

ĐÁNH GIÁ HIỆ QUẢ SỬ DỤNG BEVACIZUMAB (AVASTIN) TIÊM NỘI NHÃN ĐIỀU TRỊ PHÙ HOÀNG ĐIỂM TRONG TẮC TĨNH MẠCH VỔNG MẠC

Đỗ Như Hân*; Đỗ Thị Ngọc Quyên**

TÓM TẮT

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng, không đối chứng 37 bệnh nhân (BN) phù hoàng điểm trong tắc tĩnh mạch trung tâm võng mạc (VM). Tiêm nội nhãn 1,25 mg bevacizumab 3 lần, mỗi lần cách nhau 1 tháng.

Kết quả: phù hoàng điểm dạng nang: 73%; phù tỏa lan: 27%. Thị lực logMAR trước điều trị thấp: > 1,0: 56,8%; 0,6 ± 1,0: 24,3%; < 0,6: 18,9%. Thị lực cải thiện tốt sau điều trị (1,34 - > 0,82). Chiều dày VM trung tâm trước điều trị cao: trung bình 545 ± 187 µm. Cải thiện tốt sau điều trị (545 - > 348 µm). Về giải phẫu: 67,6% mắt có chiều dày VM trung tâm đạt kết quả tốt, 13,5% mắt đạt kết quả trung bình, 18,9% mắt đạt kết quả xấu. Chưa thấy mối liên quan giữa giảm chiều dày VM trung tâm với cải thiện thị lực theo mốc thời gian nghiên cứu. Không có biến chứng đáng ngại nào tại mắt hay toàn thân. Đây là phương pháp an toàn và có kết quả tốt.

* Từ khóa: Phù võng mạc sau tắc tĩnh mạch trung tâm võng mạc; Bevacizumab; Tiêm nội nhãn.

THE EFFECT OF BEVACIZUMAB (AVASTIN) INTRAOCULAR INJECTION ON RETINAL VEIN OCCLUSION MACULAR EDEMA

SUMMARY

The clinical trial without control was carried out on 37 patients with intraocular injection in retinal vein occlusion macular edema. Injections of 1.25 mg of bevacizumab with 1 month interval were done for patients.

Results: cytoid macular edema (73%), diffuse edema (27%). LogMAR VA before treatment was low (>1.0: 56.8%; 0.6 - 1.0: 24.3%; < 0.6: 18.9%). Good improvement of VA after treatment (1.34 - 0.82). Pretreatment central retinal thickness (CRT) was 545 ± 187 µm, which was improved remarkably after the intervention (545 - 348 µm). For the anatomical result: 67.6% got good CRT improvement; 13.5% got moderate improvement; 18.9% got poor result. There was no close correlation between the CRT reduction and VA improvement throughout all follow-up points. There was no reported considerable systemic complications neither ocular adverse effects. Avastin intraocular injections appeared to be a safe and effective treatment for RVO macular edema.

* *Key words: Retinal vein occlusion macular edema; Bevacizumab (avastin); Intraocular injection.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tắc tĩnh mạch trung tâm võng mạc (TTMVM) là bệnh lý VM làm giảm dòng chảy của máu, thiếu tưới máu VM, thiếu oxy

và giải phóng yếu tố phát triển nội mạc mạch máu, dẫn đến phá vỡ hàng rào máu VM, gây phù hoàng điểm và tân mạch VM. Phù hoàng điểm là nguyên nhân chính gây

* Bệnh viện Mắt Trung ương

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

giảm thị lực ở BN TTMVM. Mặc dù đã có nhiều phương pháp điều trị bệnh TTMVM như nội khoa, quang đông (laser), oxy cao áp, nhưng đều chưa mang lại hiệu quả rõ rệt. Corticoid (triamcinolon) tiêm nội nhãn là phương pháp cho kết quả thị lực phục hồi nhanh, nhưng thường không duy trì được quá 6 tháng. Hơn nữa, phương pháp này gây nhiều biến chứng. Do đó trong những năm gần đây, phương pháp này ít được áp dụng. Thuốc ức chế VEGF- bevacizumab (avastin) được sử dụng có tác dụng chống tân mạch, phù hoàng điểm, làm cải thiện đáng kể chất lượng điều trị TTMVM, do khắc phục được một số nhược điểm của những phương pháp khác. Chúng tôi tiến hành triển khai đề tài với mục tiêu: *Mô tả đặc điểm phù hoàng điểm trong TTMVM và đánh giá hiệu quả sử dụng bevacizumab tiêm nội nhãn điều trị căn bệnh này.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

37 BN được chẩn đoán phù hoàng điểm trong TTMVM tại Bệnh viện Mắt TƯ từ tháng 1 - 2012 đến 8 - 2012. Thời gian từ lúc bị bệnh đến lúc được chẩn đoán xác định: ≤ 3 tháng.

Loại trừ: mắt độc nhất, kèm tổn thương khác của mắt gây cản trở tới thăm khám và điều trị, BN hiện đang mắc các bệnh lý tại mắt.

2. Phương pháp nghiên cứu.

- Thử nghiệm lâm sàng can thiệp, không đối chứng.

* *Quy trình nghiên cứu:*

Hỏi bệnh, khám lâm sàng: đánh giá chức năng thị lực logMAR, tình trạng mạch máu; tình trạng xuất huyết, xuất tiết VM, tân mạch trước VM và trước đĩa thị, phù hoàng điểm, đĩa thị... Chụp mạch huỳnh quang đáy mắt, Chụp cắt lớp VM (OCT) vùng hoàng điểm.

* *Điều trị:* tiêm nội nhãn bevacizumab (avastin) 3 liều liên tiếp vào ngày đầu tiên

tháng thứ nhất, tháng thứ 2, sau đó hẹn tái khám vào tháng thứ 3 và tháng thứ 6. Sau tiêm, BN được khám đáy mắt để loại trừ các biến chứng và kiểm tra mức độ lưu thông máu của động mạch trung tâm VM. BN được tra thuốc kháng sinh nhóm quinolon 4 lần/ngày x 7 ngày sau tiêm.

* *Các tiêu chí đánh giá:*

- Hình thái tắc tĩnh mạch: TTMVM, tắc nhánh tĩnh mạch võng mạc.

- Thể thiếu tưới máu, thể không thiếu tưới máu.

- Thể phù hoàng điểm: phù hoàng điểm lan tỏa, phù hoàng điểm dạng nang.

- Mức độ tổn thương về chức năng: mức độ phù hoàng điểm: dựa vào kết quả chụp OCT, đánh giá chiều dày VM trung tâm VM trước điều trị. Tính chiều dày VM trung tâm trung bình của nhóm BN lúc vào viện. Hiệu quả sử dụng bevacizumab: cải thiện chức năng, cải thiện về giải phẫu, liên quan giữa thị lực và chiều dày VM trung tâm, tai biến và biến chứng

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng BN.

37 bệnh nhân (37 mắt), tuổi trung bình $59,38 \pm 12,23$, thấp nhất 32 tuổi, cao nhất 83 tuổi, chủ yếu BN > 50 tuổi (93,8%). Trong đó, 50 - 70 tuổi chiếm 64,9%. Tuổi trung bình của nhóm BN tương đương với một số nghiên cứu khác. Mathias Aberg (2008) gặp tuổi trung bình của 32 BN 65 tuổi [1]. Tuổi cao được coi là yếu tố quan trọng nhất. Tỷ lệ mắc bệnh là 0,7% ở người > 50 tuổi.

Nam 46%; nữ 54%, tương đương với kết quả nghiên cứu gần nhất của Lakshamana, M (2009) [5]. Các tác giả cũng cho rằng giữa nam và nữ không có sự khác biệt. Thực tế, nguyên nhân tắc tĩnh mạch là do xơ cứng động mạch, kèm theo những yếu tố nguy cơ như tuổi cao, bệnh lý tim mạch, huyết áp, đái tháo đường...

- Hình thái: tĩnh mạch trung tâm VM chiếm tỷ lệ cao (68%), tắc nhánh tĩnh mạch chiếm tỷ lệ thấp hơn (32%), so với một số tác giả khác có nhiều sự khác biệt. K.B. Schaal (2007) nghiên cứu 43 mắt, gặp 21 mắt (48%) bị thiếu máu tĩnh mạch VM, 23 mắt (52%) bị tắc nhánh tĩnh mạch VM [7]. K. Kriechbaum (2008) nghiên cứu 29 mắt, 8 mắt (28%) bị thiếu máu tĩnh mạch VM, 21 mắt (72%) bị tắc nhánh tĩnh mạch VM [4]. Theo Gutierrez, J.C và CS (2008), trong 12 mắt nghiên cứu, 50% bị thiếu máu tĩnh mạch VM, 5 mắt (50%) bị tắc nhánh tĩnh mạch VM [3]. Trong các tài liệu đại cương về tắc tĩnh mạch, 70% là thiếu máu tĩnh mạch VM, tắc nhánh tĩnh mạch chiếm khoảng 30%.

- Thể tắc tĩnh mạch: thể không thiếu tưới máu chiếm 75,7%; thể thiếu tưới máu chiếm tỷ lệ nhỏ (24,3%). Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Lakshamana M (2009) [5]. Thể tắc tĩnh mạch là yếu tố quan trọng quyết định tiên lượng phục hồi của nhóm BN nghiên cứu. Thể không thiếu máu tiên lượng nói chung tốt, thị lực phục hồi tốt, khoảng 50%. Thể thiếu tưới máu tiên lượng xấu do thiếu máu VM, dẫn đến tân mạch mỏng mắt có nguy cơ glôcôm tân mạch. Do đó, BN tắc tĩnh mạch cần được phát hiện và điều trị sớm, phòng tránh những biến chứng đáng tiếc có thể xảy ra.

- Thể phù hoàng điểm: 27 mắt (73%) bị phù hoàng điểm dạng nang, 10 mắt (27%) bị phù hoàng điểm tỏa lan.

2. Hiệu quả sử dụng bevacizumab điều trị phù hoàng điểm trong tắc tĩnh mạch VM.

- Thị lực trung bình: trước điều trị $1,34 \pm 0,70$; sau 1 tháng: $0,99 \pm 0,57$; sau 2 tháng: $0,93 \pm 0,53$; sau 3 tháng: $0,82 \pm 0,49$. Bằng phép so sánh t - test, chúng tôi thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), chứng tỏ quá trình điều trị đã cải thiện thị lực đáng kể cho BN. Hiệu quả cải thiện rõ rệt nhất sau mũi tiêm đầu tiên. Nhóm thiếu máu tĩnh mạch VM, thị lực cải thiện từ

$1,38 \pm 0,73 \rightarrow 0,83 \pm 0,45$, nhóm tắc nhánh tĩnh mạch, thị lực cải thiện từ $1,27 \pm 0,65 \rightarrow 0,81 \pm 0,58$. Kiểm định t - test, $p > 0,05$, chưa thấy khác biệt về kết quả thị lực giữa 2 thể tắc tĩnh mạch. So với một số tác giả khác: Mathias Abegg (2008), điều trị 32 mắt bị tắc nhánh tĩnh mạch VM với thị lực trước điều trị $0,7 \pm 0,3$, sau tiêm 6 tuần, thị lực là $0,5 \pm 0,3$ [1]. K. Kriechbaum (2008) nghiên cứu 29 mắt của 28 BN bị tắc tĩnh mạch võng mạc, thị lực trước điều trị là 0,7; sau 1 tháng thị lực là 0,5; sau 3 tháng thị lực là 0,4; sau 6 tháng thị lực là 0,44 [4]. Mehmet Demir (2011) điều trị 33 mắt cho 31 BN bị tắc nhánh tĩnh mạch VM với thị lực trước điều trị $0,66 \pm 0,20$; sau 12 tháng là $0,22 \pm 0,13$ [2].

- Chiều dày VM trung tâm trung bình: trước điều trị $545 \pm 187 \mu\text{m}$. Sau 3 mũi tiêm, chiều dày VM trung tâm cải thiện tương ứng là $425 \pm 192 \mu\text{m}$; $385 \pm 188 \mu\text{m}$ và $338 \pm 185 \mu\text{m}$. So sánh hiệu quả trước và sau tiêm 3 mũi, bằng kiểm định t - test ($p < 0,05$), chứng tỏ chiều dày tĩnh mạch trung tâm giảm sau điều trị có ý nghĩa thống kê. Tất cả các nghiên cứu đều cho thấy chiều dày VM trung tâm cải thiện sau điều trị. Kết quả của chúng tôi tương đương nghiên cứu của các tác giả khác. Trong nghiên cứu của Mehmet Demir (2011), do mức độ phù hoàng điểm trước điều trị ít, cùng với thời gian điều trị dài hơn nên chiều dày VM trung tâm cải thiện tốt hơn: chiều dày VM trung tâm giảm từ $494 \mu\text{m}$ xuống $262 \mu\text{m}$ [2]. Trong nghiên cứu, nhóm tĩnh mạch trung tâm VM, chiều dày VM trung tâm cải thiện từ $567 \pm 195 \mu\text{m}$ trước điều trị và giảm tương ứng $435 \pm 184 \mu\text{m}$; $413 \pm 196 \mu\text{m}$; $385 \pm 214 \mu\text{m}$ sau 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng. Nhóm tắc nhánh tĩnh mạch, chiều dày VM trung tâm cải thiện từ $514 \pm 173 \mu\text{m}$ trước điều trị, giảm tương ứng là $406 \pm 214 \mu\text{m}$; $327 \pm 160 \mu\text{m}$; $250 \pm 56 \mu\text{m}$ sau 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng. Nghiên cứu của

K.B. Schaal (2007): chiều dày VM trung tâm cải thiện từ 921 μm xuống 239 μm đối với nhóm thiếu máu tĩnh mạch trung tâm VM, chiều dày VM trung tâm cải thiện từ 678 μm xuống 236 μm đối với nhóm tắc nhánh tĩnh mạch VM [7]. Sự khác biệt về chiều dày VM trung tâm ở 2 nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Như vậy, sau tiêm bevacizumab, tác dụng giảm phù hoàng điểm rõ rệt. Qua chỉ số chiều dày VM trung tâm trung bình sau điều trị chứng tỏ BN gần như đạt được giá trị chiều dày VM trung tâm bình thường. Tuy nhiên, thực tế chúng tôi nhận thấy, những mắt tắc nhánh TM phù hoàng điểm ít hơn sẽ nhanh trở về bình thường hơn, có BN chỉ cần tiêm 1 mũi hoặc 2 mũi bevacizumab. Trong khi nhóm thiếu máu tĩnh mạch VM phục hồi chậm hơn, hầu hết BN sau 3 mũi tiêm mới thấy chiều dày VM trung tâm cải thiện.

- Liên quan giữa thị lực và chiều dày VM trung tâm: có cải thiện đáng kể về chức năng và giải phẫu trên các mắt bị bệnh. Trước điều trị và sau 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng, thị lực BN thay đổi từ 1,34 lên 0,99 - > 0,93 - > 0,82, chiều dày VM trung tâm cũng cải thiện tương ứng từ 545 μm lên 425 μm - > 385 μm - > 338 μm . Chúng tôi so sánh tương quan 2 biến số, các giá trị (r ; p) lần lượt là (-0,110; 0,519), (-0,71; 0,676), (0,112; 0,508), (-0,048; 0,827). Như vậy, chưa thấy tương quan trực tiếp giữa cải thiện thị lực và giảm chiều dày VM trung tâm. George J. Manayah [6] nghiên cứu 15 mắt bị thiếu máu tĩnh mạch VM thấy thị lực cải thiện nhiều nhất vào thời điểm 3 - 6 tuần sau tiêm và có thể tăng từ 1 - 5 dòng. Trong khi đó, chiều dày VM trung tâm giảm nhiều nhất vào thời điểm 1 - 2 tuần sau tiêm. Nghiên cứu 6 tháng của K. Kriechbaum (2008), thấy có sự tương quan nhất định giữa cải thiện thị lực và giảm chiều dày VM trung tâm ($r = -0,49$; $p = 0,02$) [4].

- Tai biến và biến chứng: tiêm nội nhãn

bevacizumab điều trị tắc tĩnh mạch VM cho 37 mắt, mỗi mắt tiêm 3 lần, gặp 6 lần bị trào ngược thuốc sau tiêm, đặt tam bông đã được hấp vô trùng vào vị trí vừa rút kim tiêm, ấn nhẹ trong vài giây. 5 lần bị xuất huyết dưới kết mạc, có thể do mũi kim chọc vào mạch máu dưới kết mạc. Để hạn chế tai biến trên, khi xác định được vị trí tiêm ở 1/4 thái dương dưới, cách rìa 3,5 cm cần chú ý tiêm tránh vị trí có mạch máu. Những tai biến khác cũng như biến chứng toàn thân không gặp trong nhóm BN điều trị.

KẾT LUẬN

Sử dụng bevacizumab tiêm nội nhãn 3 lần, mỗi lần cách nhau 1 tháng trên BN phù hoàng điểm do tắc tĩnh mạch VM, chúng tôi rút ra kết luận sau:

- Đặc điểm phù hoàng điểm trong tắc TM võng mạc: chủ yếu là phù dạng nang (73%), phù tỏa lan (27%). Thị lực trước điều trị thấp. Nhãn áp trước điều trị hầu hết nằm trong giới hạn bình thường. Chiều dày VM trung tâm trước điều trị cao: chiều dày VM trung tâm trung bình $545 \pm 187 \mu\text{m}$.

- Bevacizumab điều trị phù hoàng điểm trong tắc tĩnh mạch VM đạt hiệu quả tốt. Thị lực cải thiện tốt sau điều trị (1,34 - > 0,82). Chiều dày VM trung tâm cải thiện tốt sau điều trị (545 - > 348 μm).

- Về giải phẫu: 67,6% mắt có chiều dày VM trung tâm đạt kết quả tốt, 13,5% mắt có chiều dày VM trung tâm đạt kết quả trung bình, 18,9% mắt có chiều dày VM trung tâm đạt kết quả xấu.

- Hiện tại, chưa thấy mối liên quan giữa giảm chiều dày VM trung tâm với cải thiện thị lực theo các mốc thời gian nghiên cứu.

- Quá trình điều trị gặp rất ít tai biến: 5,4% bị trào ngược thuốc; 4,5% bị xuất huyết dưới kết mạc. Không có biến chứng toàn thân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Aberg, M, et al.* Treatment of branch retinal vein occlusion induced macular edema with bevacizumab. BMC Ophthalmol. 2008, 8, p.18.
2. *Demir, M, et al.* Intravitreal bevacizumab for macular edema due to branch retinal vein occlusion: 12-month results. Clin Ophthalmol. 2011, 5, pp.745-749.
3. *Gutierrez, J.C, et al.* Intravitreal bevacizumab (avastin) in the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. Clin Ophthalmol. 2008, 2 (4), pp.787-791.
4. *Kriechbaum, K.* Intravitreal avastin for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a prospective study. British Journal Ophthalmology. 2007, 92, pp.518- 522.
5. *Lakshamana, M, Kooragayala M.D.* Central retinal vein occlusion. Medicine Ophthalmology. 2009, May, p.26.
6. *Manayath, G. J, V. Narendran, et al.* Bevacizumab therapy for macular edema in central retinal vein occlusion: Long-term results. Oman J Ophthalmol. 2009, Vol 2, pp.73-78.
7. *Schaal, K.B.* Bevacizumab for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. Ophthalmology. 2007, 104, pp.285-289.

Ngày nhận bài: 30/10/2012

Ngày giao phản biện: 15/11/2012

Ngày giao bản thảo in: 6/12/2012

