

**HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ LOẠN TRƯƠNG LỰC CỔ NGUYÊN PHÁT
BẰNG TIÊM BOTULINUM TOXIN A TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TÂM ANH:
NGHIÊN CỨU TRÊN 17 TRƯỜNG HỢP**

**Vũ Thị Minh¹, Nguyễn Văn Liệu¹, Trương Huệ Linh¹,
Nguyễn Thu Hà¹, Kiều Thị Hậu¹**

¹ Khoa Thần kinh - Đột quy, Viện nghiên cứu Tâm Anh, Bệnh viện đa khoa Tâm Anh Hà Nội

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học: **Vũ Thị Minh**

Tác giả liên hệ chính: **Vũ Thị Minh**

Email: vuthihinh@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 03/06/2024

Ngày phản biện: 25/06/2024

Ngày chấp nhận đăng: 25/06/2024

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị bằng tiêm botulinum toxin A (Dysport®) ở bệnh nhân loạn trương lực cổ nguyên phát tại bệnh viện đa khoa Tâm Anh Hà Nội. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả và quan sát, không can thiệp trên tất cả bệnh nhân loạn trương lực cổ nguyên phát được điều trị bằng tiêm botulinum toxin A tại Bệnh viện đa khoa Tâm Anh từ tháng 11 năm 2022 đến tháng 4 năm 2024. **Kết quả:** Có 17 bệnh nhân (12 nam và 5 nữ) thỏa mãn tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu. Điểm Tsui trước điều trị là 9.71 ± 4.34 . Các cơ được lựa chọn tiêm nhiều nhất là cơ ức đòn chũm, cơ gối đầu, cơ bán gai đầu với tổng liều tiêm là 311.76 ± 88.89 đơn vị. Thời gian bắt đầu đáp ứng là 10.53 ± 5.81 ngày. Thời gian đạt hiệu quả tối đa là 30.06 ± 12.64 ngày. Thời gian duy trì hiệu quả là 120.00 ± 32.86 . Hiệu quả sau tiêm chủ quan đạt $70.00 \pm 18.03\%$. Điểm Tsui sau tiêm 4-6 tuần cải thiện có ý nghĩa so với trước điều trị ở tất cả các trường hợp. Chỉ ghi nhận 1 trường hợp gặp tác dụng phụ đau cổ sau tiêm nhưng chỉ thoáng qua. **Kết luận:** Tiêm botulinum toxin A là phương pháp hiệu quả điều trị loạn trương lực cổ nguyên phát. Tác dụng phụ thường nhẹ và thoáng qua.

Từ khóa: Botulinum toxin A, loạn trương lực, loạn trương lực cổ, loạn trương lực cổ nguyên phát.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Loạn trương lực cổ là thể loạn trương lực cơ khu trú khởi phát ở người lớn thường gặp nhất với điểm lâm sàng là tình trạng cơ cơ không tự ý và gây ra các tư thế, cử động bất thường vùng đầu cổ. Một số triệu chứng khác kèm theo như đau, run đầu và cổ hoặc các rối loạn vận động khác. Hiện nay, tiêm botulinum toxin A được xem là lựa chọn đầu tay trong điều trị tất cả các thể của loạn trương lực cổ.[1] Điều trị bằng botulinum toxin A nên được bắt đầu càng sớm càng tốt vì nếu điều trị muộn, bệnh nhân có thể có những thay đổi thứ phát ở các cơ bị co cứng, mô liên kết, mô xương và đĩa đệm cột sống cổ.[1] Hiệu quả của botulinum toxin A đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu khác nhau, tỉ lệ thành

công lên tới 70-90%.[1] Ở Việt Nam, qua tìm kiếm trên trang pubmed, và các tạp chí nghiên cứu ý khoa uy tín trong nước, chúng tôi nhận thấy các nghiên cứu về điều trị botulinum toxin A trong loạn trương lực cổ đã có từ những năm 2004, tuy nhiên chưa có nhiều và mới chỉ tập trung chủ yếu ở các bệnh viện lớn khu vực phía Nam...[2],[3] Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá hiệu quả của tiêm botulinum toxin A điều trị bệnh nhân loạn trương lực cổ tại bệnh viện đa khoa Tâm Anh Hà Nội từ tháng 11 năm 2022 đến tháng 4 năm 2024.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân trên 18 tuổi
- Thoả mãn tiêu chuẩn chẩn đoán loạn trương lực cổ nguyên phát.[4]
- Đồng ý tham gia nghiên cứu
- Được theo dõi, đánh giá sau tiêm

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân đang có nhiễm trùng tại vị trí tiêm
- Bệnh nhân có bệnh ở khớp nối thần kinh cơ như bệnh nhược cơ, hội chứng nhược cơ...
- Không đủ thông tin để phân tích số liệu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Đây là một nghiên cứu mô tả và quan sát không can thiệp quá trình điều trị với mẫu nghiên cứu gồm tất cả những bệnh nhân loạn trương lực cổ nguyên phát trên 18 tuổi được điều trị bằng tiêm botulinum toxin A tại Bệnh viện đa khoa

Tâm Anh từ tháng 11 năm 2022 đến tháng 4 năm 2024.

- Tất cả bệnh nhân được khám và ghi nhận các đặc điểm lâm sàng, đánh giá mức độ nặng của bệnh trước điều trị bằng thang điểm Tsui.[5] Mỗi bệnh nhân được ghi nhận vị trí tiêm, liều tiêm, theo dõi và đánh giá lại thang điểm Tsui sau 4-6 tuần, mức độ hiệu quả theo chủ quan của bệnh nhân và tác dụng phụ sau điều trị.
- Số liệu được phân tích dựa trên phần mềm SPSS phiên bản 29.0
- Đề cương nghiên cứu được Hội đồng đạo đức - Bệnh viện đa khoa Tâm Anh thông qua.

2.2.2. Công cụ nghiên cứu

- Bệnh án nghiên cứu
- Thang điểm Tsui
- Bệnh án điện tử trong phần mềm khám bệnh

Bảng 1. Thang điểm Tsui (Dịch bởi Vũ Thị Minh)

Biên độ		Thời gian	Nâng vai	Run	
Xoay	0 = không có 1 = nhỏ hơn	1 = không liên tục 2 = duy trì liên tục	0 = không có 1 = nhẹ và không liên tục 2 = nhẹ và duy trì liên tục, hoặc mức độ nặng và không liên tục 3 = nặng và duy trì liên tục	Mức độ nặng	1 = nhẹ 2 = nặng
Nghiêng	15 độ 2 = 15 đến 30 độ			Thời gian	1 = hằng định 2 = liên tục
Trước/ Sau	3 = hơn 30 độ				
A = xoay + nghiêng + trước/sau		B = 1; 2	C = 0;1;2;3	D = Mức độ nặng (1 ; 2) x thời gian (1; 2)	

2.2.3. Các bước tiến hành

Bước 1: Hỏi bệnh và khám lâm sàng

Bước 2: Đánh giá thang điểm độ nặng Tsui trước tiêm
Thang điểm

Bước 3: Bệnh nhân được tiêm botulinum toxin A

Bước 4: Bệnh nhân được theo dõi và đánh giá hiệu quả sau tiêm. Đánh giá thang điểm Tsui sau tiêm 4-6 tuần khi bệnh nhân tới tái khám.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận và theo dõi được tổng số 19 bệnh nhân. Hai trường hợp bệnh nhân không tái khám và do đó, không có đủ số liệu nghiên cứu bị loại khỏi nghiên cứu. Cuối cùng, chúng tôi còn lại 17 bệnh nhân để tiến hành phân tích kết quả. Trong số đó, có 12 bệnh nhân nam, 5 bệnh nhân nữ với tuổi trung bình là 51.82. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nam gặp nhiều hơn nữ (2.5/1), tương tự như trong nhiều nghiên cứu trên thế giới và một số nghiên cứu trước tại Việt

Nam.^{1,2,3} Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác lại cho thấy gặp ở nữ nhiều hơn.[6],[7]

3.1. Đặc điểm vị trí và liều tiêm

3.1.1. Về tỷ lệ các cơ được tiêm

Một trong những nguyên nhân thường gặp nhất của điều trị thất bại là lựa chọn sai cơ. Do đó, việc chọn lựa các cơ để tiêm là rất quan trọng. Thông thường, các khuyến cáo cho rằng không nên tiêm quá nhiều cơ trong cùng một lần tiêm để dễ dàng trong việc đánh giá hiệu quả và điều chỉnh liều.[8]

Trong nghiên cứu này, số vị trí tiêm trung bình trên mỗi bệnh nhân là 2.94

± 0.83 . Trong đó, cơ ức đòn chũm và cơ gối đầu là hai vị trí cơ được lựa chọn tiêm nhiều nhất với tỷ lệ 32% và 30%, tiếp theo đến cơ bán gai đầu (16%), cơ thang (12%), cơ nâng vai (8%). Đây cũng là các vị trí được lựa chọn điều trị nhiều trong các nghiên cứu khác.[8] Cơ chéo đầu dưới được tiêm trong 1 trường hợp. Đây là một cơ nằm ở lớp sâu do đó nên được tiêm dưới hướng dẫn của máy siêu âm để đảm bảo tiêm vào cơ chính xác.

3.1.2. Về liều tiêm

Bảng 2. Liều tiêm botulinum toxin A (Dysport ®)

Tên cơ	Liều tiêm botulinum toxin A (Dysport ®) (đơn vị: UI) ($\bar{x} \pm SD$)
Cơ ức đòn chũm	102.50 $\pm$ 34.54
Cơ gối đầu	135.0 $\pm$ 69.16
Cơ bán gai đầu	122.5 $\pm$ 66.02
Cơ thang	123.33 $\pm$ 25.17
Cơ nâng vai	65.00 $\pm$ 21.21
Cơ chéo đầu dưới	70
Tổng liều	311.76 $\pm$ 88.89

Lựa chọn đúng liều cho mỗi cơ có lẽ là phần khó nhất và quan trọng nhất trong điều trị loạn trương lực cổ bằng botulinum toxin A. Liều tiêm botulinum toxin A nên được chọn thấp nhất có thể để giảm tác dụng phụ, giảm sự lan toả đến các cơ lân cận, tổng liều và chi phí. Tuy nhiên, liều tiêm cũng cần đủ cao để đạt được hiệu quả mạnh và kéo dài. Liều tiêm phụ thuộc vào thể tích khối cơ mục tiêu, cửa sổ điều trị và nguy cơ liệt các cơ lân cận.⁷ Tổng liều trong nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng khi so sánh với các nghiên cứu trong nước,

tuy nhiên thấp hơn so với các nghiên cứu nước ngoài cũng như đồng thuận được đưa ra năm 2021.[2],[3],[7] Nguyên nhân có thể một phần do trọng lượng cơ thể người Việt Nam nhỏ hơn so với người phương Tây nên thể tích khối cơ cũng thấp hơn, một phần liên quan vấn đề chi phí do thuốc botulinum toxin A tại Việt Nam hiện chưa được bảo hiểm thanh toán dẫn đến đôi khi bệnh nhân sẽ phải lựa chọn tiêm với liều thấp hơn liều nhu cầu.

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Hiệu quả điều trị

Bảng 3. Hiệu quả sau tiêm

		Số lượng (n=)	Hiệu quả sau tiêm ($\bar{x} \pm SD$) (Đơn vị: %)	p
Thể bệnh	Thể đơn giản	7	75.71 $\pm$ 7.19	0.14
	Thể phức tạp	10	66.00 $\pm$ 5.42	
Thể run	Không có run	10	71.00 $\pm$ 19.69	0.39
	Có run	7	68.57 $\pm$ 16.76	
Giới	Nam	12	70.83 $\pm$ 19.29	0.39
	Nữ	5	68.00 $\pm$ 16.43	
Tổng		17	70.00 $\pm$ 18.03	

So sánh hai trung bình sử dụng kiểm định T-test

Hiệu quả điều trị theo đánh giá chủ quan của bệnh nhân trong nghiên cứu đạt trung bình 70%. Nhìn chung các nghiên cứu đều chỉ ra hiệu quả của tiêm botulinum toxin A trong điều trị loạn trương lực cổ với mức cải thiện sau tiêm có sự chênh lệch do có

sự khác nhau về đối tượng, phương pháp nghiên cứu cũng như đánh giá.[1],[2],[5],[8] Hiệu quả sau tiêm trung bình đều đạt trên 65%, và sự khác biệt giữa các nhóm theo thể bệnh, thể run, giới tính không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 4. Thay đổi điểm Tsui trước và sau điều trị

		Số lượng (n=)	Tsui trước ($\bar{x} \pm SD$)	Tsui sau ($\bar{x} \pm SD$)	p
Giới	Nam	12	11.42 $\pm$ 3.87	5.58 $\pm$ 2.84	< 0.001*
	Nữ	5	5.600 $\pm$ 2.07	2.20 $\pm$ 0.84	< 0.001*
Tổng		17	9.91 $\pm$ 4.34	4.59 $\pm$ 2.87	<0.001*

*Paired-Samples T-test

Điểm Tsui của các bệnh nhân trước điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi là 9.91 ± 4.34 , tương tự như trong nghiên cứu của tác giả Dirk Dressler và cộng sự năm 2014.⁹ Thang điểm Tsui sau điều trị có sự cải thiện có ý nghĩa so với trước điều trị ở tất cả các trường hợp. Trong nghiên cứu của Wissel và cộng sự với liều tiêm Dysport 500 đơn vị, sự khác biệt rõ rệt về điểm Tsui được thấy ở tuần thứ 4 và tuần thứ 8.[10] Nhiều nghiên cứu khác cũng đánh giá hiệu quả dựa trên thang điểm Tsui cũng cho kết quả tương đồng. [5],[11]

3.2.2. Thời gian đáp ứng điều trị

Kết quả nghiên cứu cho thấy thời gian bắt đầu thấy đáp ứng sau tiêm là 10.53 ± 5.81 ngày, hiệu quả tốt nhất đạt được sau 30.06 ± 12.64 ngày, và kéo dài 120.00 ± 32.86 ngày. Số liệu của chúng tôi có sự tương đồng so với các nghiên cứu khác.^{3,2} Thời gian kéo dài hiệu quả trong nghiên cứu của Dirk Dressler là 11.8 ± 2.7 tuần.[9] Nghiên cứu khác của tác giả Daniel Truong và cộng sự, cũng với liều 500 đơn vị Dysport cho kết quả thời gian đáp ứng trung bình dài hơn là 18.5 tuần.[12] Trong số 17 bệnh nhân của chúng tôi, có 1 trường hợp bệnh nhân sau tiêm đạt hiệu quả tốt và kéo dài, theo dõi sau 2,5 năm vẫn còn hiệu quả và chưa tiêm nhắc lại (chúng tôi không đưa bệnh nhân này vào phân tích kết quả trung bình thời gian duy trì hiệu quả). Nghiên cứu của Trần Ngọc Tài năm 2011 cũng có ghi nhận có trường hợp mà hiệu quả kéo dài 2 năm sau tiêm botulinum toxin A.[2]

3.2.3. Tác dụng phụ

Trong số 17 ca tiêm, chúng tôi chỉ ghi nhận 1 trường hợp bệnh nhân gặp tác dụng phụ là đau cổ sau tiêm. Tuy nhiên, triệu chứng ở mức độ nhẹ, và mất đi sau khoảng 2 tuần. Một số tác dụng phụ thường gặp được ghi nhận trong các nghiên cứu bao gồm: yếu cơ, nuốt khó, mỏi cổ..., đa số đều ở mức nhẹ và trung bình. [1],[2],[12]

4. KẾT LUẬN

Tiêm botulinum toxin A là phương pháp hiệu quả giúp giảm triệu chứng ở bệnh nhân loạn trương lực cổ nguyên phát với hiệu quả trung bình đạt 70% và kéo dài trung bình 4 tháng. Tác dụng phụ thường nhẹ và thoáng qua.

Điểm hạn chế của nghiên cứu là một nghiên cứu không ngẫu nhiên đối chứng, tuy nhiên chúng tôi hy vọng những kết quả từ nghiên cứu sẽ bổ sung thêm dữ liệu và tính hiệu quả của botulinum toxin A trong điều trị loạn trương lực cổ nguyên phát, từ đó thuốc ngày càng được áp dụng rộng rãi hơn trong thực hành lâm sàng.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn những bệnh nhân đã tham gia nghiên cứu, lãnh đạo Bệnh viện đa khoa Tâm Anh và tất cả thành viên trong nhóm nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Costa J, Espirito-Santo CC, Borges AA, et al (2005). Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*;(1). doi:10.1002/14651858.CD003633.pub2

2. **Trần Ngọc Tài, Lê Minh (2011).** Đặc điểm lâm sàng và điều trị bệnh loạn trương lực cơ cổ: Nhận xét trên 19 trường hợp được điều trị bằng botulinum toxin A. *Tap chí Y Học Thanh Pho Ho Chi Minh.*; tập 15, số 1, chuyên đề Nội khoa, 674- 679.
3. **Nguyễn Thị Hùng (2003).** Loạn trương lực cơ chi trên: Đặc điểm lâm sàng của 16 trường hợp và kinh nghiệm điều trị bằng toxin botulinum. *Tap chí Y Học Thanh Pho Ho Chi Minh.*; tập 7, số 4, chuyên đề Tai mũi họng – mắt, 138-141.
4. **Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al(2013).** Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord.*;28(7):863-873. doi:10.1002/mds.25475
5. **Tsui JK, Eisen A, Stoessl AJ, Calne S, et al (1986).** Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet.*;2(8501):245-247. doi:10.1016/s0140-6736(86)92070-2
6. **Kessler KR, Skutta M, Benecke R (1999).** Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety, and antibody frequency. German Dystonia Study Group. *J Neurol.*;246(4):265-274. doi:10.1007/s004150050345
7. **Dressler D, Altavista MC, Altenmueller E, et al (2021).** Consensus guidelines for botulinum toxin therapy: general algorithms and dosing tables for dystonia and spasticity. *J Neural Transm (Vienna)*;128(3):321-335. doi:10.1007/s00702-021-02312-4
8. **Truong, D., Dressler, D., Hallett, M., et al., (2023).** *Manual of botulinum toxin therapy.* Cambridge University Press.
9. **Dressler D, Tacik P, Adib Saberi F (2015).** Botulinum toxin therapy of cervical dystonia: duration of therapeutic effects. *J Neural Transm.*;122(2):297-300. doi:10.1007/s00702-014-1253-8
10. **Wissel J, Kanovsky P, Ruzicka E, et al (2001).** Efficacy and safety of a standardised 500 unit dose of Dysport® (*Clostridium botulinum* toxin type A haemagglutinin complex) in a heterogeneous cervical dystonia population: results of a prospective, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *J Neurol.* ;248(12):1073-1078. doi:10.1007/s004150170028
11. **Colosimo C, Charles D, Misra VP, et al (2019).** How satisfied are cervical dystonia patients after 3 years of botulinum toxin type A treatment? Results from a prospective, long-term observational study. *J Neurol.* ;266(12):3038-3046. doi:10.1007/s00415-019-09527-2
12. **Truong D, Duane DD, Jankovic J, et al.(2005).** 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.* Jul;20(7):783-91. doi: 10.1002/mds.20403. PMID: 15736159.

SUMMARY**EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF PROPHYLAXIC CERVICAL DYSFUNCTION WITH BOTULINUM TOXIN A INJECTION AT TAM ANH GENERAL HOSPITAL: STUDY ON 17 CASES**

**Vu Thi Hinh¹, Truong Hue Linh¹, Nguyen Thu Ha¹,
Kieu Thi Hau¹, Nguyen Van Lieu^{1,**}**

¹ Department of Neurology-Stroke, Tam Anh Research Institute, Tam Anh General Hospital

Objective: Evaluate the effectiveness of treatment with botulinum toxin A injection (Dysport®) in patients with primary cervical dystonia at Tam Anh General Hospital, Hanoi. **Methods:** Descriptive and observational, non-interventional study on all patients with primary cervical dystonia treated with botulinum toxin A injection at Tam Anh General Hospital from November 2022 to April 2024. **Results:** There were 17 patients (12 men and 5 women) who met the criteria to be included in the study. Tsui score before treatment was 9.71 ± 4.34 . The most commonly chosen muscles for injection are the sternocleidomastoid muscle, the stifle, and the semispinalis capitis muscle with a total injection dose of 311.76 ± 88.89 units. Time to onset of response was 10.53 ± 5.81 days. Time to maximum effectiveness is 30.06 ± 12.64 days. The effective retention time is 120.00 ± 32.86 . Subjective post-injection effectiveness reached $70.00 \pm 18.03\%$. Tsui scores 4-6 weeks after injection improved significantly compared to before treatment in all cases. Only 1 case of neck pain was recorded after injection but it was only transient. **Conclusion:** Botulinum toxin A injection is an effective method to treat primary cervical dystonia. Side effects are usually mild and transient.

Keywords: Botulinum toxin A, dystonia, cervical dystonia, primary cervical dystonia.