

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH VỔNG MẠC TRẺ ĐỂ NON HÌNH THÁI NẶNG BẰNG TIÊM THUỐC BEVACIZUMAB NỘI NHÃN

NGUYỄN XUÂN TỊNH, VŨ THỊ BÍCH THỦY

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét hiệu quả của tiêm Bevacizumab (Avastin) nội nhãn điều trị bệnh võng mạc trẻ đẻ non hình thái nặng.

Đối tượng và phương pháp: Tất cả những mắt bị bệnh võng mạc trẻ đẻ non (BVMTĐN) hình thái nặng và có chỉ định tiêm Avastin nội nhãn. Thời điểm đánh giá hiệu quả của tiêm nội nhãn là 3 tháng sau tiêm. Đánh giá kết quả điều trị bao gồm hiệu quả của tiêm nội nhãn đối với tiến triển của bệnh và những biến chứng tại chỗ cũng như toàn thân xảy ra trong và sau khi tiêm.

Kết quả: Nghiên cứu gồm 35 bệnh nhân (BN) với 70 mắt, BVMTĐN hình thái nặng, được điều trị tiêm Avastin nội nhãn. Đối tượng nghiên cứu có cân nặng trung bình khi sinh là $1288 \pm 231g$ (từ 700 đến 1700g), tuổi thai trung bình khi sinh là $29,5 \pm 1,8$ tuần (từ 26 đến 33 tuần). 100% số mắt được tiêm Avastin với liều duy nhất 100mg/0,025ml (tương đương 0,625mg

Avastin). 97,1% số mắt được điều trị, bệnh thoái triển sau tiêm thuốc một lần duy nhất. 2,9% (2/70) bệnh thoái triển không hoàn toàn, tổ chức xơ cạnh gai thị không tiêu hết nhưng không gây bong võng mạc. Không ghi nhận thấy trường hợp nào có biến chứng tại mắt hoặc toàn thân.

Kết luận: Tiêm Avastin nội nhãn điều trị bệnh võng mạc trẻ đẻ non hình thái nặng là một phương pháp điều trị rất hiệu quả, giúp BN tránh khỏi mù loà. Tuy nhiên, BN cần được theo dõi lâu dài để phát hiện các tác dụng phụ tại mắt cũng như toàn thân.

SUMMARY

Result of intravitreal injection of Avastin for severe type of retinopathy of premature

Purpose: Result of intravitreal injection of Avastin for severe type of Retinopathy of premature (ROP).

Patients and Methods: All eyes were diagnosed as severe type of ROP, and treated by intravitreal

injection of Avastin. The time evaluating was 3 months after injection. Evaluation includes the results and local, systemic complications after injections Avastin.

Results: including 70 eyes of 35 patients with severe ROP were injected Avastin. Mean birth weight is $1.288 \pm 231g$ (from 700 to 1700g), mean of gestation age is 29.5 ± 1.8 weeks (from 26 to 33 weeks). 100% of the eyes was injected with single dose 100mg/0,025ml (equal 0,625mg Avastin. Good results is 97,1% (68/70 eyes), 2,9% eyes have got average results. No local or systemic complication was noted.

Conclusion: Intravitreal injection of Avastin for treatment of severe ROP is effective treatment. Complications of this method are rare and slight.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh võng mạc trẻ đẻ non hiện nay vẫn là nguyên nhân gây mù loà ở trẻ em trong khi đã có nhiều phương pháp điều trị được áp dụng. Các nghiên cứu trước đây đã chứng minh hiệu quả của lạnh đông, laser tuy nhiên không ít các trường hợp vẫn mù lòa ngay cả khi bệnh được phát hiện và điều trị kịp thời do bệnh tiếp tục tiến triển. Từ năm 2006 đã có một số nhà nhãn khoa bắt đầu áp dụng tiêm Avastin nội nhãn để điều trị những mắt có BVMTĐN hình thái nặng và bước đầu thu được những kết quả khả quan [1],3,4,6]. Tháng 4 năm 2010 tại Bệnh viện mắt trung ương chúng tôi bắt đầu áp dụng phương pháp này để điều trị trước tiên với những mắt có BVMTĐN hình thái nặng, tiên lượng không hiệu quả khi sử dụng laser. Để có những nhận xét sơ bộ ban đầu chúng tôi nghiên cứu đề tài này với mục tiêu nghiên cứu kết quả điều trị BVMTĐN hình thái nặng bằng tiêm Avastin nội nhãn.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

- Bệnh nhân được chẩn đoán bị BVMTĐN hình thái nặng giai đoạn 2 hoặc 3, bệnh ở vùng I hoặc nửa sau vùng II và kèm theo bệnh võng mạc cộng.

- Bệnh nhân được tiêm nội nhãn Avastin tại khoa sơ sinh Bệnh viện phụ sản TW từ tháng 4/2010 đến hết tháng 1/2011.

Tiêu chuẩn loại trừ: mắt đang bị viêm kết mạc cấp, viêm tắc lệ đạo hoặc gia đình không đồng ý tham gia nghiên cứu..

2. Phương pháp nghiên cứu.

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, tiến cứu không có nhóm chứng

Chuẩn bị bệnh nhân: gia đình BN được giải thích rõ về tình trạng bệnh tật, ưu nhược điểm của phương pháp điều trị, những rủi ro của việc tiêm thuốc có thể xảy ra. Đơn tự nguyện và giấy cam đoan của gia đình BN được lưu vào hồ sơ bệnh án.

Chuẩn bị thuốc: liều thuốc tiêm mỗi mắt là 0,625mg trong 0,025ml.

Các bước tiến hành: tra mắt thuốc tê Dicain 1% 3 lần cách nhau 2 phút. Tra thuốc sát trùng Betadine 5% vào mắt. Vành mi cố định nhãn cầu bằng pince Tiêm nội nhãn Avastin. Tra Vigamox và băng che.

Theo dõi sau tiêm: đánh giá kết quả của tiêm nội nhãn, phát hiện và xử lý biến chứng theo lịch trình như sau:

- Ngày thứ nhất (ngày được tiêm).
- Ngày thứ ba sau tiêm
- Khám mỗi tuần một lần trong tháng đầu.
- Hai tháng sau theo dõi hai tuần một lần.

Đánh giá kết quả điều trị

Thời điểm đánh giá: sau tiêm 3 tháng.

Yêu cầu đánh giá: sự tiến triển của bệnh, biến chứng tại mắt và toàn thân cùng các phương pháp xử lý bổ xung

Kết quả của tiêm nội nhãn chia làm 3 mức:

- Tốt: khi xơ tiêu hoàn toàn, mạch máu võng mạc phát triển bình thường.
- Trung bình: xơ tiêu không hoàn toàn nhưng không che lấp trực thị giác. Võng mạc vùng hoàng điểm không bị co kéo, không có nếp gấp,
- Xấu: Xơ tiếp tục tăng sinh, che lấp trực thị giác, co kéo gây bong võng mạc.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu.

Tuổi thai trung bình khi sinh $29,5 \pm 1,8$ tuần, thấp nhất là 26 tuần, cao nhất 33 tuần.

Bảng 1: Tuổi thai khi sinh

Tác giả	Nước	Số mắt	Tuổi thai khi sinh (tuần)		
			Trung bình	Thấp nhất	Cao nhất
Mintz H.A [6]	Mỹ	11	24,3	23	28
Dorta [4]	Chile		25,57	23	28
Nguyễn Xuân Tịnh Vũ Thị Bích Thủy	Việt Nam	70	29,5	26	33

Tuổi thai nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các tác giả khác trên thế giới, điều này cũng cho thấy khả năng cứu sống BN sinh non trên thế giới tốt hơn chúng ta.

Cân nặng trung bình khi sinh là $1288 \pm 231g$ (từ 700g đến 1700g), cao hơn Mintz-H. A (706,4 g) và Dorta (846,57g).

Như vậy ở Việt Nam BVMTĐN hình thái nặng vẫn gặp ở những trẻ có cân nặng, tuổi thai khi sinh cao hơn rất nhiều so với các nước khác và đây có thể là một đặc điểm khác biệt giữa BVMTĐN ở các nước đang phát triển và các nước phát triển.

2. Kết quả điều trị.

Kết quả đạt được là 100% số mắt bệnh đều tiến triển tốt hơn so với trước tiêm ở hai mức độ tốt hoặc trung bình và không có kết quả xấu. Đây là một kết quả rất đáng khả quan đối với một hình thái bệnh nặng mà nếu sử dụng laser kết quả sẽ rất thấp.

Kết quả tốt ở 68/70 mắt (chiếm 97,1%), ở những mắt này bệnh thoái triển tốt, xơ tiêu hoàn toàn, mạch máu phát triển bình thường, không có nếp gấp võng mạc và co kéo hoàng điểm.

Có 2 mắt (chiếm 2,9%) đạt kết quả trung bình và không có mắt nào có kết quả xấu. Ở 2 mắt kết quả trung bình này tổ chức xơ ở ngay trước gai thị tiêu không hoàn toàn, không che lấp trực thị giác, võng mạc vùng hoàng điểm vẫn bình thường và vẫn định thị trung tâm được. Trong nghiên cứu này 2 mắt bệnh thoái triển

không hoàn toàn là do tổ chức xơ cạnh gai thị khá cao trước khi được tiêm thuốc.

Kết quả tốt của chúng tôi thấp hơn so với Mintz H (2008) mặc dù đối tượng nghiên cứu khá tương đồng, nghiên cứu của Mintz H cho kết quả tốt là 100%. Tuy nhiên chúng tôi nhận thấy nếu được tiêm khi tổ chức xơ mới bắt đầu tăng sinh thì có thể mang lại kết quả tốt, ngược lại ở những trường hợp xơ đã tăng sinh cao rồi mới tiêm thì khả năng thoái triển sẽ thấp hơn. Chúng tôi cho rằng với những hình thái bệnh nặng, nhất là khi bệnh ở vùng I nên chỉ định tiêm càng sớm càng tốt mà không cần chú ý đến giai đoạn. bệnh.

Tất cả 70 mắt nghiên cứu chỉ tiêm một mũi, không mắt nào tiêm lần thứ hai. Số lần tiêm nội nhãn chúng tôi chưa thể có nhận xét xác đáng được vì đây là nghiên cứu áp dụng đầu tiên trong nước và đối tượng chọn đã được khu trú trong phạm vi hẹp.

3. Biến chứng.

Biến chứng tại mắt

Bảng 2: Tỷ lệ biến chứng (%) của các tác giả

Tác giả	Jonas J.B [5]	Chiharu Shima [2]	N. X. Tinh V. T. B. Thủy
Thời gian theo dõi (tháng)	3	2	3
Số mắt được tiêm	5403	707	70
Tỷ lệ biến chứng (%)	Xuất huyết kết mạc		71,43
	Viêm nội nhãn	0,04	0,28
	Trợt giác mạc		1,27
	Phù kết mạc		0,28
	Đục thủy tinh	0,06	0,14
	Tăng nhãn áp		
Bong võng mạc	0,02		

Trong nghiên cứu này biến chứng hay gặp nhất là xuất huyết dưới kết mạc gặp ở 50 mắt (chiếm 71,43%). Đây là biến chứng nhẹ thường xảy ra tại nơi tiêm và thường tự hết sau vài tuần không để lại di chứng. Trong nghiên cứu có một mắt bị tăng nhãn áp (0,96%), mắt này sau khi tra Betoptic nhãn áp trở lại bình thường. Ngoài ra, chúng tôi không gặp các biến chứng nào khác tại mắt. Tỷ lệ biến chứng của chúng tôi cao hơn Mintz H, tác giả này đã nhận xét Avastin là thuốc an toàn, hiệu quả trong điều trị BVMTĐN hình thái nặng và không có biến chứng gì tại mắt và toàn thân.

Trong khi đó tỷ lệ biến chứng khi tiêm nội nhãn trên nhóm BN có bệnh mắt nói chung cũng được một số tác giả báo cáo. Jonas J.B khi nghiên cứu 5403 mắt cho thấy biến chứng viêm nội nhãn ở 2 mắt (0,04%), một mắt bong võng mạc (0,02%), 3 mắt đục thể thủy tinh tiến triển nhanh (0,06%). Chiharu Shima và cộng sự nghiên cứu 707 mắt sau hai tháng thấy có 9 mắt (1,27%) trợt giác mạc, 2 mắt phù kết mạc, 2 mắt viêm nội nhãn (0,28%) và tổn thương thể thủy tinh ở 1 mắt (0,14%),

Kết quả báo cáo của các tác giả về các biến chứng xảy ra tại mắt khác nhau chúng tôi cho rằng do đối tượng nghiên cứu có các bệnh về mắt khác nhau, tuổi nghiên cứu chưa tương đồng và cách ghi nhận biến chứng có thể khác nhau. Mặc dù vậy cần cảnh báo phải hết sức chú ý khi tiêm ở đối tượng BN là trẻ sơ

sinh vì ở lứa tuổi này thể thủy tinh có hình cầu hơn, trục nhãn cầu ngắn hơn và sự tuần hoàn điều trị cũng khó hơn ở người lớn. Bên cạnh đó cũng cần thiết phải nghiên cứu kỹ hơn để xem liệu có sự liên quan giữa thời điểm tiêm, số lần tiêm với đặc điểm của gờ xơ cũng như vùng tổn thương của BVMTĐN hay không?.

Biến chứng toàn thân: chúng tôi không ghi nhận được biến chứng toàn thân nào xảy ra và kết quả này cũng phù hợp với nhận xét của Mintz H cũng như Dorta P và cộng sự khi tiêm nội nhãn điều trị BVMTĐN. Tuy nhiên một số biến chứng đã xảy ra trong nghiên cứu của Chiharu Shima khi sử dụng Avastin tiêm nội nhãn điều trị một số bệnh khác tại mắt như nhồi máu não (1 BN), tăng huyết áp tâm thu (2 BN), ban đỏ trên mặt (1 BN).

Do số lượng nghiên cứu của chúng tôi cũng như các tác giả khi nghiên cứu về tiêm nội nhãn điều trị BVMTĐN chưa đủ lớn nên cần thiết phải nghiên cứu trên số lượng lớn hơn, thời gian theo dõi dài hơn mới có thể đưa ra những nhận xét xác đáng được. Bên cạnh đó cần đề phòng các biến chứng và biết cách xử lý khi biến chứng xảy ra.

Với những kết quả bước đầu thu được sau tiêm nội nhãn 3 tháng điều trị BVMTĐN hình thái nặng rất khả quan, biến chứng rất ít và nhẹ chúng tôi có nhận xét đây là phương pháp an toàn và là một giải pháp hiệu quả trong tình thế cấp bách điều trị BVMTĐN. Tuy nhiên cần nghiên cứu với số lượng lớn hơn, thời gian theo dõi đủ dài mới có thể khẳng định tính ưu việt của phương pháp này và đặc biệt có thể đề xuất chỉ định tiêm nội nhãn trong điều trị hình thái nặng nói riêng và BVMTĐN nói chung.

KẾT LUẬN

Theo dõi tại thời điểm ba tháng sau tiêm Avastin nội nhãn điều trị BVMTĐN hình thái nặng thấy đây là một phương pháp điều trị có hiệu quả, 97,1% đạt kết quả tốt. Biến chứng hay gặp nhất là xuất huyết kết mạc tại nơi tiêm chiếm 71,43% các biến chứng khác ít gặp và nhẹ. Cần phải nghiên cứu với số lượng lớn hơn và theo dõi dài hơn phương pháp này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Avery RL.,(2006), "Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal Bevacizumab (Avastin) treatment.", *Retina* 2006; 26: 352- 354.
2. Chiharu Shima and col, (2008), "Complications in patients after intravitreal injection of bevacizumab", *Acta Ophthalmologica*, Vol 86, Issue 4, 372-376..
3. Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, Koh HJ., (2007), "Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity.", *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*; 245(11): 1727- 1730.
4. Dorta P, Kychenthal A (2010), "Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with intravitreal bevacizumab (Avastin)", *Retina.*, 30 (4 Suppl): 24-31.
5. Jonash <http://www.nature.com/eye/journal/v22/n4/full/eye200810a.html> - aff1 J. B, Spandau U H and Schlichtenbrede F, (2008), "Short-term complications of intravitreal

injections of triamcinolone and bevacizumab”,
Eye (2008) 22, 590– 591

6. Mintz HA, Kuffer Jr.,(2008), “Intravitreal injection of
bevacizumab (Avastin) for treatment of stage 3

retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II”,
Retina; 28: 831- 838.