

## KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH VỔNG MẠC TRẺ ĐẸ NON HẬU CỰC BẰNG TIÊM THUỐC ỨC CHẾ TÂN MẠCH NỘI NHÃN

Nguyễn Xuân Tịnh\*; Đỗ Như Hơn\*

### TÓM TẮT

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng trên 50 trẻ đẻ non, gồm 100 mắt bị bệnh võng mạc (VM) trẻ đẻ non vùng hậu cực, điều trị bằng tiêm nội nhãn thuốc avastin 0,025 ml (tương đương 0,625 mg) vào cả hai mắt. Những mắt bị tái phát được tiêm bổ sung 1 mũi thứ 2 với liều tương tự như mũi tiêm thứ nhất. Đánh giá kết quả sau điều trị 6 tháng. Kết quả: tuổi thai trung bình khi sinh  $29,2 \pm 1,9$  tuần; cân nặng trung bình khi sinh  $1.216,0 \pm 258$  g. 95% bệnh thoái triển sau mũi tiêm thứ nhất, tỷ lệ tái phát 4%, có một số biến chứng nhẹ tại mắt và không để lại di chứng. Chưa ghi nhận tác dụng phụ toàn thân do tiêm thuốc gây ra. Điều trị bệnh VM trẻ đẻ non vùng hậu cực bằng tiêm avastin nội nhãn là một phương pháp điều trị rất hiệu quả. Cần tiếp tục theo dõi lâu dài để phát hiện tác dụng phụ toàn thân cũng như tại mắt do thuốc gây ra.

\* Từ khoá: Bệnh võng mạc trẻ đẻ non vùng hậu cực; Tiêm nội nhãn.

## RESULTS OF TREATMENT OF RETINOPATHY OF PREMATURITY BY INTRAVITREAL INJECTION OF VASCULAR ENDOTHELIUM GROWTH FACTOR

### SUMMARY

*Clinical intervention study was carried out on 50 babies. 100 eyes with posterior retinopathy of prematurity (ROP) were included. All eyes were treated by intravitreal injection of avastin 0.025 ml (0.625 mg). Recurrent ROP was treated by a repeated injection. Treatment result was evaluated at 6 months after injection. Result: Mean birth weight was  $1.216 \pm 258$  g, mean of gestation age was  $29.2 \pm 1.9$  weeks. 95.0% of AP-ROP was completely regressed after the first avastin injection. The recurrent ROP was seen in 4.0% and need a second injection. Some mild ocular complication were seen and resolved without any consequences. No systemic complication was recorded. Treatment of posterior ROP by intravitreal injection of avastin is very effective. However, long term follow up is needed for local and systemic side effect.*

\* Key words: Posterior retinopathy of prematurity; Intravitreal injection.

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh VM trẻ đẻ non (retinopathy of prematurity - ROP) là một trong những nguyên nhân gây mù loà chính ở trẻ em. Hàng năm, trên thế giới có hàng triệu trẻ thoát được cảnh mù loà nhờ được khám và điều trị kịp thời. Từ những năm 1990, phương pháp điều trị phổ biến đối với bệnh VM trẻ đẻ non là quang đông VM bằng

laser [1, 3]. Tuy nhiên, với trường hợp bệnh VM trẻ đẻ non xảy ra ở vùng hậu cực (vùng I và nửa sau vùng II), điều trị bằng laser nhiều khi không mang lại kết quả, bệnh vẫn tiếp tục tiến triển sau điều trị và cuối cùng trẻ phải chịu cảnh mù loà, để lại gánh nặng lớn cho gia đình và xã hội. Trong những năm gần đây, trên thế giới đã có nhiều tác giả báo cáo kết quả nghiên cứu điều trị hình thái bệnh VM trẻ đẻ non hậu cực bằng một

\* Bệnh viện Mắt Trung ương

Chịu trách nhiệm nội dung khoa học: PGS. TS. Nguyễn Văn Đàm

loại thuốc ức chế tăng sinh tân mạch và cho kết quả rất khả quan, cứu được nhiều trẻ thoát cảnh mù loà [2, 4, 5, 6, 7].

Tại Việt Nam, đây là lần đầu tiên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu áp dụng phương pháp điều trị này trên BN mắc bệnh VM trẻ đẻ non ở hậu cực với mục tiêu:

- *Đánh giá kết quả ban đầu điều trị hình thái bệnh VM trẻ đẻ non hậu cực bằng tiêm thuốc bivacizumab (avastin) nội nhãn.*
- *Ghi nhận tác dụng phụ có thể gặp tại mắt cũng như toàn thân do tiêm thuốc.*

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu.

Nghiên cứu tiến hành tại Khoa Sơ sinh, Bệnh viện Phụ sản TW và Khoa Mắt trẻ em, Bệnh viện Mắt Trung ương từ tháng 08 - 2011 đến 2 - 2012 trên những mắt bị bệnh VM trẻ đẻ non ở hậu cực có chỉ định điều trị, bao gồm:

- Mọi tổn thương của bệnh VM trẻ đẻ non vùng I kèm theo bệnh VM cộng (plus disease), hoặc bệnh ở giai đoạn 3, nhưng không kèm theo bệnh VM cộng.
- Bệnh ở nửa sau vùng II, giai đoạn 2 hoặc 3 kèm theo bệnh VM cộng.

### 2. Phương pháp nghiên cứu.

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng không đối chứng trên 100 mắt của 50 BN.

BN trong nhóm nghiên cứu được chẩn đoán, điều trị và theo dõi theo một mẫu bệnh án, đánh giá kết quả sau điều trị 6 tháng:

+ Kết quả tốt: bệnh thoái triển hoàn toàn sau điều trị, hết dấu hiệu bệnh VM cộng - mạch máu hết giãn, trở lại kích thước bình thường, tổ chức xơ, tân mạch đã tăng sinh thoái triển và tiêu dần, mạch máu VM tiếp tục phát triển dần ra phía chu biên, khi

mạch máu phát triển ra đến vùng III là có nguy cơ tái phát, gây mù do bệnh VM trẻ đẻ non đã được loại bỏ và bệnh coi như khỏi.

+ Kết quả thất bại: nếu tổ chức xơ đã tăng sinh không tiêu, gây co kéo, làm di lệch hoàng điểm, tạo ra nếp gấp VM, hoặc gây bong VM.

+ Bệnh tái phát: sau khi tiêm thuốc, bệnh thoái triển hoàn toàn, nhưng sau một thời gian, thuốc hết tác dụng (khoảng 2 tháng), dấu hiệu giãn mạch máu VM xuất hiện trở lại, tổ chức xơ tăng sinh, nếu không được điều trị, có nguy cơ gây mù.

Xử lý số liệu theo phương pháp thống kê y học bằng phần mềm SPSS 13.0.

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

### 1. Kết quả điều trị.

\* *Kết quả sau điều trị 6 tháng:*

Thành công (sau mũi tiêm đầu): 94 mắt (94%); tái phát: 4 mắt (4%); không thoái triển: 2 mắt (2%).

Trong 100 mắt được tiêm thuốc, 94 mắt bệnh thoái triển tốt sau mũi tiêm đầu tiên. Sau tiêm, các mạch máu giãn trở lại kích thước bình thường trong 3 - 4 ngày. Tân mạch cùng tổ chức xơ tiêu dần và biến mất hoàn toàn sau một thời gian, tùy thuộc vào mức độ xơ tăng sinh trước điều trị cao hay thấp, dày hay mỏng. Các mạch máu VM tiếp tục phát triển dần ra phía VM chu biên, tuy nhiên, với tốc độ rất chậm, quá trình này có khi kéo dài 3 - 4 tháng, thậm chí có trường hợp mạch máu VM gần như dừng lại khi đã phát triển sang vùng III, không phát triển ra tận bờ trước VM. Đa số trường hợp, cuối cùng mạch máu VM cũng phát triển đến tận ora serrata.

04 mắt (4,0%) của 2 BN ban đầu đáp ứng tốt với thuốc, sau tiêm mạch máu phát triển

qua vùng I sang đến vùng II, xơ tiêu hết. Tuy nhiên, sau 7 - 8 tuần, bệnh tái phát trở lại với hiện tượng mạch máu VM giãn, ngoằn ngoèo trở lại, tổ chức xơ tiếp tục tăng sinh tại đường ranh giới mới của vùng VM có mạch máu và vùng VM vô mạch. Chúng tôi tiêm bổ sung mũi thứ 2 như liều ban đầu. Sau khi tiêm, cả 4 mắt bệnh đều thoái triển tốt. 04 mắt này đều bị bệnh ở vùng I và có tăng sinh xơ cao trước điều trị lần đầu. Đưa tỷ lệ thành công cả 2 lần tiêm lên 98,0%.

02 mắt bị bệnh ở vùng I, tổ chức xơ tăng sinh rất cao ngay sát bờ gai thị phía mũi, không đáp ứng tốt với điều trị. Sau tiêm, tổ chức xơ thoái triển không hoàn toàn, xơ co kéo gây bong VM ở 1 mắt. Còn mắt kia, tổ chức xơ gây co kéo mạch máu VM về phía gờ xơ và di lệch hoàng điểm. Kết quả điều trị thất bại ở cả 2 mắt này (2,0%).

Như vậy, kết quả của chúng tôi có sự khác biệt không đáng kể so với các tác giả khác trên thế giới.

Nghiên cứu của Wu W-C.Y (2012) với 162 mắt của 85 BN điều trị bệnh VM trẻ đẻ non bằng tiêm avastin nội nhãn, 143 mắt (88%) bệnh thoái triển hoàn toàn, 4 mắt (9%) cần điều trị bổ sung bằng laser, 3 mắt (2%) bệnh tiến triển nặng hơn, phải cắt dịch kính và 2 mắt cần tiêm bổ sung mũi thứ hai [7].

Harder BC (2011) dùng avastin điều trị cho 23 mắt của 12 trẻ đẻ non bị bệnh giai đoạn II, III ở vùng I và nửa sau vùng II cho kết quả khỏi bệnh 100%, thời gian theo dõi trung bình  $30,4 \pm 25,9$  tuần [4]. Tương tự, Dorta P (2010) điều trị cho 12 mắt của 7 BN cũng cho kết quả khỏi 100%, không có mắt nào tái phát hay thất bại [0].

## 2. Biến chứng.

### \* Biến chứng tại mắt:

- Biến chứng thường gặp nhất trong quá trình điều trị là xuất huyết kết mạc tại chỗ tiêm (59%), tuy nhiên, đây là biến chứng do chấn thương khi tiêm, chứ không phải do thuốc gây ra, biến chứng này nhẹ, không cần điều trị và tự khỏi.

- Những biến chứng đáng lo ngại như viêm nội nhãn, đục thể thủy tinh, rách võng mạc... không gặp.

2 BN bị lồi mắt kèm theo tăng nhãn áp xảy ra vào tuần thứ 5 sau tiêm, BN đến khám lại thấy 2 mắt bị lồi nhẹ, kiểm tra nhãn áp thấy hơi cao (25 mmHg) (nhãn áp kế Maclakop). Mắt không cương tụ, không phù nề, làm siêu âm hốc mắt không phát hiện bất thường. BN được xử trí bằng thuốc hạ nhãn áp betoptic 0,25% tra mắt ngày 02 lần và hẹn khám lại sau 1 tuần. Tuy nhiên, do BN về nhà bị viêm phổi nên sau 1 tháng mới trở lại, tình trạng lồi mắt cũng đã hết, nhãn áp trở về bình thường. Theo gia đình kể lại, sau khi điều trị khỏi viêm phổi, tình trạng lồi mắt cũng giảm dần và hết. Chúng tôi cho rằng đây là tình trạng viêm tổ chức hốc mắt sau tiêm thuốc và BN sử dụng corticoid để điều trị viêm phổi nên tình trạng viêm tổ chức hốc mắt đã giải quyết. Tình trạng tăng nhẹ nhãn áp ở 2 mắt này phải chăng là thứ phát, do hiện tượng viêm tổ chức hốc mắt gây chèn ép vào nhãn cầu, sau khi hết lồi mắt, nhãn áp trở về bình thường. Chúng tôi cắt thuốc điều trị tăng nhãn áp và tiếp tục theo dõi trong những tháng tiếp theo thấy nhãn áp hoàn toàn ổn định, không có tổn thương do tăng nhãn áp gây ra.

### \* Biến chứng toàn thân:

Cũng như các tác giả khác, chúng tôi chưa ghi nhận biến chứng toàn thân do tiêm thuốc gây ra.

### KẾT LUẬN

Điều trị bệnh VM trẻ đẻ non vùng hậu cực bằng tiêm thuốc avastin nội nhãn là một phương pháp điều trị rất hiệu quả. Biến chứng tại mắt ít gặp, nhẹ và không để lại di chứng. Tuy nhiên, cần phải tiếp tục theo dõi lâu dài để phát hiện tác dụng phụ của thuốc lên toàn thân cũng như tại mắt.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Xuân Tịnh. Nghiên cứu đặc điểm bệnh VM trẻ đẻ non và kết quả bước đầu ứng dụng laser trong điều trị. Luận án Tiến sỹ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội. 2008.
2. Dorta P, Kychenthal A. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with intravitreal bevacizumab (avastin). *Retina*, 2010, 30 (4), pp. 24-31.
3. Fleming T.N., Runge P.E. Diode laser photocoagulation for prethreshold posterior retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*, 1992, 114, pp.589-592.
4. Harder BC, von Baltz S, Jonas JB. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2011, Dec, 27 (6), pp.623-627.
5. Helen A. Mintz-Hittner, M.D. Intravitreal bevacizumab injections versus conventional laser surgery for vision - threatening ROP: A prospective, randomized, non-blinded, controlled, multi-center. *N Engl J Med*. 2011, Feb, 17 (364), pp.603-615.
6. Mintz-Hittner HA, Kuffel RR. Intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina*. 2008, 28 (6), pp.831-838.
7. Wu W-C, Yeh P-T, Chen S-N, Yang C-M. An updated study of the use of bevacizumab in the treatment of patients with prethreshold ROP in Taiwan. *Am J Ophthalmol*. 2012, Sep, 8.

**Ngày nhận bài: 30/10/2012**

**Ngày giao phản biện: 15/11/2012**

**Ngày giao bản thảo in: 6/12/2012**

