

Results of Intravitreal Tissue Plasminogen Activator, Expansile Gas and Bevacizumab Injection for Submacular Hemorrhage in Sonklanagarind Hospital Patients

Ganyanan Panturat, M.D.

Mansing Ratanasukon, M.D.

Abstract

Objective: To study the results of intravitreal tissue plasminogen activator, expansile gas and bevacizumab injection for the treatment of submacular hemorrhage in patients.

Design: Retrospective analytic study

Methods: Medical records of patients who presented with submacular hemorrhage between January 2007 and July 2009 were reviewed. The inclusion criteria were acute onset of bleeding (<6 weeks), treatment with intravitreal injection of tissue plasminogen activator (tPA) (100 µg/0.1 ml), expansile gas (100% sulphur hexafluoride 0.3-0.4 ml) and bevacizumab (1.25 mg/0.05 ml). The main outcome measures were the postoperative best corrected visual acuity and surgical complications.

Results: Twelve eyes met the inclusion criteria. The mean duration from onset to treatment was 17.4 days. The causes of hemorrhage were age-related macular degeneration in 8 eyes (66.7%) and idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy in 4 eyes (33.3%). After a mean follow-up of 4.5 months (range 0.5-12 months), the postoperative visual acuity improved two lines or more in 7 eyes (58.3%), stabilized in 2 eyes (16.7%) and worsened in 3 eyes (25%). The final visual acuity measured 20/63 or better in 5 eyes (41.7%). The surgical complications included breakthrough vitreous hemorrhage (4 eyes) and retinal detachment (1 eye).

Conclusion: The treatment of submacular hemorrhage with intravitreal injection of tPA, expansile gas and bevacizumab can stabilize or improve visual acuity in most patients (75%). Five of 12 eyes demonstrated final visual acuity at a functional level. **Thai J Ophthalmol 2010; January-June 24(1): 37-45.**

Keywords: tissue plasminogen activator, expansile gas, bevacizumab, submacular hemorrhage.

ผลของการรักษาภาวะเลือดออกใต้จุดภาพชัดด้วยการฉีด tissue plasminogen activator, expansile gas และ bevacizumab เข้าน้ำวุ้นลูกตาในผู้ป่วยโรงพยาบาลสงขลานครินทร์



กัญญนันท์ พันธรัตน์ พ.บ.

แมนสิงห์ รัตนสุคนธ์ พ.บ.

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อทราบถึงผลของการรักษาและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการรักษาภาวะเลือดออกใต้จุดภาพชัดด้วยการฉีด tissue plasminogen activator (tPA), expansile gas และ bevacizumab เข้าน้ำวุ้นลูกตาในผู้ป่วยโรงพยาบาลสงขลานครินทร์

วิธีวิจัย: การวิจัยเชิงวิเคราะห์แบบศึกษาย้อนหลัง (retrospective analytic study)

วิธีการศึกษา: เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะเลือดออกใต้จุดภาพชัดมาไม่เกิน 6 สัปดาห์ และได้รับการรักษาด้วยการฉีด tissue plasminogen activator (tPA 100 µg/0.1 ml), expansile gas (100% sulphur hexafluoride 0.3-0.4 ml) และ bevacizumab (1.25 mg/0.05 ml) เข้าน้ำวุ้นลูกตาโดยจักษุแพทย์ใน รพ. สงขลานครินทร์ ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม 2550 - 31 กรกฎาคม 2552 โดยผู้ป่วยทุกคนได้รับการตรวจตาโดยละเอียด ได้แก่ การวัดระดับการมองเห็นก่อนและหลังการรักษา การตรวจจอตาด้วย indirect ophthalmoscope และถ่ายภาพจอตา แต่สำหรับ optical coherence tomography (OCT), fundus fluorescein angiography (FFA) และ indocyanine green angiography (ICG) ทำเฉพาะในบางราย ส่วนตัวแปรหลักที่นำมาวิเคราะห์ของงานวิจัยนี้คือระดับการมองเห็นหลังการรักษาและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น

ผลการศึกษา: มีผู้ป่วยที่เข้าได้กับการศึกษาทั้งหมด 12 คน จากผู้ป่วย 12 คน มีอายุเฉลี่ย 62.3 ปี (51-88 ปี) ระยะเวลาที่มีเลือดออกใต้จุดภาพชัดเฉลี่ยเท่ากับ 17.4 วัน โดยมีสาเหตุจากภาวะจุดภาพชัดเสื่อม (AMD) ร้อยละ 66.7 และ idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV) ร้อยละ 33.3 ระยะเวลาในการติดตามการรักษาโดยเฉลี่ย 4.5 เดือน (0.5 - 12 เดือน) พบว่าหลังการรักษา ผู้ป่วยมีระดับการมองเห็นดีขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 2 แถวใน 7 คน (ร้อยละ 58.3) ระดับการมองเห็นเท่ากับก่อนรักษา 2 คน (ร้อยละ 16.7) และระดับการมองเห็นแย่ลง 3 คน (ร้อยละ 25) นอกจากนี้ผู้ป่วย 5 ราย (ร้อยละ 41.7) สามารถมีระดับการมองเห็นหลังการรักษามากกว่าหรือเท่ากับ 20/63 ซึ่งเป็นระดับการมองเห็นที่สามารถทำงานได้ ส่วนภาวะแทรกซ้อนหลังการรักษาที่สำคัญได้แก่ การมีเลือดออกในน้ำวุ้นลูกตา 4 ราย โดยในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 1 คนมีจอตาหลุดลอกร่วมด้วย

สรุป: การรักษาภาวะเลือดออกใต้จุดภาพชัดด้วยการฉีด tissue plasminogen activator (tPA), expansile gas และ bevacizumab เข้าน้ำวุ้นลูกตาในผู้ป่วยได้ผลการรักษาที่ดี ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 75) มีระดับการมองเห็นคงที่หรือดีขึ้น และผู้ป่วย 5 ใน 12 รายสามารถกลับมามีระดับการมองเห็นที่สามารถทำงานได้ **จักษุเวชสาร 2553; มกราคม-มิถุนายน 24(1): 37-45.**

คำสำคัญ: ภาวะจุดภาพชัดเสื่อม เลือดออกใต้จุดภาพชัด สารที่เร่งการสลายตัวของเลือด ภาวะเลือดออกในน้ำวุ้นลูกตา

บทนำ

ภาวะเลือดออกใต้จุดภาพชัดเป็นภาวะที่มีเลือดออกระหว่างชั้น neurosensory retina และ retinal pigment epithelium layer รอบจุดภาพชัด สาเหตุส่วนใหญ่ที่ทำให้เกิดภาวะนี้คือ ภาวะจุดภาพชัดเสื่อมในผู้สูงอายุ (age-related macular degeneration, AMD) นอกจากนี้ยังมีสาเหตุอื่นๆอีก ได้แก่ retinal artery macroaneurysm, presumed ocular histoplasmosis syndrome, high myopia และอุบัติเหตุ เป็นต้น หากไม่ได้รับการรักษาภาวะนี้จะทำให้มีการสูญเสียความสามารถในการมองเห็นอย่างถาวรได้ จากการศึกษาของ Bennett และคณะ¹ พบว่าผู้ป่วย 12 คนที่มีเลือดออกใต้จุดภาพชัดจากภาวะจุดภาพชัดเสื่อมที่ไม่ได้รับการรักษา หลังจากติดตาม 3 ปี มีค่าเฉลี่ยของระดับความสามารถในการมองเห็นเท่ากับ 20/1700 Berrocal และคณะ² ได้ติดตามผู้ป่วย 20 คน พบว่ามีเพียงร้อยละ 30 ที่มีระดับความสามารถในการมองเห็นดีกว่า 20/80 นอกจากนี้ Avery และคณะ³ พบว่าการศึกษาผู้ป่วย 41 คนที่ระยะเวลา 3 ปี มีถึง ร้อยละ 44 ที่สูญเสียการมองเห็นมากกว่าหรือเท่ากับ 6 แถว ทั้งหมดนี้แสดงถึงการถูกทำลายของ photoreceptors อย่างถาวรจากภาวะเลือดออกใต้จุดภาพชัด

หลักการรักษาภาวะเลือดออกใต้จุดภาพชัดคือ ทำให้เลือดเคลื่อนออกไปจากจุดภาพชัดอย่างรวดเร็วภายใน 3 วัน หรืออย่างน้อยไม่ควรนานมากกว่า 2 สัปดาห์⁴ ในปัจจุบันยังไม่มีการรักษาที่เป็นมาตรฐานและยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาด้วยวิธีต่างๆ อันได้แก่ vitrectomy and manual clot extraction, vitrectomy and adjunctive tissue plasminogen activator (tPA), intravitreal injection of tPA and expansile gas และ vitrectomy, subretinal tPA injection and expansile gas⁵ สำหรับการใช้ anti-vascular endothelial growth factor (bevacizumab) เป็นแนวทางการรักษาที่แก้ไขสาเหตุของภาวะเลือดออกใต้จุดภาพชัดและค่อนข้างปลอดภัยใน experimental studies⁶⁻⁹ Chawla และคณะ¹⁰ ได้ทำการศึกษการใช้ pneumatic displacement และ intravitreal bevacizumab ในผู้ป่วย 4 คนที่มีภาวะเลือดออกใต้จุดภาพชัดจาก age-related macular degeneration พบว่ามีผลการรักษาค่อนข้างดี แต่จำนวนผู้ป่วยที่นำมาศึกษามีจำนวนน้อย Stifter และ

คณะ¹¹ ได้ศึกษาผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกใต้จุดภาพชัดจากสาเหตุเดียวกัน 21 คน ในระยะเวลา 4 เดือนหลังการรักษาด้วย intravitreal bevacizumab เพียงอย่างเดียว พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดมีระดับการมองเห็นคงที่หรือดีขึ้น (visual loss น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 แถว) และพบว่า ร้อยละ 9.5 ของผู้ป่วยมีระดับการมองเห็นดีขึ้นอย่างน้อย 3 แถว

จุดประสงค์ของการศึกษานี้คือ ต้องการทราบถึงผลการรักษาและภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นในการรักษาผู้ป่วยภาวะเลือดออกใต้จุดภาพชัดด้วยการฉีด tissue plasminogen activator (tPA), expansile gas และ bevacizumab เข้าน้ำวุ้นลูกตาใน รพ. สงขลานครินทร์ ซึ่งได้เริ่มทำการรักษาด้วยวิธีนี้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2550 และเพื่อใช้เป็นข้อมูลสำหรับผู้ป่วยคนไทยในอนาคต

วิธีการ

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์โดยการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลัง (retrospective analytic study) ตั้งแต่ มกราคม พ.ศ. 2550 ถึง กรกฎาคม พ.ศ. 2552 โครงการวิจัยได้ผ่านความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ผู้ทำการวิจัยได้รวบรวมข้อมูลการรักษาที่บันทึกในเวชระเบียนผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ อำเภอหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา รวมถึงข้อมูลเบื้องต้นของผู้ร่วมโครงการ เช่น อายุ เพศ เป็นต้น

เกณฑ์คัดเลือกเข้าศึกษา

- 1) วินิจฉัยเป็นภาวะเลือดออกใต้จุดภาพชัด โดยจักษุแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านจอตาใน รพ.สงขลานครินทร์ โดยมีหลักฐานจากการตรวจจอตา และจากการถ่ายภาพจอตา
- 2) ระดับการมองเห็นลดลงจากภาวะเลือดออกใต้จุดภาพชัด
- 3) มีภาวะเลือดออกใต้จุดภาพชัดมาไม่นานกว่า 6 สัปดาห์ก่อนรับการรักษา
- 4) ได้รับการรักษาด้วยการฉีด tissue plasminogen activator 100 µg/0.1 ml, expansile gas (100% sulphur hexafluoride 0.3-0.4 ml) และ bevacizumab 1.25 mg/0.05 ml เข้าน้ำวุ้นลูกตา
- 5) ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการตรวจ และติดตามการรักษา

เกณฑ์คัดออก

- 1) ผู้ป่วยมีสาเหตุอื่นปรากฏ และอาจเป็นสาเหตุให้ระดับการมองเห็นลดลง ได้แก่ เลือดออกในน้ำวุ้นลูกตา (vitreous hemorrhage) เบาหวานขึ้นจอตา (diabetic retinopathy) จอตาลอก (retinal detachment) ก่อนทำการรักษา
- 2) เคยได้รับการยิงเลเซอร์เพื่อรักษาโรคจอตามาก่อนภายในเวลาไม่เกิน 3 เดือน
- 3) เคยได้รับการฉีดยาอื่นที่ไม่ใช่ bevacizumab เข้าในน้ำวุ้นลูกตา

การตรวจตาและวิธีการรักษา

- 1) ระดับการมองเห็นใช้ ETDRS Chart, ตรวจจอตาด้วย indirect ophthalmoscope หรือ fundus contact lens
 - 2) ลักษณะทางคลินิกของ soft drusen และ retinal pigmentary changes หรือมี subretinal fluid และ exudates ที่เกี่ยวข้องกับ drusen และ pigmentary change ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 50 ปี จะเป็นข้อบ่งชี้ว่าผู้ป่วยเป็นโรค age-related macular degeneration (AMD)
 - 3) ผู้ป่วยได้รับการอธิบายเกี่ยวกับการรักษาและลงลายมือชื่อยอมรับการรักษา การฉีดยาเข้าในน้ำวุ้นลูกตาทำในห้องผ่าตัด ใช้ยาชาเฉพาะที่ และ sterile technique หลังจากทำ paracentesis ผู้ทำการรักษาจะทำการฉีด tPA 100 µg/0.1 ml ใน balanced salt solution (BSS), bevacizumab 1.25 mg/0.05 ml และ 100% sulphur hexafluoride 0.3-0.4 ml เข้าไปในน้ำวุ้นลูกตาด้วยเข็มขนาด 30-gauge ทางด้าน superotemporal ของ pars plana ผู้ป่วยทุกคนอยู่ รพ. ต่อเพื่อให้นอนคว่ำหน้า ตามที่ต้องการอย่างน้อย 24 ชั่วโมง
- ผู้ป่วยได้รับการตรวจในวันแรกหลังฉีดยา ต่อมาใน 1 สัปดาห์ และทุก 1 เดือนอย่างน้อย 3 เดือน โดยตัวแปรที่ศึกษาได้แก่
- 1) ข้อมูลเบื้องต้นก่อนทำการรักษา (demographic data)
 - 2) ระดับสายตาที่ดีที่สุดก่อนและหลังทำการรักษาด้วย ETDRS chart โดยระดับสายตาที่ดีขึ้นอย่างน้อย 2 แถวจากก่อนได้รับการรักษา จะเรียกว่า ระดับสายตาดีขึ้น

3) ค่าความหนาของจุดภาพชัดตรงกลาง (central macular thickness, CMT) จากการตรวจด้วยเครื่อง optical coherence tomography (OCT)

4) ลักษณะทางคลินิกของจอตาก่อนการรักษา หลังการรักษาและครั้งสุดท้ายที่มาตรวจ

5) ปริมาณของ tPA และจำนวนครั้งของการรักษา

6) ผลการตรวจด้วย fundus fluorescein angiography (FFA) และ indocyanine green angiography (ICG) ในกรณีที่จำเป็น

7) ภาวะแทรกซ้อนและการรักษาเพิ่มเติม

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยผ่านเกณฑ์การคัดเลือก 12 ตาจาก 13 ตา ผู้ป่วย 1 คนถูกคัดออกเนื่องจากเคยฉีด tPA และ 100% sulphur hexafluoride gas เข้าในน้ำวุ้นลูกตามาก่อน ข้อมูลอายุเพศของผู้ป่วยได้แสดงไว้ในตารางที่ 1 โดยอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเท่ากับ 62.3 ปี (51-88 ปี) ระยะเวลาเฉลี่ยที่มีเลือดออกใต้จุดภาพชัดก่อนการรักษา 17.4 วัน (3-37 วัน) สาเหตุเกิดจากจุดภาพชัดเสื่อมในผู้สูงอายุ 8 ตา (ร้อยละ 66.7) และเกิดจาก idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV) 4 ตา (ร้อยละ 33.3) สำหรับขนาดของเลือดใต้จุดภาพชัดพบว่ามีผู้ป่วย 10 ราย (ร้อยละ 83.3) ที่มีขนาดของเลือดมากกว่า 5 เท่าของเส้นผ่านศูนย์กลางขั้วประสาทตา (ตารางที่ 1) ซึ่งจะเห็นได้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีเลือดใต้จุดภาพชัดขนาดใหญ่ และคาดได้ว่าจะมีการดำเนินโรคที่ไม่ดีนักถ้าไม่ได้รับการรักษา

ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการรักษาด้วยการฉีด tPA 100 µg/0.1 ml, bevacizumab 1.25 mg/0.05 ml และ 100% sulphur hexafluoride gas 0.3-0.4 ml เข้าในน้ำวุ้นลูกตา ระยะเวลาโดยเฉลี่ยของการมาติดตามผลการรักษาเท่ากับ 4.5 เดือน (0.5-12 เดือน) ระดับการมองเห็นหลังการรักษาดีขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 2 แถวใน 7 ตา (ร้อยละ 58.3) ระดับการมองเห็นดีขึ้นหรือคงที่ใน 9 ตา (ร้อยละ 75) และดีกว่าหรือเท่ากับ 20/63 ใน 5 ตา (ร้อยละ 41.7) ผู้ป่วยที่มีระดับการมองเห็นแย่ลงกว่าเดิมซึ่งพบใน 3 ตา (ร้อยละ 25) พบว่าเกิดจากการที่มีแผลเป็นที่จุดภาพชัด การที่เลือดไม่เคลื่อนออกไปจากจุดกลางของจุดภาพชัด และมีเลือดออกในน้ำวุ้นลูกตา (ผู้ป่วยลำดับที่ 2, 3, 11 จากตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลผู้ป่วย

Patient No./ sex/ age(years)/eye	Diagnosis	Duration (days)/ size (DD)	VA Initial Final	CMT Initial Final	Follow-up (month)	Complications/ Further treatment	FFA	Final status
1 F/70/OD	AMD	14 / massive	CF 5/200	- 405	9	VH/PPV	-	Geographic atrophy
2 M/68/OD	AMD	28 / massive	15/200 CF	- 245	4	VH/-	-	Macular scar
3 M/52/OS	AMD	5 / massive	15/200 5/200	220 216	1	-	denied	Large submacular hemorrhage
4 M/51/OS	AMD	19 / 4 DD	20/100 20/100	355 -	1/2	-	-	RPE alteration
5 M/80/OD	AMD	29 / 5 DD	20/100 20/40	- 187	4	Nondisplaced blood/IVT bevacizumab	-	RPE alteration
6 M/53/OS	IPCV	11 / massive	15/200 20/63	315 187	6	-	FFA: blocked fluorescence ICG : polyp-like lesion	RPE alteration
7 M/59/OD	AMD	11 / massive	CF 20/50	- 173	12	-	-	RPE alteration
8 F/55/OS	IPCV	14 / massive	5/200 20/40	594 166	6	VH, recurrent hemorrhage/ IVT bevacizumab	FFA: occult CNVM ICG : polyp-like lesion	RPE alteration
9 M/55/OS	AMD	23 / massive	10/200 20/32	315 170	2	-	-	RPE alteration
10 F/63/OS	IPCV	15 / massive	15/200 20/80	252 243	7	Nondisplaced blood/ IVT bevacizumab	FFA: occult CNVM ICG : dilated choroidal vessels	Macular edema
11 F/53/OD	AMD	37 / massive	5/200 PL	544 -	1/2	VH(U/S : suspected RD)	-	VH
12 F/88/OS	IPCV	3 / massive	5/200 20/200	360 266	2	-	FFA : obscured ICG: polyp-like lesion	RPE alteration

DD=disc diameter; VA=visual acuity; CMT=central macular thickness; tPA=tissue plasminogen activator; OCT=optical coherence tomography; FFA=fundus fluorescein angiography; ICG=indocyanine green angiography; AMD=age-related macular degeneration; IPCV=idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy; CNVM=choroidal neovascularization membrane; HM=hand motion; CF=counting finger; VH=vitreous hemorrhage; RD=retinal detachment; RPE=retinal pigment epithelium; PPV=pars plana vitrectomy; PE IOL=phacoemulsification and intraocular lens implantation; IVT=intravitreal

หลังการรักษาพบว่าเกิดภาวะเลือดออกในน้ำวุ้นลูกตา 4 ตา (ผู้ป่วยลำดับที่ 1, 2, 8, 11 จากตารางที่ 1) ผู้ป่วยลำดับที่ 1 ต้องทำผ่าตัด pars plana vitrectomy แล้วท้ายที่สุดมีระดับการมองเห็นเท่ากับ 5/200 ซึ่งดีกว่าก่อนรักษา ผู้ป่วยลำดับที่ 2 เลือดค่อยๆ จางลงเองแต่มีแผลเป็นที่จุดภาพชัด ระดับการมองเห็นแย่งเป็น counting finger (CF) ผู้ป่วยลำดับที่ 8 ได้รับการฉีด bevacizumab เข้าในน้ำวุ้นลูกตาซ้ำอีก ท้ายที่สุดระดับการมองเห็นดีขึ้นเป็น 20/40 ผู้ป่วยลำดับที่ 11 จากการตรวจ ultrasound สงสัยว่ามีจอตาหลุดลอก โดยระดับการมองเห็นขณะนั้นเท่ากับ perception to light (PL) ผู้ป่วยขอไปรักษาต่อที่อื่นเนื่องจากไม่สะดวกในการติดตามผลรักษา

สำหรับการตรวจความหนาของจุดภาพชัดตรงกลาง (central macular thickness, CMT) ด้วยเครื่อง optical coherence tomography (OCT) จักษุแพทย์ไม่ได้ส่งตรวจในผู้ป่วยทุกราย มีเพียง 6 รายที่มีข้อมูลทั้งก่อนและหลังรักษา ซึ่งจากข้อมูลพบว่าค่า CMT ลดลงจากก่อนการรักษา โดยเฉลี่ย 134.7 micron สำหรับผลการฉีดสีเพื่อตรวจจอตา (fundus fluorescein angiography, FFA) ทำในผู้ป่วยเพียง 4 ตา (ผู้ป่วยลำดับที่ 6, 8, 10, 12 จากตารางที่ 1) โดยผู้ป่วยทั้งหมดนี้ได้ทำ indocyanine green angiography (ICG) พบมี polyp-like lesion จึงให้การวินิจฉัยว่าเป็น IPCV ได้รับการรักษาต่อด้วยการฉีด bevacizumab เข้าน้ำวุ้นลูกตาเพิ่มในบางราย และผลการรักษาทำให้ระดับการมองเห็นดีขึ้น

วิจารณ์

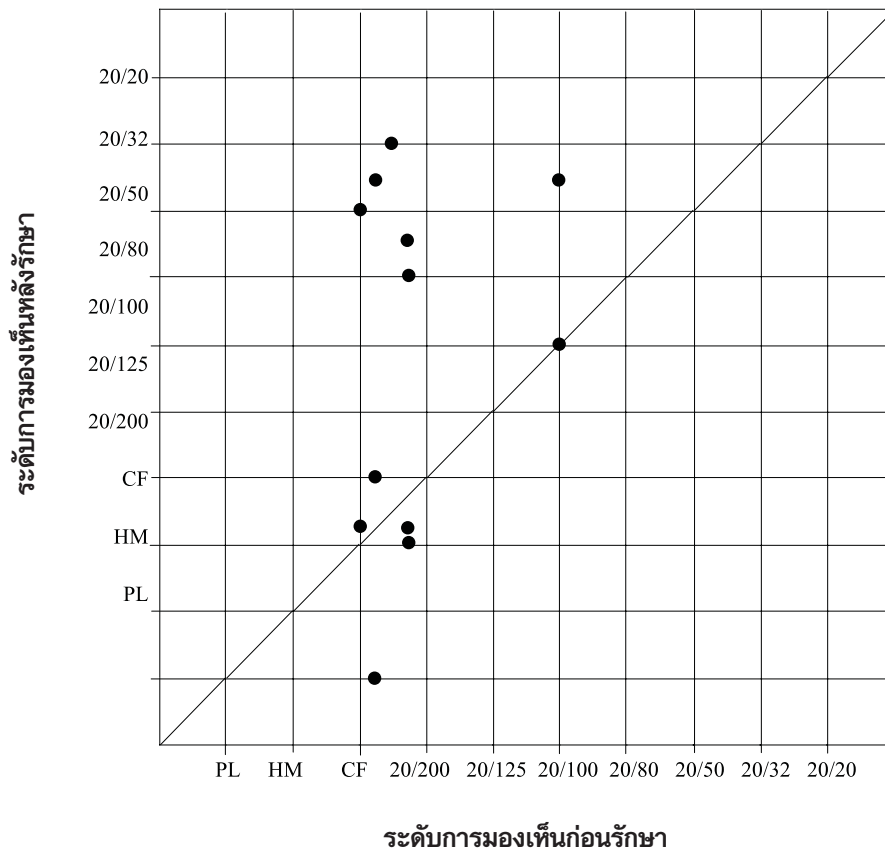
ภาวะเลือดออกใต้จุดภาพชัดมีสาเหตุส่วนใหญ่จาก AMD ซึ่งเป็นโรคที่ทำให้จุดภาพชัดถูกทำลาย จากการศึกษาทดลองในสัตว์¹²⁻¹⁴ พบว่าส่วนประกอบของเลือดทำให้เกิดการทำลายของจอตาอย่างถาวรภายใน 24 ชั่วโมง และมีการศึกษาจำนวนมากที่แสดงให้เห็นถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีในผู้ป่วยส่วนใหญ่ ดังนั้น จึงมีความพยายามหาวิธีการรักษาในการนำเลือดออกจากจุดภาพชัด Lim และคณะ¹⁵ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย 18 คน ด้วยการฉีด tPA ในขณะที่ทำ vitrectomy เพื่อนำเอาเลือดออกมาจากใต้จอตา พบว่าผู้ป่วยมีระดับการมองเห็นดีขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 2 แถว ร้อยละ 61 และไม่เปลี่ยนแปลง ร้อยละ 22 Lewis¹⁶ รายงานการใช้

tPA และ surgical drainage ใน 24 ตา พบว่าการมองเห็นดีขึ้นร้อยละ 83 และร้อยละ 33 พบว่ามีระดับการมองเห็นมากกว่าหรือเท่ากับ 20/200 นอกจากนี้มีบางรายงาน เช่น Ibanez และคณะ¹⁷ พบว่าการพยากรณ์โรคไม่ค่อยดีนักไม่ว่าจะทำ surgical drainage หรือไม่ก็ตาม และ tPA ไม่ได้ช่วยให้การมองเห็นดีขึ้น โดยสรุปแล้วการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าจากการรักษาทำให้มีระดับการมองเห็นที่ค่อนข้างจำกัด อย่างไรก็ตามการรักษาที่เป็นที่นิยมแพร่หลายคือการฉีด tPA, expansile gas และ anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) เข้าน้ำวุ้นลูกตา เพื่อให้เลือดเคลื่อนออกไปจากจุดภาพชัด Meyer และคณะ¹⁸ ศึกษาในผู้ป่วย 19 ตา พบว่า ระดับการมองเห็นเฉลี่ยก่อนรักษา 20/133 ดีขึ้นเป็น 20/86 ที่ 1 เดือนและ 20/74 ที่ 3 เดือน นอกจากนี้ยังพบว่าสามารถทำให้เลือดเคลื่อนไปด้านล่างได้ 17 ตา (ร้อยละ 89.5)

Tissue plasminogen activator (tPA) เป็น fibrinolytic agent ที่เปลี่ยน plasminogen ให้เป็น plasmin และ fibrin breakdown products, Johnson และคณะ¹⁹ พบว่ามี retinal toxicity ในตาของกระต่ายที่ฉีด tPA 50 µg/0.1 ml หรือมากกว่า, Hrach และคณะ²⁰ ได้รายงานถึงความไม่ปลอดภัยในการฉีดมากกว่า 25 µg/0.1 ml ในตาของมนุษย์ แต่อย่างไรก็ตาม Hassan และคณะ²¹ ไม่พบปฏิกิริยาของจอตา (retinal reaction) ต่อ tPA ในขนาด 25-100 µg/0.1 ml ในการศึกษาครั้งนี้จึงใช้ tPA ขนาด 100 µg/0.1 ml ซึ่งพบว่าไม่มี retinal toxicity เกิดขึ้นแต่อย่างใด

สำหรับการใช้ anti-VEGF และ gas นั้นจากการศึกษาของ Stifter และคณะ¹¹ พบว่าการฉีด bevacizumab มีแนวโน้มที่จะได้ผลดีในตาที่มีเลือดออกใต้จุดภาพชัดที่มีขนาดใหญ่และมี neovascular AMD โดยทำให้ระดับการมองเห็นคงที่เป็นส่วนใหญ่ และจากการศึกษาของ Ron และคณะ²² ซึ่งทำการรักษาผู้ป่วย 24 ตา ที่มีเลือดออกใต้จุดภาพชัดจาก AMD ด้วยการฉีด perfluoropropane gas (C3F8) หรือ sulfur hexafluoride (SF6) ได้ผลสรุปว่าการฉีด gas ทำให้เลือดเคลื่อนออกไปจากจุดภาพชัดและทำให้ระดับการมองเห็นดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษานี้จึงเป็นการรวมวิธีการรักษาด้วยสารทั้งสามชนิดเข้าด้วยกันในการรักษาเพียงครั้งเดียว เพื่อหวังผลสำเร็จสูงสุดจากการรักษาทั้งสามวิธี และพิจารณาว่ามีผล



รูปที่ 1. รูปแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับการมองเห็นก่อนและหลังการรักษาในผู้ป่วย 12 ราย
 HM=hand motion, CF=counting finger, PL=perception to light

ข้างเคียงที่อันตรายหรือไม่ โดยพบว่าในการศึกษานี้มีผู้ป่วยร้อยละ 58.3 (7 ใน 12 คน) ที่ระดับการมองเห็นดีขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 2 แถว (รูปที่ 1) นอกจากนี้ผู้ป่วยร้อยละ 41.7 มีระดับการมองเห็นดีกว่าหรือเท่ากับ 20/63 ซึ่งเป็นระดับสายตาที่สามารถทำงานได้ แสดงให้เห็นว่า การรักษาด้วยวิธีนี้สามารถทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับการมองเห็นคงที่หรือดีขึ้นได้ และมีส่วนหนึ่งที่สามารถมองเห็นและสามารถทำงานได้ใกล้เคียงกับคนปกติ อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV) ซึ่งมีการพยากรณ์โรคที่แตกต่างไปจาก AMD กล่าวคือร้อยละ 50 ของผู้ป่วยจะมีการพยากรณ์โรคที่ดี²³ และแตกต่างจาก AMD ซึ่งอาจเป็นเหตุผลหนึ่งที่ทำให้ผลการรักษาและระดับการมองเห็นของผู้ป่วยในการศึกษานี้ได้ผลที่ค่อนข้างดี เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในต่างประเทศ

ผลการศึกษานี้เป็นไปในทางเดียวกันกับรายงานการใช้ tPA และ expansile gas แต่ไม่ใช้ anti-VEGF ในการรักษาผู้ป่วยคนไทย²⁴ ซึ่งมีผู้ป่วยร้อยละ 63.2 (12 ใน 19 คน) ที่ระดับการมองเห็นดีขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 2 แถว นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 52.6 มีระดับการมองเห็นดีกว่าหรือเท่ากับ 20/63 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาที่พบว่าเหตุผลที่ anti-VEGF ไม่ได้ทำให้ผลการรักษาดีขึ้นในการศึกษานี้ น่าจะเป็นจากขนาดของเลือดที่ออกใต้จุดภาพชัดไม่เท่ากันในผู้ป่วยแต่ละราย และเลือดที่มีความหนามากอาจทำให้ anti-VEGF เข้าสู่ใต้จอตาไม่ได้ ฉะนั้นจึงเป็นไปได้ว่าขนาดหรือความหนาของเลือดใต้จอตาน่าจะมีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วย anti-VEGF และทำให้ผลการรักษาด้วยสารทั้งสามชนิดได้ผลไม่ต่างจากการรักษาด้วยสารเพียงสองชนิดคือ tPA และ gas

สำหรับผลข้างเคียงของการรักษา พบว่าการมีเลือด

ออกในน้ำวุ้นลูกตาเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุดใน การศึกษานี้โดยพบ 4 ราย (ร้อยละ 33.3) แต่มีผู้ป่วยเพียง 2 ราย ที่ต้องผ่าตัดนำเลือดออก นอกจากนี้ยังพบภาวะจอ ตาลอก 1 ตา (ร้อยละ 8.3) ซึ่งอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อน เหล่านี้ถือว่าไม่มากและยอมรับได้

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ได้แก่ 1. จำนวนผู้ป่วยที่นำ มาศึกษายังมีน้อย 2. ไม่ได้ทำ indocyanine green angio- graphy (ICG) ในผู้ป่วยทุกราย ฉะนั้นอาจมีผู้ป่วยที่เป็น IPCV มากกว่าที่คาดไว้ 3. ระยะเวลาในการติดตามการรักษา น้อย จึงไม่สามารถแสดงอัตราการเกิดโรคซ้ำได้ ซึ่งอาจทำให้ ระดับการมองเห็นแยกว่านี้ได้ 4. การศึกษานี้ไม่ใช้การ เปรียบเทียบกับการรักษาวิธีอื่น เช่น tPA และ expansile gas, หรือ anti-VEGF อย่างเดียว อย่างไรก็ตามโดยสรุป แล้วการศึกษานี้เป็นตัวอย่างที่ดีที่แสดงให้เห็นว่าการรักษา ผู้ป่วยที่มีเลือดออกใต้จุดภาพชัดด้วยการฉีด tissue plas- minogen activator (tPA), expansile gas และ bevaciz- umab เข้าน้ำวุ้นลูกตาในผู้ป่วยคนไทยได้ผลการรักษาที่ดี โดยพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 75) มีระดับการมองเห็น คงที่หรือดีขึ้น และผู้ป่วย 5 ใน 12 รายสามารถกลับมา มีระดับการมองเห็นที่สามารถทำงานได้ อย่างไรก็ตามการ ศึกษาที่ยังไม่สามารถบอกได้ว่าการฉีดสารทั้ง 3 ชนิด จะได้ ประโยชน์มากกว่าการฉีดเพียง 2 ชนิด จึงจำเป็นต้องทำการ ศึกษาเปรียบเทียบต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

- Bennett SR, Folk JC, Blodi CF, Klugman M. Factors prognostic of visual outcome in patients with subretinal hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 1990;109:33-7.
- Berrocal MH, Lewis ML, Flynn Jr HW. Variations in the clinical course of submacular hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 1996;122: 486-93.
- Avery RL, Fekrat S, Hawkins BS, Bressier NM. Natural history of subfoveal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Retina* 1996;16:183-9.
- Hesse L, Schmidt J, Kroll P. Management of acute submacular hemorrhage using recombinant tissue plasminogen activator and gas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237:273-7.
- Tennant MT, Borrillo JL, Regillo CD. Management of submacular hemorrhage. *Ophthalmol Clin North Am* 2002; 15:445-52.
- Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The international intravitreal bevacizumab safety survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1344-9.
- Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, Haddad ZA, El Haibi CP, Nouredin BN. Intravitreal bevacizumab for the manage- ment of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;142:1-9.
- Manzano RP, Peyman GA, Khan P, Kivilcim M. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006; 26:257-61.
- Shahar J, Avery RL, Heilweil, Barak A, Zemel E, Lewis GP, et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006; 26:262-9.
- Chawla S, Misra V, Khemchandani M. Pneumatic displacement and intravitreal bevacizumab: a new approach for management of submacular hemorrhage in choroidal neovascular membrane. *Indian J Ophthalmol* 2009;57:155-7.
- Stifter E, Michels S, Prager F, Georgopoulos M, Polak K, Hirn C, et al. Intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration with large submacular hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 2007;144:886-92.
- Lewis H, Resnick SC, Flannery JG, Straatsma BR. Tissue plasminogen activator treatment of experimental subretinal hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 1991;111:197-204.
- Glatt H, Machemer R. Experimental subretinal hemorrhage in rabbits. *Am J Ophthalmol* 1982;94:762-73.
- Toth CA, Morse LS, Hjelmeland LM, Landers MB 3rd. Fibrin directs early retinal damage after experimental subretinal hemorrhage. *Arch Ophthalmol* 1991;109:723-9.
- Lim JI, Drews-Botsch C, Sternberg Jr P, Capone A Jr, Aaberg TM Sr. submacular hemorrhage removal. *Ophthalmology* 1995; 102:1393-9.
- Lewis H. Intraoperative fibrinolysis of submacular hemorrhage with tissue plasminogen activator and surgical drainage. *Am J Ophthalmol* 1994;118:559-68.
- Ibanez HE, Williams DF, Thomas MA, Ruby AJ, Meredith TA, Boniuk I, et al. Surgical management of submacular hemor- rhage. A series of 47 consecutive cases. *Arch Ophthalmol* 1995;113:62-9.
- Meyer CH, Scholl HP, Eter N, Helb HM, Holz FG. Combined treatment of acute subretinal hemorrhages with intravitreal recombinant tissue plasminogen activator, expansile gas and bevacizumab. *Acta Ophthalmol* 2008; 86: 490-4.
- Johnson MW, Olsen KR, Hernandez E, Irvine WD, Johnson RN. Retinal toxicity of recombinant tissue plasminogen activator in the rabbit. *Arch Ophthalmol* 1990;108:259-63.

20. Hrach CJ, Johnson MW, Hassan AS, Lei B, Sieving PA, Elnor VM. Retinal toxicity of commercial intravitreal tissue plasminogen activator solution in cat eyes. *Arch Ophthalmol* 2001;119:456-7.
21. Hassan AS, Johnson MW, Schneiderman TE, Regillo CD, Tornambe PE, Poliner LS, et al. Management of submacular hemorrhage with intravitreal tissue plasminogen activator injection and pneumatic displacement. *Ophthalmology* 1999; 106:1900-7.
22. Ron Y, Ehrlich R, Axer-Siegel R, Rosenblatt I, Weinberger D. Pneumatic displacement of submacular hemorrhage due to age-related macular degeneration. *Ophthalmologica* 2007;221: 57-61.
23. Uyama M, Wada M, Nagai Y, Matsubara T, Matsunaga H, Fukushima I, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: natural history. *Am J Ophthalmol* 2002;133:639-48.
24. Ratanasukon M, Kittantong A. Results of intravitreal tissue plasminogen activator and expansile gas injection for submacular haemorrhage in Thais. *Eye* 2005;1328-32.