

19 NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH LÝ VỒNG MẠC ĐÁI THÁO ĐƯỜNG BẰNG TIÊM BEVACIZUMAB NỘI NHÃN

Trần Thị Thu Hiền, Dương Anh Quân, Phan Văn Năm

Bệnh viện Trung ương Huế

Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Tìm hiểu các đặc điểm lâm sàng bệnh võng mạc ĐTĐ. Đánh giá kết quả điều trị bệnh võng mạc ĐTĐ bằng tiêm Bevacizumab nội nhãn. **Đối tượng và phương pháp:** mô tả tiến cứu có can thiệp lâm sàng không đối chứng trên 33 mắt của 17 bệnh nhân bệnh võng mạc đái tháo đường được điều trị bằng tiêm Bevacizumab nội nhãn từ 3/2014 đến 6/2015. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình là $60,06 \pm 13,108$ năm. Thời gian phát hiện đái tháo đường trung bình là $10,47 \pm 6,145$ năm. HbA1c trung bình là $9,506 \pm 3,298$ %. Trung bình của thị lực sau điều trị 3 tháng, 6 tháng lớn hơn trung bình của thị lực trước điều trị. Trung bình của độ dày võng mạc trung tâm sau điều trị thấp nhất ở thời điểm 3 tháng, sau đó lại tăng trở lại ở các tháng thứ 5, thứ 6. Không có mối tương quan giữa thị lực và độ dày võng mạc trung tâm đo bằng OCT trước điều trị, sau điều trị. **Kết luận:** Tiêm Bevacizumab điều trị bệnh lý võng mạc đái tháo đường cải thiện thị lực và mức độ phù hoàng điểm tốt sau 3 tháng và ổn định dần ở các tháng sau.

Từ khóa: Bevacizumab nội nhãn, bệnh võng mạc đái tháo đường

Abstract

TO STUDY THE TREATMENT RESULTS OF INTRAVITREAL BEVACIZUMAB ON DIABETIC RETINOPATHY

Tran Thi Thu Hien, Duong Anh Quan, Phan Van Nam

Hue Central Hospital

Hue University of Medicine and Pharmacy

Objective: Research of clinical features in diabetic retinopathy. Evaluation of treatment outcomes diabetic retinopathy by intravitreal Bevacizumab. **Patients and methods:** A descriptive prospective clinical intervention non-comparative study on 33 eyes of 17 patients diabetic retinopathy who were treated by intravitreal Bevacizumab from 3/2014 to 6/2015. **Results:** Average age: 60.06 ± 13.108 years. Average diabetic duration: 6.145 ± 10.47 years. Average HbA1c: $9.506 \pm 3.298\%$. The average of vision after treatment 3 month, 6 month is greater than before the treatment. The average of central retinal thickness after treatment is lowest at 3 months, then back up again at the 5th, 6th. There is no correlation between visual acuity and retinal thickness measured by OCT center before treatment, after treatment. **Conclusion:** Intravitreal Bevacizumab in treatment of diabetic retinopathy improve vision and macular edema after 3 months and gradually stabilize in the following months.

Keywords: Intravitreal Bevacizumab, diabetic retinopathy

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý võng mạc đái tháo đường (BVMDTĐ) là một nguyên nhân dẫn đến mù lòa và tổn hại thị giác ở hầu hết bệnh nhân nằm trong độ tuổi < 40,

đặc biệt ở các nước phát triển.

Phù hoàng điểm do đái tháo đường hay gặp ở giai đoạn sớm của bệnh đái tháo đường. Các nghiên cứu ngắn hạn gần đây đã phát hiện ra lợi

- Địa chỉ liên hệ: Dương Anh Quân, email:

DOI: 10.34071/jmp.2016.2.19

- Ngày nhận bài: 23/1/2016 *Ngày đồng ý đăng: 26/4/2016 * Ngày xuất bản: 10/5/2016

ích khi tiêm các thuốc ức chế yếu tố phát triển nội mô mạch máu anti-VEGF (VEGF = vascular epithelial growth factor) trong đó có Bevacizumab vào nội nhãn có thể ngăn ngừa sự rỉ dịch và tình trạng phù hoàng điểm từ các mạch máu.

Mục tiêu nghiên cứu:

1.1. Tìm hiểu các đặc điểm lâm sàng của bệnh lý võng mạc đái tháo đường.

1.2. Đánh giá kết quả điều trị bệnh lý võng mạc đái tháo đường bằng tiêm Bevacizumab nội nhãn.

1. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1.1. Đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu 33 mắt của 17 bệnh nhân

1.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Những bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh đái tháo đường và có BVMĐTĐ.

Được điều trị bằng tiêm Bevacizumab nội nhãn hàng tháng liên tục từ tháng 3/2014 đến tháng 6/2015 tại Khoa Mắt Bệnh viện Trung ương Huế.

1.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Về toàn thân: bệnh nhân quá già yếu, khó hợp tác; bệnh nhân dị ứng hoặc nghi ngờ dị ứng với fluorescein.

- Tại mắt:

+ Bệnh nhân bị đục nhiều môi trường trong suốt của mắt ở mức độ cản trở soi đáy mắt, chụp mạch huỳnh quang và chụp cắt lớp võng mạc, đồng tử không giãn sau tra thuốc.

+ Những mắt bị BVMĐTĐ tăng sinh có biến chứng: xuất huyết dịch kính, bong võng mạc, tân mạch mỏng mắt hay glaucoma tân mạch.

+ Có bệnh lý hoàng điểm khác kèm theo như thoái hóa hoàng điểm tuổi già, tắc tĩnh mạch võng mạc có thể dẫn tới ảnh hưởng tới khả năng phục hồi thị lực.

. Bệnh nhân ĐTĐ không đồng ý tham gia nghiên cứu.

1.2. Phương pháp nghiên cứu

1.2.1. Thiết kế nghiên cứu: mô tả tiến cứu có can thiệp lâm sàng không đối chứng.

1.2.2. Các bước nghiên cứu

- Bước 1: Khai thác lựa chọn bệnh nhân theo mẫu nghiên cứu.

- Bước 2: Khảo sát đặc điểm lâm sàng bệnh lý võng mạc đái tháo đường bằng soi đáy mắt và chụp mạch huỳnh quang.

- Bước 3: Can thiệp điều trị bằng phương pháp tiêm Bevacizumab nội nhãn.

- Bước 4: Đánh giá kết quả sau điều trị.

1.2.2.1. Tiêm Bevacizumab nội nhãn

Chỉ định tiêm Bevacizumab nội nhãn

Phù hoàng điểm ĐTĐ có tổn thương trung tâm và ảnh hưởng đến thị lực. Phân loại phù hoàng điểm trên OCT dựa vào độ dày võng mạc $\geq 220 \mu\text{m}$.

Kỹ thuật tiêm Bevacizumab nội nhãn:

- Tiêm 0,05ml dung dịch Bevacizumab tương đương 1,25 mg nội nhãn qua pars plana cách rìa 3,5mm.

1.2.2.2. Theo dõi sau điều trị

- Khám lại ngày thứ nhất và 1 tuần sau tiêm: khám đánh giá các triệu chứng liên quan đến mũi tiêm (đau, cộm, chói sáng, chảy nước mắt, xung huyết kết mạc, xuất huyết kết mạc, viêm nội nhãn).

- Khám đánh giá bệnh nhân được hẹn khám lại vào 1 tuần, 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng, 4 tháng, 5 tháng, 6 tháng; thử thị lực, nhãn áp. Đánh giá lại tình trạng võng mạc và đĩa thị bằng soi đáy mắt và chụp mạch huỳnh quang, độ dày võng mạc trung tâm bằng OCT.

- Trước khi tiêm mũi tiếp theo bệnh nhân được kiểm tra thị lực và OCT để đánh giá độ dày của võng mạc trung tâm.

1.2.3. Phương pháp xử lý số liệu: EXCEL và SPSS 22.0.

2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

2.1. Đặc điểm chung

Nghiên cứu gồm 33 mắt của 17 bệnh nhân, tuổi từ 50 đến hơn 70 tuổi, trung bình là $60,06 \pm 13,108$ năm. Trong đó có 4 nam (23,4%), 13 nữ (76,5%). Thời gian phát hiện bệnh đái tháo đường trung bình là $10,47 \pm 6,145$ năm. 12 bệnh nhân (70,6%) trong nghiên cứu có mức kiểm soát đường máu trên 7%. HbA1c trung bình là $9,506 \pm 3,298$ %.

2.2. Đặc điểm lâm sàng bệnh lý võng mạc đái tháo đường

- 33 mắt trong nghiên cứu của chúng tôi đều có phù hoàng điểm. Các tổn thương đáy mắt khác của bệnh lý võng mạc đái tháo đường chủ yếu có: vi

phình mạch 29/33 mắt (87,9%), xuất huyết võng mạc 26/33 mắt (78,8%), xuất tiết cứng 23/33 mắt (69,7%).

- Hình thái tổn thương chủ yếu là dạng không tăng sinh (60,6%).

- Không có sự khác biệt về thời gian trung bình phát hiện bệnh đái tháo đường, HbA1C trung bình, mức độ phù hoàng điểm trung bình giữa nhóm có tăng sinh và không tăng sinh.

2.3. Kết quả điều trị BVMDTĐ bằng tiêm Bevacizumab nội nhãn

Bảng 2.1. Mức độ cải thiện thị lực sau tiêm nội nhãn Bevacizumab 3 tháng

	GTTB (log)	Độ lệch chuẩn (log)	P	
Trước điều trị	0,824	0,644	<0,01	0,123
Sau 3 tháng	0,690	0,575		
Sau 6 tháng	0,610	0,425	<0,01	

Nhận xét:

- Trung bình thị lực sau điều trị 3 tháng, 6 tháng lớn hơn giá trị trung bình của thị lực trước điều trị.

- Trung bình thị lực sau điều trị 3 tháng và sau 6 tháng là như nhau.

- Thị lực tăng thêm giữa 2 nhóm tăng sinh và

tăng sinh và không tăng sinh là như nhau.

Bảng 2.3. Mức độ cải thiện phù hoàng điểm sau 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng, 4 tháng, 5 tháng, 6 tháng

	Thị lực													
	T0		T1		T2		T3		T4		T5		T6	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
OCT	0,291	0,101	0,265	0,136	0,278	0,117	0,261	0,142	0,261	0,143	0,350	0,046	0,211	0,238

Nhận xét:

Không có mối tương quan giữa thị lực và độ dày võng mạc trung tâm đo bằng OCT trước điều trị, sau điều trị 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng, 4 tháng và 6 tháng. Có mối tương quan thuận giữa thị lực và độ dày võng mạc trung tâm đo bằng OCT sau điều trị 5 tháng ($r=0,350$) nhưng mức độ tương quan yếu.

Bảng 2.4. Các biến chứng trong và sau điều trị tiêm nội nhãn

Biến chứng	Đau	Xuất huyết kết mạc	Tăng nhãn áp	Viêm nội nhãn	Tăng huyết áp	Nghẽn mạch huyết khối
Số mắt	23	22	3	0	2	0
Tỷ lệ %	69,7	66,7	9,1	0	6,1	0

Nhận xét:

Biến chứng trong và sau điều trị tiêm nội nhãn gặp nhiều nhất là đau với 23/33 mắt (69,7%), xuất huyết kết mạc tương đương 22/33 mắt (66,7%). 3 trường hợp tăng nhãn áp chiếm 9,1% và 2 trường hợp tăng huyết áp chiếm 6,1%. Không có trường hợp nào ghi nhận biến chứng viêm nội nhãn hay nghẽn

không tăng sinh là như nhau.

Bảng 2.2. Mức độ cải thiện phù hoàng điểm sau 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng, 4 tháng, 5 tháng, 6 tháng

	GTTB (μm)	Độ lệch chuẩn (μm)	P
Trước điều trị	280,36	20,986	<0,01
Sau 1 tháng	277,06	21,830	
Sau 2 tháng	273,42	20,505	<0,01
Sau 3 tháng	261,85	16,489	<0,01
Sau 4 tháng	261,88	15,449	<0,01
Sau 5 tháng	262,67	15,157	<0,01
Sau 6 tháng	263,36	16,269	<0,01

Nhận xét:

- Trung bình độ phù hoàng điểm sau điều trị thấp nhất ở thời điểm 3 tháng ($261,85 \pm 16,489 \mu m$), sau đó tăng trở lại ở các tháng thứ 5 với $262,67 \pm 15,157 \mu m$, thứ 6 với $263,36 \pm 16,269 \mu m$.

- Mức độ giảm phù hoàng điểm giữa 2 nhóm

mạch huyết khối xảy ra.

3. BÀN LUẬN

Chúng tôi nghiên cứu thấy không có sự khác biệt về thời gian trung bình phát hiện bệnh đái tháo đường và HbA1C trung bình giữa nhóm có tăng sinh và không tăng sinh. Điều này cho thấy mặc dù thời gian mắc bệnh đái tháo đường và mức độ kiểm soát đường huyết là 2 yếu tố nguy cơ quan trọng của BVMĐTĐ nhưng không thể dựa vào đó để tiên đoán giai đoạn BVMĐTĐ. Hơn nữa, ở nước ta do nhiều yếu tố về đời sống kinh tế xã hội, về hiểu biết y học của người dân, về cơ sở vật chất hệ thống y tế địa phương... ảnh hưởng đến thời điểm phát hiện bệnh đái tháo đường sớm hay muộn. Do đó, việc kiểm tra và theo dõi BVMĐTĐ nên được tiến hành ngay từ thời điểm chẩn đoán xác định một bệnh nhân mắc đái tháo đường ở nước ta. Chúng tôi cũng thấy không có sự khác biệt về giá trị mức độ phù hoàng điểm trung bình giữa nhóm có tăng sinh và không tăng sinh. Hay nói cách khác phù hoàng điểm có thể gặp ở tất cả các giai đoạn của BVMĐTĐ.

Theo nghiên cứu của chúng tôi, sau tiêm Bevacizumab nội nhãn điều trị BVMĐTĐ thị lực cải thiện tốt nhất sau 3 tháng, sau đó dần ổn định, không tăng thêm ở các tháng sau đó. Điều này là đúng theo mục tiêu điều trị BVMĐTĐ giữ lại thị lực cho bệnh nhân, tránh để thị lực xuống thấp hơn.

Mức độ cải thiện thị lực là như nhau ở 2 nhóm BVMĐTĐ tăng sinh và không tăng sinh. Chúng tôi điều trị tiêm Bevacizumab nội nhãn vẫn có tác dụng cải thiện thị lực ở giai đoạn muộn của BVMĐTĐ.

Trung bình độ phù hoàng điểm sau điều trị thấp nhất ở thời điểm 3 tháng sau đó tăng trở lại ở các tháng thứ 5, thứ 6. Sự tăng giá trị trung bình này cũng tương tự nghiên cứu của tác giả Atul Kumar với giá trị trung bình của độ phù hoàng điểm sau điều trị thấp nhất ở thời điểm 3 tháng, sau đó lại tăng nhẹ trở lại ở tháng thứ 6. Theo quy trình tiêm, nếu độ dày CSF trên OCT $\geq 250 \mu\text{m}$ hay thị lực sau tiêm $< 20/20$, tiêm ≥ 6 tháng những bệnh nhân này có thể hoãn tiêm, xem xét laser khu trú/lưới nếu độ dày CSF trên OCT $> 250 \mu\text{m}$ và

tái khám sau 4 tuần. Nếu ổn định tức (độ dày võng mạc trung tâm qua OCT hoặc điểm chữ thị lực không cải thiện cũng không xấu đi) hay cải thiện (độ dày võng mạc trung tâm qua OCT giảm $\geq 10\%$ hoặc điểm chữ thị lực tăng ≥ 5 chữ) thì nhân đôi thời gian theo dõi lên 8 tuần. Nếu xấu đi (độ dày võng mạc trung tâm qua OCT tăng $\geq 10\%$ hoặc điểm chữ thị lực giảm ≥ 5 chữ) thì tiêm tiếp.

Theo nghiên cứu này, mức độ giảm phù hoàng điểm giữa 2 nhóm BVMĐTĐ tăng sinh và không tăng sinh sau điều trị tiêm Bevacizumab các tháng là như nhau. Như vậy, cũng giống như mức độ cải thiện thị lực, điều trị tiêm Bevacizumab nội nhãn vẫn có tác dụng cải thiện độ phù võng mạc trung tâm, độ phù hoàng điểm ở giai đoạn muộn của BVMĐTĐ. Điều này mở ra cho bác sỹ nhãn khoa và cả những bệnh nhân có BVMĐTĐ nặng nhiều cơ hội lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp nhất với tình trạng bệnh lý võng mạc đái tháo đường.

Chúng tôi thấy không có mối tương quan hoặc tương quan yếu giữa thị lực và độ dày võng mạc trung tâm đo bằng OCT trước điều trị, sau điều trị tiêm Bevacizumab nội nhãn. Vì thế, mặc dù OCT là một xét nghiệm quan trọng trong theo dõi phù hoàng điểm do đái tháo đường nhưng vẫn không thể thay thế được giá trị thị lực. Đó cũng là lý do trong quy trình tiêm và theo dõi anti-VEGF nội nhãn luôn dựa trên 2 yếu tố thị lực và độ dày võng mạc trung tâm.

Tiêm anti-VEGF nội nhãn là một thủ thuật xâm nhập nên biến chứng tại chỗ là khó tránh khỏi nhưng có thể chấp nhận được. Không có trường hợp nào ghi nhận biến chứng viêm nội nhãn hay nghẽn mạch huyết khối xảy ra. Đây là một dấu hiệu tốt. Kỹ thuật tiêm anti-VEGF khá đơn giản nhưng đòi hỏi môi trường vô khuẩn tuyệt đối cũng như phải được đào tạo để tránh các biến chứng viêm nhiễm xảy ra.

4. KẾT LUẬN

Điều trị bệnh lý võng mạc đái tháo đường bằng tiêm Bevacizumab nội nhãn cải thiện thị lực và mức độ phù hoàng điểm sau 3 tháng và dần ổn định ở những tháng sau. Tuy nhiên hiệu quả điều trị có còn nếu tái phát trở lại thì cần được nghiên

cứu thêm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phan Văn Năm, Hoàng Chí Tâm (2012), “*Bệnh lý võng mạc đái tháo đường*”, Tạp chí Nội tiết đái tháo đường, 2(7), tr.86-93.
2. Hoàng Chí Tâm (2012), “*Sử dụng laser, anti-VEGF trong điều trị bệnh lý võng mạc đái tháo đường*”, Tạp chí Nội tiết đái tháo đường, 2(7), tr.766-772.
3. Nguyễn Hải Thủy (2009), “*Bệnh võng mạc đái tháo đường*”, *Bệnh tim mạch trong đái tháo đường*, NXB Đại học Huế, Thành phố Huế, tr.261-277.
4. Nguyễn Hải Thủy, Trần Hữu Dàng, Lê Văn Chi và cs (2013), “*Bệnh lý võng mạc đái tháo đường*”, *Biểu chứng bệnh đái tháo đường*, tr.1-10.
5. Lê Minh Tuấn (2010), “*Bệnh lý võng mạc đái tháo đường*”, *Nhãn khoa lâm sàng*, NXB Y học, Thành phố Hồ Chí Minh, tr.234-251.
6. Nguyễn Thị Tú Uyên (2010), So sánh tương quan giữa chụp mạch huỳnh quang và chụp cắt lớp võng mạc trong phù hoàng điểm đái tháo đường, Luận văn tốt nghiệp thạc sỹ, trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
7. Abdollahi A., Movassat M., Ahmadabadi MN. (2010), “Multifocal Electroretinography Assisted Comparison of Macular Photocoagulation versus Macular Photocoagulation and Intravitreal Bevacizumab Injection in Diabetic Macular Edema”, *Iranian Journal of Ophthalmology*, 22(3), pp.23 – 28.
8. Ahmad M., Jan S. (2012), “Comparison between panretinal photocoagulation and panretinal photocoagulation plus intravitreal bevacizumab in proliferative diabetic retinopathy”, *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 24(3 - 4), pp.10 – 13.
9. AL-Shamarti SA., Al-Rubaie MT., Al-Hemidawi HA. (2015), “Ocular complications following intravitreal Bevacizumab (Avastin) injection for patients with proliferative Diabetic Retinopathy”, *Muthanna Medical Journal*, 2(1), pp.23 – 26.
10. AL-Shamarti SA., Al-Rubaie MT., Al-Timmemi H et al. (2015), “Therapeutic Effect of Intravitreal of Ocular Complications Using Single Dose of Bevacizumab Injection for Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy”, *American Journal of Research Communication*, 3(7), pp.31 – 36.
11. American Diabetes Association (2012), “Standards of Medical Care in Diabetes—2012”, *Diabetes Care*, 35(1), pp. 11 – 63.
12. Baig MSA., Rehman AU., Burney JA. (2009), “Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for proliferative diabetic retinopathy”, *Pakistan Journal of Surgery*, 25(2), pp. 110 – 114.