phát hiện bệnh nhân có giảm hoặc tăng tiểu cầu, việc theo dõi bệnh nhân là quan trọng nhất. Nếu có thể, tập hợp các chuyên gia như chuyên gia về huyết học, dược lâm sàng để tối ưu việc xác định nguyên nhân và điều trị cho người bệnh.

**Tài liệu tham khảo:**

1. *Aster RH, Curtis BR, McFarland JG, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, dianogsis, and management. J Thromb Haemost 2009; 7:911.*
2. *Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. N Engl J Med 2007; 357:580.*
3. *Arnold DM, Nazi I, Warkentin TE, et al. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. Transfus Med Rev 2013; 27:137.*
4. *Reese JA, Nguyen LP, Buchanan GR, et al. Drug-induced thrombocytopenia in children. Pediatr Blood Cancer 2013; 60:1975.*
5. *Rousan TA, Aldoss IT, Cowley BD Jr, et al. Recurrent acute thrombocytopenia in the hospitalized patient: sepsis, DIC, HIT, or antibiotic-induced thrombocytopenia. Am J Hematol 2010; 85:71.*
6. *Pedersen-Bjergaard U, Andersen M, Hansen PB. Drug-induced thrombocytopenia: clinical data on 309 cases and the effect of corticosteroid therapy. Eur J Clin Pharmacol 1997; 52:183.*
7. *George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009; :153.*
8. *Dược thư Quốc gia Việt Nam II, tái bản lần thứ 2 năm 2018.*
9. *Ray JB, Brereton WF, Nullet FR. Intravenous immune globulin for the treatment of presumed quinidine-induced thrombocytopenia. DICP 1990; 24:693.*
10. *Fenaux P, Simon M, Caulier MT, et al. Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. Cancer 1990; 66:549.*
11. *Regev A, Stark P, Blickstein D, Lahav M. Thrombotic complications in essential thrombocythemia with relatively low platelet counts. Am J Hematol 1997; 56:168.*
12. *Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G, et al. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocythemia. J Clin Oncol 1990; 8:556.*
13. *Carobbio A, Finazzi G, Antonioli E, et al. Hydroxyurea in essential thrombocythemia: rate and clinical relevance of responses by European LeukemiaNet criteria. Blood 2010; 116:1051.*
14. *Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. Am J Med 2004; 117:755.*
15. *Wolanskyj AP, Lasho TL, Schwager SM, et al. JAK2 mutation in essential thrombocythaemia: clinical associations and long-term prognostic relevance. Br J Haematol 2005; 131:208.*
16. *Montanaro M, Latagliata R, Cedrone M, et al. Thrombosis and survival in essential thrombocythemia: a regional study of 1,144 patients. Am J Hematol 2014; 89:542.*
17. *Ayalew Tefferi, MD. Prognosis and treatment of essential thrombocythemia, Uptodate, Nov 22, 2019.*
18. *Donald M Arnold et al. Drug-induced immune thrombocytopenia, Uptodate, Sep 09, 2019.*