

Nghiên cứu đánh giá hiệu quả và tính an toàn của tiêm botulinum toxin trên bệnh nhân loạn trương lực cơ cục bộ

Nguyễn Duy Duẩn^{1*}, Trương Hữu Hùng¹, Trương Thị Ái Vân¹,
Trần Thị Kim Anh¹, Nguyễn Xuân Nhân¹, Nguyễn Đình Toàn¹
(1) Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm lâm sàng của loạn trương lực cơ (LTLC) cục bộ và đánh giá hiệu quả điều trị và tính an toàn kỹ thuật tiêm Abobotulinum Toxin trên bệnh nhân LTLC cục bộ. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến cứu trên 59 bệnh nhân và 114 lần chích điều trị LTLC cục bộ tại Đơn vị Thăm dò chức năng, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế từ 7/2020 - 06/2023. Bệnh nhân được đánh giá mức độ nặng theo các thang điểm và theo dõi mỗi một tháng sau chích ghi nhận cảm nhận cải thiện chủ quan tối đa và tác dụng phụ của kỹ thuật chích. **Kết quả:** Tỷ lệ bệnh nhân đến điều trị các LTLC cục bộ gồm Giật nửa mặt (GNM): Co thắt mí (CTM): LTLC cổ: LTLC chi: LTLC hàm miệng với số ca lần lượt là 17: 12: 20: 8: 2. Với GNM, nguyên nhân nguyên phát chiếm 82,4%, thang điểm lượng giá GNM là $6,1 \pm 0,5$; được tiêm $80,9 \pm 29,9$ U Abobotulinum; giúp cải thiện tối đa > 50% và hoàn toàn trong 83,9% lần chích, tác dụng phụ phổ biến nhất là yếu cơ mặt chiếm 47,0% bệnh nhân và 41,9% tính trên số lần chích. Với CTM, mức độ nặng trung bình là theo thang điểm Jankovic's $5,5 \pm 0,9$; liều thuốc điều trị trung bình $68,1 \pm 27,6$ giúp 90,5% cải thiện > 50% và hoàn toàn; chỉ có 2 bệnh nhân bị bầm tím và 1/3 bệnh nhân mắt nhắm không kín và không có bệnh nhân sụp mí. Với LTLC cổ, độ nặng theo thang điểm LTLC cổ Tây Toronto là $26,3 \pm 9,6$; với liều trung bình $406,1 \pm 225,2$ giúp cải thiện 97,8% lần chích, 1 bệnh nhân có đau cổ nhiều hơn. Tác dụng phụ ghi nhận là 1 bệnh nhân ngất phế vị và 1 bệnh nhân có triệu chứng giống nhiễm cúm sau tiêm. Bệnh nhân LTLC chi ghi nhận 100% cải thiện lượng giá chủ quan, và chỉ có 1 bệnh nhân yếu ngón trỏ. 2 trường hợp LTLC hàm đóng đều ghi nhận cải thiện và không có tác dụng phụ nào. Tất cả các tác dụng phụ trên đều thoáng qua và nhẹ nhàng. **Kết luận:** Dạng LTLC chiếm ưu thế là loạn trương lực cơ hàm mặt và cơ cổ, chủ yếu là nguyên phát. Nghiên cứu đã chứng minh được tính hiệu quả trong cải thiện triệu chứng loạn trương lực tương đương với các nghiên cứu trên thế giới trong GNM, CTM và LTLC cổ và hiệu quả thấp hơn trong LTLC chi. Tác dụng phụ yếu cơ tại chỗ rất phổ biến trong loạn GNM và CTM, ở các LTLC khác thì hiếm gặp.

Từ khóa: loạn trương lực cơ cục bộ, Abobotulinum, tiêm Botulinum toxin, LTLC cổ, co thắt mí, giật nửa mặt.

Efficacy and safety of abobotulinum injection in patients with focal dystonia

Nguyen Duy Duẩn^{1*}, Trương Hữu Hùng¹, Trương Thị Ái Vân¹
Trần Thị Kim Anh¹, Nguyễn Xuân Nhân¹, Nguyễn Đình Toàn¹
(1) Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital

Abstract

Objectives: To investigate the clinical features of focal dystonia and evaluate the efficacy and safety of Abobotulinum injection on these patients. **Subjects and methods:** A prospective cross-sectional descriptive study on 59 patients and 114 injection sessions of focal dystonia at the Functional Exploration Unit, Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital from July 2020 to June 2023. We recorded the dystonia severity by corresponding scale and followed up every one month after the injection to document the maximal subjective improvement and side effects of the injection. **Results:** The number of patients with hemifacial spasm: blepharospasm: cervical dystonia: limb dystonia: oromandibular dystonia are 17: 12: 20: 8: 2, respectively. Regarding to hemifacial spasm, the primary cause accounted for 82.4%, the average grading scale was $6,1 \pm 0,5$; the average dose was 80.9 ± 29.9 U Abobotulinum; the proportion of complete and > 50% improvement was 83.9% of injections; the most common adverse effect was facial weakness in 47.0% of patients and 41.9% of injections. In terms of blepharospasm, the mean severity was 5.5 ± 0.9 on the

Jankovic's scale; the average therapeutic dose of 68.1 ± 27.6 helped 90.5% improve > 50% and completely; 1/3 of patients had lagophthalmos, only 2 patient had bruising but no one had ptosis. Cervical dystonia patients had mean Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale of 26.3 ± 9.6 ; using an average dose of 406.1 ± 225.2 , which improved 97.8% of injections. The most notable adverse events reported were 1 patient with vasovagal syncope and 1 patient with flu-like symptoms after injection. Limb dystonia data recorded subjective improvement in all patients, and only 1 patient had focal weakness. In 2 cases of closed jaw LTLC, both improved and had no side effects. All of the above side effects were transient and mild. **Conclusion:** Dystonia involves predominantly the facial and neck muscles, mainly of idiopathic origin. Research has demonstrated its effectiveness in improving symptoms of muscle dystonia, similar to studies conducted worldwide in hemifacial spasm, blepharospasm, and cervical dystonia, with less effectiveness in arm dystonia. Local side effects are quite common in hemifacial spasm and blepharospasm, while they are rare in other forms.

Key words: focal dystonia, Abobotulinum, Botulinum toxin injection, cervical dystonia, blepharospasm, hemifacial spasm, oromandibular dystonia, limb dystonia.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ VÀ MỤC TIÊU

Loạn trương lực cơ (LTLC) là một dạng bệnh lý rối loạn vận động thường gặp, ước tính 16,43/100,000 dân. Bệnh đặc trưng bởi những cơ cơ dai dẳng hoặc ngắt quãng gây ra những tư thế hoặc vận động tự ý, không kiểm soát, lặp đi lặp lại. Dựa vào phân bố LTLC có thể chia ra: LTLC toàn thân khi thân mình và ≥ 2 vùng khác bị ảnh hưởng, LTLC đoạn hoặc đa ổ khi ≥ 2 vị trí bị và LTLC cục bộ nếu tình trạng loạn trương lực chỉ ảnh hưởng đến một vùng duy nhất trên cơ thể. Biểu hiện rất đa dạng như: LTLC cổ (cervical dystonia), co thắt nửa mặt (hemifacial spasm), co thắt mi mắt (blepharospasm), LTLC bàn tay (focal hand dystonia) hay LTLC hàm miệng (oromandibular dystonia) [1],[2].

Đây là một bệnh mạn tính và hiếm khi tự hồi phục. Khả năng điều trị bệnh được mở rộng đáng kể trong những năm gần đây nhờ vào sự khám phá hiệu quả của chất độc thần kinh botulinum và phẫu thuật chức năng [1]. Tại màng trước synapse, thuốc Botulinum toxin (BT) khi được chích vào cơ sẽ phân hủy protein SNARE đóng vai trò hòa màng túi acetylcholine và màng trước synapse dẫn đến giảm phóng thích acetylcholine vào khe synapse [3]. Do đó, có tác dụng làm giãn cơ và cải thiện được tình trạng LTLC cục bộ của bệnh nhân. Ngoài ra, một số các nghiên cứu cho thấy BT còn có nhiều tác động ngược lên hệ thần kinh trung ương [3]. BT-A được sử dụng nhiều trên lâm sàng dưới 3 dạng thương mại phổ biến là: Onabotulinum toxin (A/Ona), Abobotulinum toxin (A/Abo) và Rimabotulinum toxin (O/Rima) [2],[3].

Thuốc BT-A đã được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ chấp thuận qua nhiều thử nghiệm tính hiệu quả và an toàn của thuốc. Cụ thể, Học viện Thần kinh học Hoa Kỳ (AAN) xếp co thắt

mí (CTM) chứng cứ A-thiết lập rõ ràng cho A/Ona và mức B-có khả năng hiệu quả cho A/Abo. Còn với giật nửa mặt (GNM), mức B cho A/Ona, mức C cho A/Abo. Với LTLC hàm miệng thì mức C A/Abo và A/Ona. Với LTLC cổ và chỉ lần lượt là mức A và B cho cả A/Ona và A/Abo [2]. Thuốc được chích mù hoặc dưới hướng siêu âm, điện cơ vào cơ đích gây ra tình trạng loạn trương lực nên rất ít tác dụng phụ, hiệu quả rõ rệt hơn so với các thuốc uống hằng ngày và khoảng 4 - 9 tháng mới tiêm lặp lại một lần. Thuốc rất hiếm có biến chứng, có thể có một vài tác dụng phụ đi kèm nhưng tác dụng này chỉ tồn tại trong thời gian ngắn (khoảng 2 - 3 tuần) [3],[4].

Thuốc đã được đưa vào sử dụng tại Việt Nam tại nhiều cơ sở y tế trong nước, tuy nhiên, chưa có báo cáo nào về hiệu quả của kỹ thuật tiêm BT-A cho điều trị các bệnh nhân LTLC cục bộ. Tại Thừa Thiên Huế, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế là đơn vị đầu tiên triển khai tiêm vào tháng 6/2020 và cần các nghiên cứu đánh giá hiệu quả và tính an toàn của thuốc trên các đối tượng. Do đó chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu:

1. Khảo sát đặc điểm lâm sàng và phân nhóm LTLC cục bộ tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế.
2. Đánh giá hiệu quả điều trị và tính an toàn của thuốc BT-A trong điều trị LTLC cục bộ.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU:

2.1. Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến cứu trên 59 bệnh nhân LTLC cục bộ và 114 lần chích tại Đơn vị Thăm dò chức năng, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế từ tháng 07/2020 - 06/2023.

2.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân: ≥ 18 tuổi, được chẩn đoán LTLC cục bộ gồm GNM, CTM, LTLC

cổ, LTLC chi và LTLC hàm miệng. Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.3. Tiêu chuẩn loại trừ: không đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

2.4. Quy trình nghiên cứu

- Ghi nhận đặc điểm nhân chủng học, quá trình bệnh sử, phân loại và lượng giá mức độ nặng qua các thang điểm các bệnh chẩn đoán LTLC cục bộ. Trong đó, sử dụng thang điểm LTLC toàn diện Tây Toronto (TWSTRS) cho LTLC cổ, thang điểm Jankovic's (JRS) cho CTM, thang điểm tàn tật tay LTLC (ADDS) cho LTLC chi, bảng kiểm LTLC hàm miệng (OMDQ-25) cho LTLC hàm miệng, và thang điểm lượng giá GNM (HSGS) [1],[5],[6].

- Sử dụng thuốc Botulinum Toxin A (type huyết thanh Abobotulinum - Dysport®) để chích vào các cơ bệnh lý theo quy trình của Bộ Y Tế với liều lượng tiêm qua đánh giá của 2 bác sĩ chuyên khoa (có thể hỗ trợ hướng dẫn siêu âm hoặc điện cơ). Tất cả các lần chích đều được thực hiện bởi 1 bác sĩ và đánh giá theo dõi được thực hiện bởi 1 bác sĩ độc lập.

- Phỏng vấn qua điện thoại hoặc gọi video hoặc

đánh giá trực tiếp để lượng giá mức độ cải thiện theo cảm giác chủ quan của bệnh nhân theo 5 mức độ: nặng hơn trước, không cải thiện, cải thiện < 50%, cải thiện > 50%, hoàn toàn hết hẳn và các tác dụng phụ có thể xảy ra vào mỗi 1 tháng sau khi chích cho đến khi bệnh nhân có triệu chứng lại như cũ [7].

- Định nghĩa tính an toàn của kỹ thuật chích BT-A: (1) đau trong LTLC cổ, LTLC chi, LTLC hàm miệng, và bầm tím vị trí chích trong GNM và CTM (2) Yếu cơ gần: sụp mí, mắt nhắm không kín trong CTM, và GNM; yếu cơ cổ và các cơ lân cận cơ chích trong LTLC cổ, LTLC chi và LTLC hàm miệng (3) Tác dụng phụ toàn thân: hội chứng cúm, hoặc bị ngất phế vị.

2.5. Xử lý thống kê

Phân tích các yếu tố nhân chủng học theo số bệnh nhân, các thang điểm, liều lượng và mức độ cải thiện theo các lần chích khác nhau, mỗi bệnh nhân có thể chích nhiều lần.

Các yếu tố nhân chủng học và đặc tính lâm sàng được tổng kết giá trị Trung bình hoặc trung vị và tỷ lệ %. Được xử lý phần mềm Excel 2016.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 1. Đặc điểm nhân chủng học và lâm sàng theo các loại LTLC cục bộ

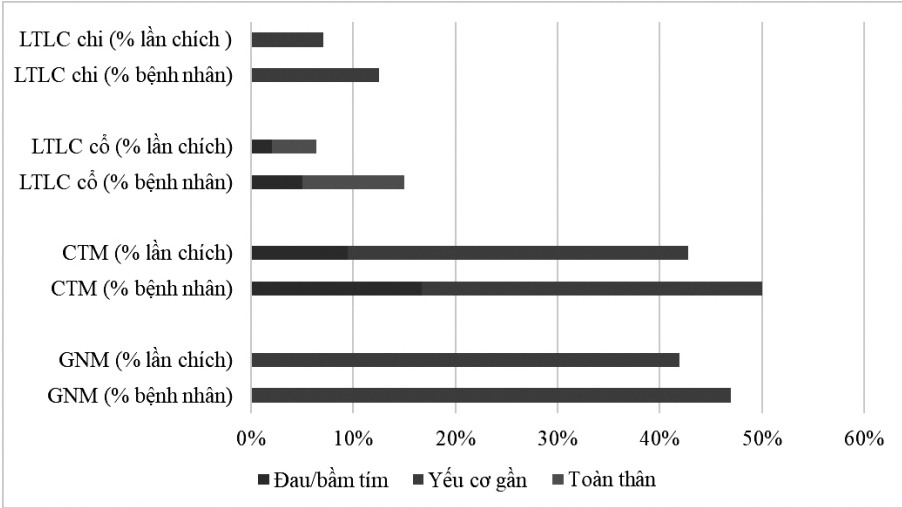
	GNM (n = 17)	CTM (n = 12)	LTLC cổ (n = 20)	LTLC chi (n = 8)	LTLC hàm miệng (n = 2)
Tuổi (X±SD)	60,2 ± 9,3	56,6 ± 18,4	47,5 ± 16,2	36,5 ± 9,4	44,5 ± 19,1
Nam – n (%)	7 (41,2%)	1 (8,3%)	14 (70,0%)	6 (75,0%)	2 (100%)
Số năm mắc bệnh (Median ± IQR)	2 (1-5)	1 (0,875-7)	3 (1-7)	3 (1,8 – 6,3)	1 (1-1)
Tiêm lần đầu n (%)	14 (82,4%)	11 (91,7 %)	11 (55,0%)	7 (87,5%)	2 (100%)
Phân dưới nhóm N (%)	- Nguyên phát: 10 (82,4%) - Xung khắc mạch máu thần kinh: 3 (17,6%) - Hai bên 2 (11,8%)	Nguyên phát: 12 (100%)	- Nguyên phát: 18 (90,0%) - Loạn động mạch: 2 (10,0%)	- LTL bàn tay nhà văn: 3 (37,5%) - Run tay LTL: 3 (37,5%) - LTLC chi sau viêm não/đột quỵ: 2 (25,0%)	- LTL hàm đóng: 2 (100%)

3.2. Tính hiệu quả của thuốc Botulinum Toxin A

Bảng 2. Tính hiệu quả của thuốc Botulinum Toxin A qua các lần tiêm

Số lần tiêm	Điểm trung bình (X±SD)	Liều lượng trung bình (X±SD) (Min-Max)	Mức độ cải thiện tối đa n (%)					Thời gian hiệu quả n (ngày) (X±SD) (Min-Max)
			Nặng hơn	Không cải thiện	Cải thiện ≤50%	Cải thiện >50%	Cải thiện hoàn toàn	
GNM (n = 31)	6,1 ± 0,5	80,9 ± 29,9 (50 - 180)	0 (0%)	0 (0%)	5 (16,1%)	25 (80,6%)	1 (3,3%)	136,1 ± 68,5 (60 - 360)
CTM (n = 21)	5,5 ± 0,9	68,1 ± 27,6 (20 - 170)	0 (0%)	0 (0%)	2 (9,5%)	18 (85,7%)	1 (4,8%)	134,3 ± 66,8 (30 - 360)
LTLC cổ (n = 46)	26,3 ± 9,6	406,1 ± 225,2 (20 - 1000)	1 (2,2%)	0 (0%)	20 (43,5%)	25 (54,3%)	0 (0%)	113,7 ± 51,9 (0 - 240)
LTLC chi (n = 14)	55,6 ± 20,5	265,7 ± 253,9 (40 - 1000)	0 (0%)	0 (0%)	10 (50,0%)	4 (50,0%)	0 (0%)	87,9 ± 21,9 (30 - 120)
LTLC hàm miệng (n = 2)	57,5 ± 10,6	225 ± 35,4 (200 - 250)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	90 ± 42,4 (60 - 120)

3.3. Tính an toàn của thuốc Botulinum Toxin A



Biểu đồ 1. Tác dụng phụ của tiêm BT-A trên số bệnh nhân và số lần chích

4. BÀN LUẬN

Với CTM và GNM, y văn ghi nhận ít các nghiên cứu RCT vì tính hiệu quả rõ ràng và ít có tranh cãi. Bằng chứng dựa vào các quan sát nhãn mở không có nhóm chứng [2]. Do đó, mức khuyến cáo với GNM chỉ ở mức B với A/Ona, và mức C với A/Abo; với CTM mức A với A/Ona, còn mức B với A/Abo.

Tuy nhiên, A/Abo cũng có hiệu quả tương đương với A/Ona trong nghiên cứu so sánh đối chứng với liều chuyển đổi 3:1 - 4:1 [2]. Các bệnh nhân GNM có tuổi trung bình của 60,2 ± 9,3 tuổi với thời gian mắc bệnh là 2 năm. Nghiên cứu của T. Herrero-Infante trên 125 bệnh nhân sử dụng chung thang điểm đánh giá cải thiện chủ quan tương đương cũng

cho thấy tỷ lệ có cải thiện chiếm 98,4% trong đó cải thiện rõ và rất rõ chiếm 96%. Có 2 bệnh nhân không cải thiện trong nghiên cứu cứu trên là nhóm đồng động sau liệt Bell's (post-paralytic), không có trong nhóm nguyên nhân của chúng tôi. Có thể đó cũng là lý do mà nghiên cứu ghi nhận cải thiện 100% [8]. Tác dụng phụ thay đổi qua các nghiên cứu khác nhau, phụ thuộc vào vị trí chích, số lượng các mũi chích, kỹ thuật, nồng độ thuốc và kinh nghiệm bác sĩ thực hiện thủ thuật [8]. Tác giả Sampaio (1997) sử dụng 70U A/Abo chích đồng đều cho các bệnh nhân GNM không kể đến mức độ nặng thì tỷ lệ tác dụng phụ ghi nhận ở 50% bệnh nhân, phổ biến nhất là yếu cơ mặt. Kết quả này cũng tương đương 47,0% trong nghiên cứu của chúng tôi với liều thuốc A/Abo tương tự $80,9 \pm 29,9$ (50-180) [9]. Tuy nhiên, tỷ lệ này giảm xuống còn 41,9% khi tính trên tổng các lần chích do việc điều chỉnh liều phù hợp nếu có tác dụng phụ xảy ra. Một điểm cần nhấn mạnh là các triệu chứng này nhẹ và thoáng qua ở tất cả các ca bệnh [9],[10]. Trong khi đó, các bệnh nhân CTM có độ tuổi trung bình thấp hơn $56,6 \pm 18,4$, thời gian mắc bệnh trung bình là 1 năm, toàn bộ là nguyên phát. Trong CTM, liều sử dụng cho một bên mắt thay đổi tùy vào chủng tộc, ở Mỹ trong nghiên cứu của Truong (2008) cho thấy liều cân bằng tối ưu giữa hiệu quả lâu dài và an toàn hợp lý có thể là 160U/hai mắt trong tương quan so sánh liều với 80U/hai mắt và 240U/hai mắt [11]. Trong khi đó, liều lượng chích trung bình của chúng tôi $68,1 \pm 27,6$ (20 - 170), thấp hơn so với mức thấp nhất 80U trong nghiên cứu. Lý giải cho sự khác biệt này đó là: với bệnh nhân chích lần đầu, chúng tôi bắt đầu với liều thấp và tăng dần qua các lần chích, các bệnh nhân đã chích nhiều lần thì một số chỉ cần liều thấp đã có tác dụng, hoặc giảm liều xuống với các bệnh nhân bị tác dụng phụ với lần chích sau [12]. Đây cũng là lý do mà nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận trường hợp sụp mí trong khi Truong báo cáo 13% bị sụp mí. Tác dụng phụ gặp trong 33,3% mắt nhắm không kín, cao hơn trong nghiên cứu của Truong (2008), với 10% bệnh nhân sử dụng A/Abo 80U hai mắt. Nguyên nhân có thể lý giải trong trường hợp này là tác dụng làm teo cơ, và yếu cơ của A/Abo sau nhiều lần chích, thực tế, nghiên cứu cho thấy tác dụng phụ gặp trên những bệnh nhân chích nhiều lần trước đó. Một điểm tương đồng thú vị với tập nghiên cứu của Truong (2008) là bệnh nhân 80 tuổi với liều 35U/một mắt cũng ghi nhận sự cải thiện 100% sau liều chích lần đầu. Tuy nhiên, hiện tượng này cần được phân tích thận trọng, có thể là sự trùng hợp ngẫu nhiên.

Theo Học viện Thần kinh học Hoa Kỳ, BT được

khuyến cáo đầu tay với LTLC cổ và 2 type huyết thanh A/Abo, A/Rima đều được chứng minh hiệu quả với mức bằng chứng A [13]. Nghiên cứu của Truong và cộng sự (2010) trên 116 bệnh nhân lt cổ thì tuổi trung vị 53 tuổi, khoảng tuổi 20 - 79 tuổi tương đương với nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên thời gian mắc bệnh trung bình của nghiên cứu chúng tôi thấp hơn rất nhiều so với nghiên cứu của Truong là 12 năm [14]. Tùy vào tình trạng bệnh nhân, có thể bắt đầu với liều 250 - 1000 U, trong nghiên cứu này, tác giả bắt đầu điều trị với liều 500U cho tất cả bệnh nhân. Nghiên cứu chúng tôi cho thấy sự tương đồng này với việc sử dụng liều trung bình $406,1 \pm 225,2$ (20-1000). Đa số các bệnh nhân điều trị với liều 500U, 1 bệnh nhân chích lần thứ 11 nhận liều rất thấp 20U vào 1 cơ do tác dụng phụ yếu cổ trước đó, và 1 bệnh nhân chích lần thứ 7 với liều 1000U. Tỷ lệ cải thiện chủ quan cá nhân của bệnh nhân chiếm 97,8% - tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của Truong (2005) chỉ 78%. Sự khác biệt này có thể do Truong và cộng sự sử dụng lại công cụ TWSTRS tại thời điểm 4 tuần thay vì chúng tôi sử dụng phương pháp đánh giá chủ quan dựa vào bệnh nhân tại thời điểm cải thiện tối đa. Nghiên cứu của Truong 2005 cũng cho thấy rằng 16% bệnh nhân nhận giả dược vẫn báo cáo cải thiện tình trạng LTLC so với mức nền [15]. Một bệnh nhân không thấy đáp ứng sau tiêm 4 tuần với LTLC cổ đầu xoay và nâng vai, cơ đích chọn là cơ gối đầu và cơ ức đòn chũm đánh giá tiêm bằng tay, lần đầu, không có hướng dẫn siêu âm. Theo nghiên cứu của Jinnah (2016), hai nguyên nhân phổ biến của thất bại điều trị là: không đủ liều (14/35) và không tối ưu chọn cơ đích (13/35) và 78% đã cải thiện được khi tối ưu hóa khi xem lại kế hoạch tiêm ban đầu, tỷ lệ đề kháng thuốc rất hiếm [16]. Có thể việc chúng tôi cần tối ưu hóa là việc chọn cơ đích cho lần tiêm sau bằng việc chích dưới hướng dẫn siêu âm. Các tác dụng phụ phổ biến điều trị cho đối tượng này là đau tại vị trí tiêm (14,6%), nhìn mờ (13,5%), và yếu cơ (10,8%). Trong đó chỉ có tác dụng nhìn mờ và yếu cơ lớn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm giả dược [15]. Nguyên nhân phổ biến nhất trong nghiên cứu của Truong và cộng sự (2010) là nuốt khó 9% bệnh nhân có thể do tác dụng xa của BT [14]. Một bệnh nhân bị buồn nôn, mệt mỏi sau chích 1 tuần có thể lý giải do tác dụng toàn thân của thuốc, và một bệnh nhân bị ngất phệ vị sau tiêm được điều trị truyền dịch và nằm nghỉ thì ổn định ngay sau đó.

Với 2 bệnh nhân LTLC hàm miệng đều ở dạng cầm đống, chúng tôi sử dụng liều thuốc cao hơn và vào cơ cắn và cơ thái dương so với nghiên cứu của Lee và cộng sự (2010) dùng 80U A/Abo vào cơ cắn mỗi

bên cho những trường hợp nghiêng răng ban đêm. Các đợt nghiêng răng ghi nhận trên điện cơ đồ theo dõi ban đêm đã giảm có ý nghĩa trên cơ được chích, mà không thay đổi trên cơ thái dương. Cảm giác chủ quan của bệnh nhân cũng đã cải thiện [17]. Trên 2 bệnh nhân LTLC hàm đóng, chúng tôi phân bổ ra cơ cắn và cơ thái dương hàm đều hai bên và ghi nhận cải thiện chủ quan cả 2 bệnh nhân và cũng không có tác dụng phụ nào được ghi nhận tương tự với nghiên cứu của Lee.

Với LTLC bàn tay nhà văn, Kruisdijk 2007 nhận thấy có 12/40 bệnh nhân được chích và chúng tôi cũng ghi nhận cải thiện chủ quan và khách quan của 2/2 bệnh nhân được tiêm với việc đánh máy tính và viết nhanh hơn [18]. Với điều trị run, nghiên cứu của Brin và cộng sự (2001) đã chứng minh hiệu quả của A/Ona trên 133 bệnh nhân run tay loạn trương lực trong việc cải thiện độ nặng của run tại thời điểm 6, 12 và 16 tuần [19]. Tuy nhiên, cải thiện run LTLC trên 2 bệnh nhân của chúng tôi tối thiểu ở mức 20 - 30% có thể do liều dùng còn thấp 64 và 77U A/Abo. Đó có thể cũng là lý do chúng tôi chưa ghi nhận tác dụng phụ yếu cơ tay của bệnh nhân, trong khi gặp ở 30 và 70% tương ứng với liều 50 và 100U A/Ona trong

nghiên cứu mù đôi có đối chứng của Brin (2001) [19].

5. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu bước đầu tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế trên 59 bệnh nhân và 114 lần chích, chúng tôi đã bước đầu chứng minh được hiệu quả của thuốc Botulinum Toxin A O/Abo với tính hiệu quả cao tương đương với các nghiên cứu trên thế giới trong nhóm bệnh lý GNM, CTM và LTLC cổ và LTLC hàm miệng. Trong nhóm LTLC chi, với A/Abo chúng tôi cần đánh giá hiệu quả khi tăng liều thuốc hơn với các cơ đích. Các tác dụng phụ của thuốc tại chỗ và toàn thân thấp, và tất cả đều là các tác dụng phụ nhẹ và thoáng qua.

Hạn chế nghiên cứu: cỡ mẫu còn thấp trong mỗi nhóm, cần tối ưu phương pháp chích hoàn toàn dưới hướng dẫn siêu âm trong nhóm LTLC cổ và sử dụng các phương pháp đánh giá khách quan thay vì cảm nhận chủ quan của bệnh nhân.

Ưu điểm nghiên cứu: nghiên cứu phân tích hiệu quả và tính an toàn dựa trên các lần chích và điều chỉnh liều qua các lần chích phù hợp hơn với thực tế lâm sàng thay vì sử dụng liều cố định trong các nghiên cứu RCT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. A. Albanese *et al.*, "Dystonia rating scales: Critique and recommendations," *Movement Disorders*, vol. 28, no. 7, pp. 874–883, Jun. 15, 2013. doi: 10.1002/mds.25579.
2. M. Hallett *et al.*, "Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders," *Toxicon*, vol. 67. Elsevier Ltd, pp. 94–114, Jun. 01, 2013. doi: 10.1016/j.toxicon.2012.12.004.
3. J. Jankovic, "Botulinum toxin: State of the art," *Movement Disorders*, vol. 32, no. 8. John Wiley and Sons Inc., pp. 1131–1138, Aug. 01, 2017. doi: 10.1002/mds.27072.
4. C. Ledda *et al.*, "Time to onset and duration of botulinum toxin efficacy in movement disorders," *J. Neurol.*, vol. 269, no. 7, pp. 3706–3712, Jul. 2022, doi: 10.1007/s00415-022-10995-2.
5. K. Yoshida, "Development and Validation of a Disease-Specific Oromandibular Dystonia Rating Scale (OMDRS)," *Front. Neurol.*, vol. 11, Nov. 2020, doi: 10.3389/fneur.2020.583177.
6. N. Tambasco *et al.*, "Validation of the Hemifacial Spasm Grading Scale: a clinical tool for hemifacial spasm," *Neurol. Sci.*, vol. 40, no. 9, pp. 1887–1892, Sep. 2019, doi: 10.1007/s10072-019-03921-4.
7. W. Poewe *et al.*, "What is the optimal dose of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Results of a double blind, placebo controlled, dose ranging study using Dysport®," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 64, no. 1, pp. 13–17, 1998, doi: 10.1136/jnnp.64.1.13.
8. Y. Herrero-Infante, A. Rodríguez-Sanz, J. Máñez-Miró, and F. Vivancos-Matellano, "Hemifacial spasm through the last three decades: From etiology to efficacy and safety of long-term botulinum toxin treatment," *Clin. Neurol. Neurosurg.*, vol. 203, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106555.
9. C. Sampaio *et al.*, "DYSBOT: A single-blind, randomized parallel study to determine whether any differences can be detected in the efficacy and tolerability of two formulations of botulinum toxin type A - Dysport and Botox - Assuming a ratio of 4:1," *Mov. Disord.*, vol. 12, no. 6, pp. 1013–1018, 1997, doi: 10.1002/mds.870120627.
10. N. Tambasco, M. Filidei, P. Nigro, L. Parnetti, and S. Simoni, "Botulinum toxin for the treatment of hemifacial spasm: An update on clinical studies," *Toxins*, vol. 13, no. 12. MDPI, Dec. 01, 2021. doi: 10.3390/toxins13120881.
11. D. Truong, C. Comella, H. H. Fernandez, and W. G. Ondo, "Efficacy and safety of purified botulinum toxin type A (Dysport®) for the treatment of benign essential blepharospasm: A randomized, placebo-controlled, phase II trial," *Park. Relat. Disord.*, vol. 14, no. 5, pp. 407–414, Jul. 2008, doi: 10.1016/j.parkreldis.2007.11.003.
12. D. Truong, C. Comella, H. H. Fernandez, and W. G. Ondo, "Efficacy and safety of purified botulinum toxin type A (Dysport®) for the treatment of benign essential blepharospasm: A randomized, placebo-controlled, phase

II trial," *Park. Relat. Disord.*, vol. 14, no. 5, pp. 407–414, 2008, doi: 10.1016/j.parkreldis.2007.11.003.

13. D. M. Simpson *et al.*, "Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology," *Neurology*, vol. 86, no. 19, pp. 1818–1826, 2016, doi: 10.1212/WNL.0000000000002560.

14. D. Truong *et al.*, "Long-term efficacy and safety of botulinum toxin type A (Dysport) in cervical dystonia On behalf of the Global Dysport Cervical Dystonia Study Group 1," *Parkinsonism and Related Disorders*, vol. 16. pp. 316–323, 2010.

15. D. Truong *et al.*, "Efficacy and safety of botulinum type A toxin (Dysport) in cervical Dystonia: Results of the first US randomized, double-blind, placebo-controlled study," *Mov. Disord.*, vol. 20, no. 7, pp. 783–791, Jul. 2005, doi: 10.1002/mds.20403.

16. H. A. Jinnah and E. Goodman, "Botulinum toxin treatment failures in cervical dystonia: causes, management, and outcomes," *J. Neurol.*, 2016, doi: 10.1007/s00415-016-8136-x.

17. S. J. Lee, W. D. McCall, Y. K. Kim, S. C. Chung, and J. W. Chung, "Effect of botulinum toxin injection on nocturnal bruxism: A randomized controlled trial," *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, vol. 89, no. 1, pp. 16–23, 2010, doi: 10.1097/PHM.0b013e3181bc0c78.

18. J. J. M. Kruisdijk, J. H. T. M. Koelman, B. W. Ongerboer De Visser, R. J. De Haan, and J. D. Speelman, "Botulinum toxin for writer's cramp: A randomised, placebo-controlled trial and 1-year follow-up," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 78, no. 3, pp. 264–270, 2007, doi: 10.1136/jnnp.2005.083170.

19. M. F. Brin *et al.*, "A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor," *Neurology*, vol. 56, no. 11, pp. 1523–1528, 2001, doi: 10.1212/WNL.56.11.1523.

PHỤ LỤC HÌNH ẢNH MINH HỌA

TÍNH HIỆU QUẢ

Bệnh nhân L.Q.T 53 tuổi, LTLC cổ xoay phải và nghiêng phải sau 5 lần chích



Hình 1. Trước chích, TWSTRS: 46 điểm



Hình 2. Sau 5 lần chích, cải thiện TWSTRS : 16 điểm

Bệnh nhân L.T.B 63 tuổi, co thắt mí được điều trị với Abobotulinum Toxin



Hình 3. Trước điều trị, thang điểm Jankovic 5 điểm



Hình 4. Cải thiện rõ sau chích A/Abo và sụp mí bên phải nhẹ

TÍNH AN TOÀN



Hình 5. L.T.B 63 tuổi sụp mí bên phải và bầm tím mí mắt trái sau tiêm. Tác dụng phụ hết sau 2 tuần



Hình 6. P.T.D 61 tuổi, sau tiêm 4 tuần, GNM cải thiện, nhưng yếu cơ mặt bên trái khi cười. Tác dụng phụ hết sau 1 tháng.