

TIÊM NỘI NHÃN TRONG ĐIỀU TRỊ BIẾN CHỨNG PHÙ HOÀNG ĐIỂM DO ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Đỗ Dung Hòa^{1,2}

¹Trường Đại học Y Hà nội

²Bệnh viện Đại học Y Hà nội

Bệnh võng mạc đái tháo đường là hậu quả của tổn thương mạch máu võng mạc do bệnh đái tháo đường gây ra. Biến chứng phù hoàng điểm do đái tháo đường là nguyên nhân hàng đầu gây mù ở những người dưới 50 tuổi. Điều trị phù hoàng điểm (PHĐ) do đái tháo đường (ĐTĐ) bằng phương pháp laser quang đông có hạn chế là tạo sẹo võng mạc, làm giảm sắc giác, giảm nhạy cảm võng mạc tương phản. Phương pháp tiêm nội nhãn thuốc ức chế yếu tố phát triển nội mô mạch máu (anti - VEGF) ngày càng được sử dụng rộng rãi, trở thành phương pháp đầu tay trong điều trị PHĐ nhờ khắc phục được hạn chế của quang đông võng mạc và mang lại hiệu quả điều trị cao ngay sau tiêm.

Từ khóa: phù hoàng điểm, bệnh võng mạc đái tháo đường, tiêm nội nhãn

I. NỘI DUNG TỔNG QUAN

1. Tổng quan về biến chứng phù hoàng điểm do đái tháo đường

Phù hoàng điểm được định nghĩa là tình trạng dày lên của võng mạc vùng hoàng điểm do tích tụ dịch tại vùng này.

1.1. Sinh bệnh học của phù hoàng điểm do đái tháo đường

Sinh bệnh học của PHĐ do ĐTĐ rất phức tạp mà khởi phát là tình trạng tăng đường huyết mãn tính làm hoạt hóa bốn con đường sinh hóa chính bao gồm chuỗi các polyol, hoạt hóa các sản phẩm của quá trình glycation, hoạt hóa protein kinase C, hoạt hóa các hexosamines. Các quá trình này tạo nên các stress oxy hóa, kích thích phản ứng viêm, gây thiếu oxy và rối loạn chức năng mạch máu từ đó hoạt hóa các yếu tố tăng trưởng khác nhau, điển hình là các yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu (VEGF), các cytokine.... Các yếu tố này gây phá vỡ hàng rào máu võng mạc và làm tắc các mao mạch

võng mạc, từ đó gây nên PHĐ.

Thật vậy, nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa tăng VEGF - A và tăng tính thấm võng mạc². Việc tăng hoạt hóa VEGF trên các phân tử protein liên kết liên tế bào thúc đẩy vận chuyển dịch từ mao mạch ra tổ chức gian bào võng mạc gây PHĐ. Đồng thời VEGF cũng thúc đẩy hiện tượng vận chuyển dịch xuyên tế bào nội mô mạch máu bằng cách xúc tác cho việc vận chuyển các Plasmalemma vesicle associated protein từ cực đỉnh về cực đáy tế bào^{3,4}.

Ngoài ra, các yếu tố khác bao gồm tổn hại phức hợp thần kinh mạch máu⁵, biến đổi bề mặt tiếp xúc dịch kính võng mạc⁶ và rối loạn quá trình vận chuyển nước ra khỏi võng mạc (bởi các tế bào đệm Muller và lớp biểu mô sắc tố võng mạc) cũng góp phần vào cơ chế bệnh sinh gây PHĐ.^{7,8}

1.2. Chẩn đoán lâm sàng phù hoàng điểm do đái tháo đường

Chẩn đoán lâm sàng dựa thăm khám sinh hiển vi phát hiện vùng võng mạc hoàng điểm dày lên và/hoặc xuất hiện xuất tiết dạng lipid trong vùng hoàng điểm. Phương pháp này mang tính chủ quan và chỉ cho phép phát hiện

Tác giả liên hệ: Đỗ Dung Hòa,

Trường Đại học Y Hà Nội

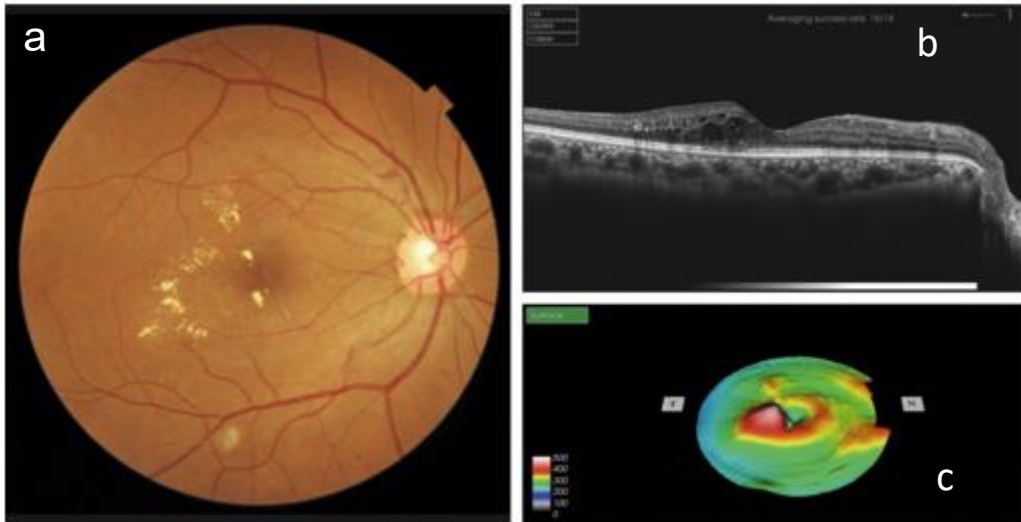
Email: dunghoado@yahoo.fr

Ngày nhận: 10/10/2020

Ngày được chấp nhận: 03/12/2020

những trường hợp dày hoàng điểm gấp 1,6 lần so với bình thường.⁹

Chụp cắt lớp võng mạc bằng phương pháp OCT là phương tiện chẩn đoán hình ảnh không thể thiếu trong chẩn đoán xác định PHTĐ. Ngoài ra phương pháp này cũng cho phép định lượng mức độ phù, xác định chính xác vị trí phù, theo dõi đánh giá đáp ứng của PHTĐ với điều trị.



Hình 1 a. Ảnh màu võng mạc. Xuất tiết dạng vòng bao quanh vi phình mạch vùng hoàng điểm, tương ứng với vùng võng mạc phù. b. Ảnh chụp cắt lớp võng mạc qua vùng phù hoàng điểm: các nang dịch nằm ở lớp rôi ngoài của võng mạc; các điểm tăng tín hiệu tương ứng với xuất tiết cứng. c. vùng phù hoàng điểm bao quanh hố trung tâm.

1. 3. Tiến triển tự nhiên của phù hoàng điểm do đái tháo đường

Nếu không được điều trị, PHTĐ sẽ dẫn đến tình trạng giảm thị lực từ từ, có thể dẫn đến mù lòa. Các xuất tiết vùng hoàng điểm có thể tăng lên về kích thước, tạo nên các mảng xuất tiết lớn, làm rối loạn cấu trúc võng mạc vùng hoàng điểm từ đó ảnh hưởng vĩnh viễn đến thị lực. Tuy nhiên các xuất tiết này có thể tự biến mất khi có hiện tượng tắc tự nhiên của các vi phình mạch tương ứng. PHTĐ có thể tự cải thiện, vì vậy điều trị PHTĐ do ĐTĐ không phải là điều trị cấp cứu.¹⁰

2. Điều trị phù hoàng điểm do đái tháo đường

Điều chỉnh các yếu tố toàn thân (đường máu, huyết áp, mỡ máu) có vai trò vô cùng quan trọng trong điều trị biến chứng PHTĐ do ĐTĐ. Nghiên cứu UKPDS (UK Prospective

Diabetes Study Group) cho thấy việc kiểm soát nghiêm ngặt đường huyết cho phép giảm đến 23% nguy cơ PHTĐ do ĐTĐ.¹¹

Phương pháp quang đông võng mạc lưới/khu trú được chỉ định trong PHTĐ trung bình, không gây tổn hại võng mạc trung tâm và trường hợp PHTĐ có tổn hại vùng trung tâm do rò dịch từ các vi phình mạch xa hố trung tâm ít ảnh hưởng thị lực. Hạn chế của phương pháp là nguy cơ mở rộng của sẹo laser gây ảnh hưởng vĩnh viễn lên thị lực và thị trường.^{12,13}

Hiện nay, phương pháp tiêm nội nhãn là phương pháp đầu tay trong điều trị PHTĐ do ĐTĐ, áp dụng trong đa số các trường hợp PHTĐ do ĐTĐ có ý nghĩa lâm sàng. Hai nhóm thuốc dùng cho tiêm nội nhãn được sử dụng phổ biến hiện nay là nhóm corticosteroids và nhóm thuốc ức chế tăng trưởng nội mô mạch (anti - VEGF).

2.1. Điều trị bằng tiêm nội nhãn nhóm thuốc anti - VEGF

Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu VEGF tham gia vào cơ chế bệnh sinh của phù hoàng điểm do đái tháo đường. Các phân tử ức chế yếu tố này (anti VEGF) đã được sử dụng trong tiêm nội nhãn điều trị phù hoàng điểm bao gồm ranibizumab (Lucentis), aflibercept (Eylea) và bevacizumab (Avastin).

Ranibizumab

Ranibizumab (Lucentis[®], Genentech, Novartis) được tạo nên từ phần F_{ab} của kháng thể đơn dòng tái tổng hợp có ái tính mạnh với VEGF - A. Thuốc không chứa phần Fc nên dễ dàng đi vào tổ chức võng mạc và có thời gian bán thải đường toàn thân nhanh.

Hiệu quả của thuốc đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu tiền cứu, ngẫu nhiên có đối chứng như nghiên cứu READ - 2,^{14,15} RESOLVE,¹⁶ RESTORE,¹⁷ DRRCnet,¹⁸ RISE and RIDE,¹⁹ RETAIN,²⁰ LUMINOUS.²¹ Ranibizumab cho phép cải thiện thị lực trên 5 chữ ở ba phần tư số bệnh nhân, hiệu quả điều trị kéo dài và số mũi tiêm nội nhãn giảm đi kể từ năm điều trị thứ 2. Theo nghiên cứu READ - 2, phương pháp tiêm nội nhãn ranibizumab (0,5mg) mang lại hiệu quả thị lực có ý nghĩa so với kết quả điều trị laser quang đông và điều trị kết hợp ranibizumab với laser. Ngoài ra, tiêm nội nhãn Ranibizumab còn giúp cải thiện chức năng của hoàng điểm, được đánh giá dựa vào đo điện võng mạc đa ổ.²² Liên quan đến khả năng dung nạp thuốc, trong tất cả các nghiên cứu về Ranibizumab, không có trường hợp tử vong hay tai biến tắc mạch nào được ghi nhận với Ranibizumab so với laser hoặc nhóm chứng. Tuy nhiên các nghiên cứu như RESOLVE, RISE AND RIDE có ghi nhận tình trạng tăng nhãn áp trong nhóm điều trị bằng Ranibizumab. Hiện tượng này không gặp trong nghiên cứu RESTORE.

Ranibizumab được công nhận trong điều trị PHĐ do ĐTD ở Mỹ (dựa trên kết quả của nghiên

cứu RISE and RIDE, năm 2012) và châu Âu (dựa trên kết quả của nghiên cứu RESTORE, năm 2011). Phác đồ điều trị bắt đầu bằng tiêm nội nhãn 1 mũi/tháng cho đến khi đạt thị lực tối đa hoặc/và không còn dấu hiệu hoạt động của bệnh. Sau giai đoạn điều trị tấn công (1 mũi tiêm/tháng) hai chiến lược điều trị được áp dụng là chiến lược PRN (theo dõi hàng tháng và chỉ tiêm lại khi có giảm thị lực và/hoặc tăng độ dày hoàng điểm) và chiến lược TREAT AND EXTEND (T&E) (các mũi tiêm nội nhãn được cố định thực hiện với thời gian giãn cách tăng hay giảm phụ thuộc vào tình trạng ổn định hay tái phát của phù hoàng điểm). Nghiên cứu RETAIN đã khẳng định chiến lược T&E mang lại hiệu quả thị lực sau 2 năm không thấp hơn so với chiến lược PRN. Đồng thời, chiến lược T&E giúp giảm số lần thăm khám cho bệnh nhân. Theo nghiên cứu RELIGHT, sau khi thị lực của bệnh nhân đạt ổn định ở mức tối đa, chiến lược theo dõi 2 tháng một lần thay vì 1 tháng một lần giúp duy trì mức thị lực thu được, đồng thời giảm gánh nặng chi phí và thăm khám cho bệnh nhân

Aflibercept (Eylea)

Aflibercept (Eylea[®], Regeneron, Bayer) là một protein hỗn hợp tái tổ hợp (115 kDa), gồm 1 vị trí gắn VEGF - R1 và 1 vị trí gắn VEGF - R2, hợp nhất với 1 phần F_c của IgG1. Thuốc hoạt động dạng "mồi receptor" gắn với đồng phân của VEGF - A, VEGF - B và PIGF, với ái tính cao hơn các receptor tự nhiên của các phân tử này.

Hiệu quả của aflibercept trong điều trị phù hoàng điểm do đái tháo đường đã được chứng minh trong nghiên cứu phase III VIVID (tại châu Âu) và VISTA (tại Mỹ).²³ Các nghiên cứu này so sánh hiệu quả điều trị aflibercept (2mg Aflibercept 1 tháng/lần hoặc 2 mg 2 tháng/lần sau giai đoạn điều trị tấn công 5 mũi tiêm nội nhãn 1 tháng/lần) với laser quang đông. Hai

nhóm bệnh nhân được điều trị bằng aflibercept cho thấy cải thiện nhanh chóng về thị lực (tăng từ 11 đến 12 chữ sau 1 năm), tăng rõ rệt so với nhóm điều trị laser (chỉ tăng từ 0 đến 1 chữ). Kết quả thu này được duy trì ở tuần thứ 148 của điều trị.²⁴ Aflibercept cũng giúp giảm độ dày hoàng điểm tốt hơn so với laser quang đông. Không có sự khác biệt giữa hai nhóm điều trị bằng Aflibercept. Đồng thời, không có biến chứng toàn thân nào được ghi nhận khi điều trị aflibercept. Sau 2 năm điều trị, tác dụng không mong muốn được ghi nhận thường xuyên nhất là đục thể thủy tinh.

Dựa trên kết quả của các nghiên cứu VIVID và VISTA, Aflibercept (Eylea®, Bayer, Đức) đã được cấp giấy phép tại Mỹ (năm 2015) và châu Âu (năm 2014) trong điều trị biến chứng phù hoàng điểm do đái tháo đường. Liều khuyến cáo cho 1 lần tiêm là 2 mg aflibercept. Trong giai đoạn điều trị tấn công, eylea được tiêm 1 tháng 1 lần trong 5 tháng liên tiếp, sau đó 2 tháng 1 mũi tiêm. Sau 12 tháng đầu tiên, khoảng cách giữa hai mũi tiêm có thể được kéo dài tùy theo kết quả thị lực và giải phẫu. Nếu sau giai đoạn điều trị tấn công không ghi nhận sự cải thiện về thị lực hoặc giải phẫu nào thì điều trị sẽ được ngừng lại và thay thế bằng loại thuốc khác.

Bevacizumab (Avastin)

Bevacizumab (Avastin®, Genentech, Roche) là kháng thể đơn dòng tái tổ hợp dạng IgG1, gắn với tất cả các đồng phân của VEGF - A. Khác với Ranibizumab, Bevacizumab là kháng thể đơn dòng hoàn toàn, mang phần Fc và 2 vị trí gắn kháng nguyên (F_{ab}).

Nghiên cứu BRDME (thực hiện từ tháng 6/2012 đến tháng 2/2018) so sánh hiệu quả của Bevasizumab và Ranibizumab trong điều trị PHĐ do ĐTĐ trên 170 bệnh nhân được điều trị ngẫu nhiên 1 trong 2 thuốc trong vòng 6 tháng.

²⁶ Kết quả cho thấy không thể khẳng định hiệu quả điều trị Bevacizumab là thấp hơn so với

hiệu quả điều trị Ranibizumab. Chỉ trên những bệnh nhân có thị lực ban đầu thấp (≤ 69 chữ), Ranibizumab giúp cải thiện thị lực và kết quả giải phẫu tốt hơn. Nghiên cứu khẳng định hiệu quả khác nhau của các anti - VEGF với đáp ứng khác nhau giữa các nhóm bệnh nhân có thị lực ban đầu khác nhau.

Nghiên cứu của DRCRnet so sánh hiệu quả và tính an toàn của các thuốc aflibercept 2 mg, bevacizumab 1,25mg và ranibizumab 0,3 mg trong điều trị PHĐ do ĐTĐ.²⁷ Đây là nghiên cứu tiến cứu, ngẫu nhiên trên 660 bệnh nhân (tuổi trung bình 61 ± 10) tại 89 trung tâm lâm sàng ở Mỹ. Các thuốc được điều trị theo cùng một phác đồ. Ở thời điểm điều trị 1 năm, kết quả cho thấy cả 3 thuốc này đều mang lại hiệu quả cải thiện thị lực. Tuy nhiên, khi thị lực trước tiêm từ 20/40 trở lên thì hiệu quả điều trị của cả 3 thuốc đều ngang nhau với trung bình 9 mũi tiêm Aflibercept/năm so với 10 mũi tiêm/năm của hai thuốc còn lại. Tuy nhiên, khi thị lực trước tiêm từ 20/50 trở xuống, Aflibercept có hiệu quả cao hơn Ranibizumab và bevacizumab (thị lực thu được lần lượt là +19 chữ, +14 chữ và +12 chữ cho 3 nhóm thuốc, với trung bình 10,10 và 11 mũi tiêm nội nhãn). Aflibercept cũng mang lại hiệu quả giải phẫu cao hơn 2 thuốc còn lại. Về độ dung nạp, cả 3 thuốc đều không gây biến chứng tim mạch sau 1 năm điều trị. Ở thời điểm điều trị 2 năm, aflibercept vẫn mang lại kết quả tốt hơn bevacizumab, nhưng hiệu quả trở nên ngang bằng với điều trị ranibizumab trên những mắt có thị lực dưới 20/50. Tại Việt Nam, Bevacizumab đã được sử dụng rộng rãi nhất do có hiệu quả cao và giá cả hợp lý.

Khuyến cáo điều trị thuốc anti - VEGF

Theo khuyến cáo điều trị PHĐ bởi Hiệp hội võng mạc Châu Âu, việc lựa chọn điều trị PHĐ phụ thuộc vào mức thị lực được chỉnh kính tối ưu ban đầu.²⁸ Nếu như Aflibercept và Rnibizumab được ưu tiên lựa chọn cho những

mắt có thị lực ban đầu thấp hơn hoặc bằng 20/50, thì cả 3 loại thuốc này đều đem lại hiệu quả ngang nhau trong cải thiện thị lực trên những mắt có thị lực tốt hơn hoặc bằng 20/40. Việc sử dụng Ranibizumab trên mắt có thị lực ban đầu thấp có thể mang lại hiệu quả tương đương với điều trị Aflibercept, nhưng hiệu quả đạt được sẽ chậm hơn (thời điểm 2 năm).

2.2. Tiêm nội nhãn thuốc nhóm Corticosteroid

Cơ chế đa tác dụng của corticosteroid bao gồm làm ổn định hàng rào máu võng mạc trong nhờ đặc tính chống viêm, ngăn ngừa quá trình chết theo chương trình, chống phù nề và chống sinh tân mạch²⁹. Đồng thời, khi dùng đường tiêm nội nhãn, thuốc có tác dụng bảo vệ tế bào võng mạc khỏi quá trình chết theo chương trình³⁰. Phương pháp tiêm nội nhãn cho phép giải phóng liều thấp corticosteroid tác dụng trực tiếp võng mạc phù, vừa đem lại hiệu quả điều trị lại không làm mất bù tình trạng ĐTĐ. Ba phân tử corticosteroid hiện đang được sử dụng bằng đường tiêm nội nhãn là triamcinolone, dexamethasone và Fluocinolone.

Triamcinolone

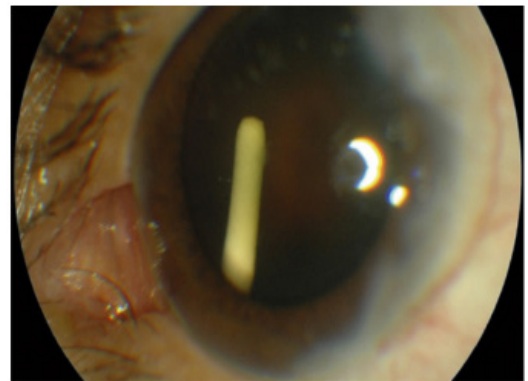
Năm 2001, Jonas đã công bố ca PHĐ do ĐTĐ đầu tiên được điều trị bằng phương pháp tiêm nội nhãn Triamcinolone.³¹ Thị lực mắt bệnh cải thiện từ 1/10 lên 4/10, tuy nhiên đỉnh tăng nhãn áp lên đến 30 mmHg. Các nghiên cứu không thấy có sự khác biệt về hiệu quả giữa Triamcinolone 4mg và 2 mg.³² Tuy nhiên liều 4mg/0,1ml Triamcinolone vẫn thường được sử dụng. Thời gian bán hủy của thuốc là 15,4 ngày và hiệu quả tác dụng kéo dài 140 ngày³³. Một số nghiên cứu cho thấy hiệu quả của tiêm nội nhãn Triamcinolon trên trong điều trị PHĐ do ĐTĐ kháng trị với anti - VEGF.^{34 - 36}

Các tác dụng không mong muốn của tiêm nội nhãn Triamcinolone bao gồm tăng nhãn áp và đục thủy tinh thể (theo nghiên cứu của

DRCRnet tỷ lệ phẫu thuật thủy tinh thể sau 2 năm ở nhóm 4 mg là 51%; ở nhóm 1mg là 23% và 13% ở nhóm laser).³⁷ Ngoài ra tiêm nội nhãn Triamcinolone có nguy cơ gây viêm nội nhãn với tỷ lệ tương đương trong tiêm nội nhãn các hoạt chất khác. Trên mắt không có thủy tinh thể hoặc có thủy tinh thể nhân tạo, các tinh thể triamcinolone có thể di chuyển ra tiền phòng gây kích thích quá trình viêm nội nhãn.

Dexamethasone

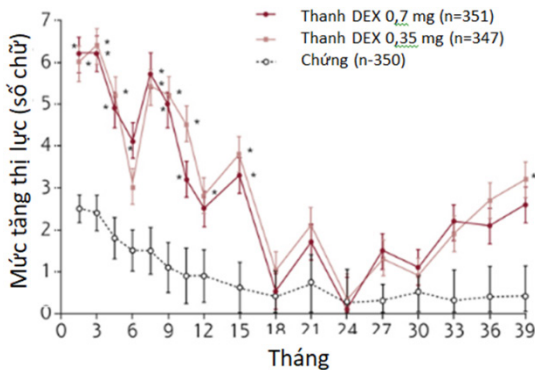
Thanh cấy Dexamethasone giải phóng chậm có tên Ozurdex® (Allergan) là hợp chất của axit polylactic và polyglycolique giáng hóa từ từ giải phóng ra dexamethasone. Ozurdex có cấu trúc thanh dài 6mm, được tiêm vào buồng dịch kính tại pars plana nhờ dụng cụ tiêm có gắn kim 22G.



Hình 2. Thanh Ozurdex nằm trong vùng dịch kính trước

Nghiên cứu MEAD so sánh hiệu quả điều trị của dexamethasone 350 mg và dexamethasone 700 mg so với nhóm chứng trên PHĐ do ĐTĐ³⁸. Đây là nghiên cứu tiền cứu, ngẫu nhiên, thực hiện trên 1048 mắt được chia thành 3 nhóm lần lượt là 347, 351 và 350 bệnh nhân, theo dõi trong 3 năm. Tiêu chuẩn đánh giá chính là tỷ lệ phần trăm mắt có cải thiện thị lực (+15 chữ theo thang EDTRS) sau 3 năm. Như vậy, 22,2% bệnh nhân nhóm Ozurdex 700 µm, 18,4% nhóm 350 µm và 12 % nhóm chứng (p

0,001) đạt được tiêu chuẩn đề ra. Các biểu đồ đường cong biến đổi thị lực cho thấy có sự cải thiện nhanh thị lực của các nhóm được điều trị bởi Dexamethasone, sau đó thị lực giảm ở mức trung bình cho đến tháng thứ 24 do tiến triển của đục thủy tinh thể, sau đó thị lực tăng lại ở thời điểm sau phẫu thuật thủy tinh thể (Biểu đồ 1). Phân tích biểu đồ đường cong thị lực trên

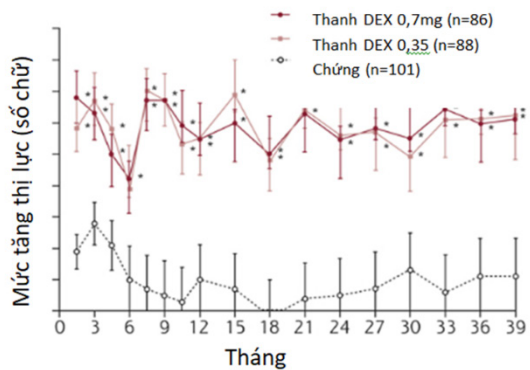


Biểu đồ 1. Tiến triển thị lực sau khi tiêm Dexamethasone trên tất cả các bệnh nhân

Tác dụng không mong muốn của Ozurdex bao gồm xuất hiện hoặc nặng hơn tình trạng đục thủy tinh thể, gặp trong 67,9%, 64,1% và 20,4% các bệnh nhân trong các nhóm Ozurdex 700 µg, 350 µg và nhóm chứng. Tăng nhãn áp gặp ở 36% các bệnh nhân được điều trị bởi Dexamethasone 700mg (32% 25mmHg, 6,6% 35 mmHg) và 41,5% các bệnh nhân cần điều trị hạ nhãn áp.

Ozurdex cấp phép sử dụng bởi Cục quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA, tháng 9/2014) và Cơ quan quản lý dược Châu Âu (EMA, tháng 7/2014) trong điều trị phù hoàng điểm do đái tháo đường ở người trưởng thành.²⁸ Tại châu Âu, thuốc được khuyến cáo tiêm lại sau mỗi 6 tháng. Tuy nhiên, theo kết quả của nghiên cứu CHROME trên các bệnh nhân có biến chứng PHĐ do ĐTĐ, tắc tĩnh mạch võng mạc và viêm màng bồ đào, thời gian tiêm giữa các mũi trung bình là 2,3 – 4,9 tháng.

nhóm bệnh nhân đã đặt thủy tinh thể nhân tạo cho thấy thị lực cải thiện và ổn định trong 3 năm sau đó (biểu đồ 2). Giảm độ dày vùng hoàng điểm một cách có ý nghĩa trong hai nhóm được điều trị Ozurdex so với nhóm chứng (giảm 111,6 µm, 107,9 µm và 41,9 µm trong các nhóm Ozurdex 700 µg, 350 µg và nhóm chứng với P 0,001.



Biểu đồ 2. Tiến triển thị lực sau tiêm Dexamethasone trên các bệnh nhân có thủy tinh thể nhân tạo

Fluocinolone

Hoạt chất fluocinolone acetonide (Illuvien®, Alimera, Mỹ) sử dụng dưới dạng thanh cấy không cần rạch và khâu củng mạc. Thanh cấy có cấu trúc dạng ống, bằng polyimide (3,5mm × 0,37mm), được tiêm nội nhãn bằng súng bắn có gắn kim 25G. Thanh cấy này có hiệu quả điều trị trong 2 đến 3 năm. Các nghiên cứu đánh giá hiệu quả của Fluocinolone acetonide trong điều trị PHĐ do ĐTĐ cho thấy thuốc mang lại hiệu quả tốt trong trường hợp phù hoàng điểm mãn tính, không đáp ứng với tiêm nội nhãn antiVEGF và laser quang đông.³⁹ Illuvien đã được cấp phép sử dụng bởi FDA (tháng 9/2014) và EMA (tháng 4/2014) trong điều trị PHĐ do ĐTĐ mãn tính, đáp ứng kém với các phương pháp điều trị khác.²⁸

Khuyến cáo cho điều trị tiêm nội nhãn nhóm corticosteroid

Corticosteroid là lựa chọn thứ hai trên những

bệnh nhân có PHĐ do ĐTĐ không đáp ứng với tiêm nội nhãn anti - VEGF (sau 3 - 6 mũi tiêm, tùy theo đáp ứng của từng bệnh nhân).²⁸ Thuốc được sử dụng đầu tay trên những bệnh nhân có tiền sử bệnh lý tim mạch, ưu tiên bệnh nhân đã đặt thủy tinh thể nhân tạo, bệnh nhân muốn kéo dài khoảng thời gian giữa các mũi tiêm. Trong đó Dexamethasone được ưu tiên sử dụng hàng đầu. Fluocinolone có thể thích hợp với PHĐ mãn tính, không đáp ứng với các điều trị khác. Triamcinolone không được cấp phép cho sử dụng tại Mỹ và châu Âu do nguy cơ gây tăng nhãn áp và đục thủy tinh thể. Vì vậy, thuốc chỉ được sử dụng trên những bệnh nhân không có điều kiện dùng các loại thuốc còn lại.

III. KẾT LUẬN

Tiêm nội nhãn là phương pháp điều trị mang lại hiệu quả vượt trội và hạn chế được biến chứng của phương pháp quan đồng trong điều trị PHĐ do bệnh ĐTĐ. Tại Việt Nam, hiện nay thuốc Bevacizumab (Avastin[®], Genentech, Roche) vẫn là thuốc tiêm nội nhãn được sử dụng phổ biến. Thuốc Ranibizumab (Lucentis[®], Genentech, Novartis) đã được bảo hiểm chi trả tại một số bệnh viện, hứa hẹn sẽ được sử dụng rộng rãi trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Zhang X, Zeng H, Bao S, Wang N, Gillies MC. Diabetic macular edema: new concepts in patho - physiology and treatment. *Cell Biosci.* 2014;4:27 - 27.
2. Deissler HL, Deissler H, Lang GK, Lang GE. VEGF but not PIGF disturbs the barrier of retinal endothelial cells. *Exp Eye Res.* 2013;115:162 - 171.
3. Wisniewska - Kruk J, Klaassen I, Vogels IM, et al. Molecular analysis of blood - retinal barrier loss in the Akimba mouse, a model of advanced diabetic retinopathy. *Exp Eye Res.*

2014;122:123 - 131.

4. Nag S, Kapadia A, Stewart DJ. Review: molecular pathogenesis of blood - brain barrier breakdown in acute brain injury. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2011;37(1):3 - 23.

5. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med.* 2012;366(13):1227 - 1239.

6. Hikichi T, Fujio N, Akiba J, Azuma Y, Takahashi M, Yoshida A. Association between the Short - term Natural History of Diabetic Macular Edema and the Vitreomacular Relationship in Type II Diabetes Mellitus. *Ophthalmology.* 1997;104(3):473 - 478.

7. Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, et al. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2006;25(4):397 - 424.

8. Xu HZ, Le YZ. Significance of outer blood - retina barrier breakdown in diabetes and ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(5):2160 - 2164.

9. Shahidi M, Ogura Y, Blair NP, Rusin MM, Zeimer R. Retinal Thickness Analysis for Quantitative Assessment of Diabetic Macular Edema. *Archives of Ophthalmology.* 1991;109(8):1115 - 1119.

10. Massin P, Erginay A, Gaudric A, Lécleire - Collet A, Paques M. *Rétinopathie diabétique.* Issy - les - Moulineaux: Elsevier, Masson; 2010.

11. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ.* 1998;317(7160):703.

12. Schatz H, Madeira D, McDonald HR, Johnson RN. Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 1991;109(11):1549 - 1551.

13. Maeshima K, Utsugi - Sutoh N, Otani T, Kishi S. Progressive enlargement of scattered photocoagulation scars in diabetic retinopathy.

Retina (Philadelphia, Pa). 2004;24:507 - 511.

14. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (READ - 2) Study. *Ophthalmology*. 2009;116(11):2175 - 2181.e2171.

15. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. Two - year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ - 2) study. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2146 - 2151.

16. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12 - month, randomized, controlled, double - masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2399 - 2405.

17. Chen G, Li W, Tzekov R, Jiang F, Mao S, Tong Y. Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema: a meta - analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;9(12):e115797 - e115797.

18. Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Elman MJ, Aiello LP, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064 - 1077.e1035.

19. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789 - 801.

20. Prünke C, Fajnkuchen F, Mahmood S, et al. Ranibizumab 0.5 mg treat - and - extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(6):787 - 795.

21. Mitchell P, Sheidow TG, Farah ME, et al. Effectiveness and safety of ranibizumab 0.5 mg in treatment - naïve patients with diabetic macular edema: Results from the real

- world global LUMINOUS study. *PLoS One*. 2020;15(6):e0233595.

22. Nowacka B, Kirkiewicz M, Mozolewska - Piotrowska K, Lubiński W. The macular function and structure in patients with diabetic macular edema before and after ranibizumab treatment. *Doc Ophthalmol*. 2016;132(2):111 - 122.

23. Brown DM, Schmidt - Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100 - Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2015;122(10):2044 - 2052.

24. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148 - Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2376 - 2385.

25. Nepomuceno AB, Takaki E, Paes de Almeida FP, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(3):502 - 510.e502.

26. Vader MJC, Schauwvlieghe AME, Verbraak FD, et al. Comparing the Efficacy of Bevacizumab and Ranibizumab in Patients with Diabetic Macular Edema (BRDME): The BRDME Study, a Randomized Trial. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(8):777 - 788.

27. Cai S, Bressler NM. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: recent clinically relevant findings from DRCR.net Protocol T. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(6):636 - 643.

28. Schmidt - Erfurth U, Garcia - Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185 - 222.

29. Golan S, Loewenstein A. Steroids and the management of macular edema. *Ophthalmologica*. 2010;224 Suppl 1:31 - 40.

30. Wenzel A, Grimm C, Seeliger MW, et

- al. Prevention of photoreceptor apoptosis by activation of the glucocorticoid receptor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(7):1653 - 1659.
31. Jonas JB, Söfker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(3):425 - 427.
32. Audren F, Lecleire - Collet A, Erginay A, et al. Intravitreal Triamcinolone Acetonide for Diffuse Diabetic Macular Edema: Phase 2 Trial Comparing 4 mg vs 2 mg. *American Journal of Ophthalmology.* 2006;142(5):794 - 799.e792.
33. Audren Fo, Tod M, Massin P, et al. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of the Effect of Triamcinolone Acetonide on Central Macular Thickness in Patients with Diabetic Macular Edema. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2004;45(10):3435 - 3441.
34. Hong IH, Choi W, Han JR. The effects of intravitreal triamcinolone acetonide in diabetic macular edema refractory to anti - VEGF treatment. *Jpn J Ophthalmol.* 2020;64(2):196 - 202.
35. Costa JF, Sousa K, Marques JP, et al. Efficacy and safety of postvitrectomy intravitreal triamcinolone therapy for diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol.* 2016;26(5):485 - 490.
36. Zając - Pytrus HM, Kaczmarek R, Strońska - Lipowicz D, Pomorska M, Misiuk - Hojło M. The effects and safety of intravitreal triamcinolone injections in the treatment of diabetic macular edema. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(1):45 - 49.
37. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2008;115(9):1447 - 1449, 1449.e1441 - 1410.
38. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, et al. Three - Year, Randomized, Sham - Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology.* 2014;121(10):1904 - 1914.
39. Cunha - Vaz J, Ashton P, Iezzi R, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous implants: long - term benefit in patients with chronic diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014;121(10):1892 - 1903.

Summary

INTRAVITREAL INJECTION FOR THE MANAGEMENT OF DIABETIC MACULAR EDEMA

Diabetic retinopathy is a blood vessel damage in the retina as a result of diabetes. Diabetic macular edema (DME) is a leading cause of blindness in people under 50 years of age. Panretinal photocoagulation (PRP) is an effective treatment to reduce risk of severe vision loss due to DME. However, there are limitations such as enlargement of laser scar, decreased color vision and decreased contrast sensitivity. Intravitreal injection of anti - vascular endothelial growth factor (VEGF) is becoming more popular as the first line of DME treatment by overcoming the limitation of PRP and bringing an immediate and increased therapeutic effect.

Keywords: macular edema, diabetic retinopathy, intravitreal injection