

Original Article/ົບປະດັບບັນດາ

Efficacy of Intravitreal Bevacizumab Injection for the Treatment of Proliferative Diabetic Retinopathy: A Pilot Study

Sinawat S, M.D.¹ Bhoombunchoo C, M.D.¹ Sanguansak T, M.D.¹

Rattanapakorn T, M.D.¹ Yospaiboon Y, M.D.¹ Sinawat S, M.D., Msc.¹

Abstract

Purpose: To evaluate the efficacy of intravitreal bevacizumab on persistent or new retinal neovascularizations (NV) in proliferative diabetic retinopathy (PDR) after full panretinal photocoagulation (PRP).

Methods: This interventional case series included 8 eyes of 8 patients with PDR who had persistent or new retinal NV after full PRP. Patients underwent Snellen visual acuity testing, measurement of intraocular pressure, ophthalmoscopic examination and fundus photography at baseline and follow-up visits. After intravitreal injection of 1.25 mg/0.05 ml of bevacizumab, the first ophthalmoscopic examination was performed within 1 day and repeated at 1 week, 3 months and 6 months.

Results: All 8 patients recruited to this study had type II diabetes for a mean period of 12.13 years. Only 4 patients had good glycemic control (HbA1C < 6.5). After a single dose of bevacizumab, complete resolution of retinal NV was found in 6 patients (75%) at 3 months. The reinjection was required in 2 patients at 2 and 3 months due to the occurring of new retinal NV. After 6 months follow-up period, all patients had complete resolution of retinal NV. Visual improvement was demonstrated in all patients after treatment. Adverse events were detected in 2 patients (25%). Two patients had minimal subconjunctival hemorrhage and one patient also had mild anterior uveitis.

Conclusion: Intravitreal bevacizumab injection seemed to be a safe and effective adjunctive therapy to PRP in the treatment of PDR with recurrent or persistent retinal NV after full PRP. Large clinical trials are needed to evaluate alternative dosing (multiple and/or periodic injection) and further assess the efficacy and safety of intravitreal bevacizumab as an adjunctive therapy in management of PDR. **Thai J Ophthalmol 2010; July-December 24(2): 120-126.**

Keywords: bevacizumab, Avastin, proliferative diabetic retinopathy, retinal neovascularization

¹ Vitreoretinal Service, Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand.

² Department of Physiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand.

Original Article/บันทึกวิชาการ

การศึกษานำร่องประสิทธิภาพของการรักษาโรคเบาหวานเข้าจอตาระยะที่มีหลอดเลือดออกผิดปกติด้วยการฉีด bevacizumab เข้าวุ้นตา

สุวนันต์ สินะวัฒน์, พ.บ.¹ชวกิจ ภูมิบุญชู, พ.บ.¹ธรรศ สงวนศักดิ์, พ.บ.¹ธนภัทร รัตนภกาน, พ.บ.¹ยศอนันต์ ยศพญลักษณ์, พ.บ.¹สุพัชญ์ สินะวัฒน์, พ.บ.²

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: ศึกษาประสิทธิภาพของการฉีดยา bevacizumab เข้าวุ้นตาในผู้ป่วยที่มีภาวะเบาหวานเข้าจอตาระยะที่มีหลอดเลือดออกผิดปกติที่ได้รับการรักษาด้วยการยิงแสงเลเซอร์เต็มที่แล้ว แต่ยังมีหลอดเลือดออกผิดปกติคงอยู่ หรือเกิดขึ้นใหม่ วิธีการศึกษา: ผู้ป่วยโรคเบาหวานเข้าจอตาระยะที่มีหลอดเลือดออกผิดปกติคงอยู่ หรือเกิดขึ้นใหม่ ภายหลังรับการรักษาด้วยการยิงแสงเลเซอร์เต็มที่แล้วจำนวน 8 ราย (8 ตา) ได้รับการตรวจระดับการมองเห็น วัดความดันลูกตา ตรวจตาและถ่ายภาพหลังจากการรักษาและภายหลังการรักษาด้วยการฉีด bevacizumab 1.25 มิลลิกรัมเข้าวุ้นตาที่ 1 วัน จากนั้นตรวจติดตามผลการรักษาที่ 1 สัปดาห์ 3 เดือนและ 6 เดือน

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 8 รายเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มานานเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 12.13 ปี โดยมีผู้ป่วยเพียง 4 ราย (ร้อยละ 50) เท่านั้นที่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี ($Hb A1C < 6.5$) ภายหลังการฉีดยา bevacizumab เข้าวุ้นตาเป็นระยะเวลา 3 เดือน พบร่วมกับผู้ป่วย 6 ราย มีหลอดเลือดออกผิดปกติฟื้นตัว คิดเป็นร้อยละ 75 และอีก 2 ราย จำเป็นต้องได้รับการฉีดยาเข้าวุ้นตาซ้ำ เนื่องจากมีหลอดเลือดผิดปกติเกิดขึ้นใหม่ ที่เวลา 2 และ 3 เดือน อย่างไรก็ตาม ไม่พบหลอดเลือดผิดปกติเกิดขึ้นอีกภายหลังการติดตามผลการรักษาเป็นระยะเวลา 6 เดือน การศึกษานี้พบมีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้นในผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 25) โดยผู้ป่วยทั้ง 2 ราย พบร่วมกับอาการปวดหัว เล็กน้อยและพบร่วมกับการอักเสบเล็กน้อยในช่องส่วนหน้าของลูกตาร่วมด้วยในผู้ป่วย 1 ราย

สรุป: การฉีด bevacizumab เข้าวุ้นตาสามารถทำให้มีการฟื้นตัวของหลอดเลือดออกผิดปกติ ในผู้ป่วยที่มีเบาหวานเข้าจอตาระยะที่มีหลอดเลือดออกผิดปกติคงอยู่ หรือเกิดขึ้นใหม่ ภายหลังรับการรักษาด้วยการยิงแสงเลเซอร์เต็มที่แล้ว การรักษาด้วยวิธีนี้ได้ผลดีและมีภาวะแทรกซ้อนน้อย จึงอาจใช้เป็นการรักษาร่วม (adjunctive therapy) กับการยิงเลเซอร์ได้ อย่างไรก็ตาม จำเป็นต้องอาศัยข้อมูลจากการศึกษาที่มีขนาดใหญ่ในอนาคต เพื่อหาจำนวนการฉีดยาที่เหมาะสม และเพื่อประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการฉีดยา bevacizumab เข้าวุ้นตาในการร่วมรักษาโรคเบาหวานเข้าจอตาระยะที่ 2 ต่อไป จักรุเวชสาร 2553; กรกฎาคม-ธันวาคม 24(2): 120-126.

¹ หน่วยจอตาระวุ้นตา ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

² ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทนำ

ปัจจุบันโรคเบาหวานที่จ่อตาเป็นสาเหตุของตาบอดอันดับที่ 2 ของประเทศไทย¹ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการบุบbling การตรวจคัดกรองที่ไม่ทั่วถึงและผู้ป่วยขาดความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับโรคเบาหวานที่ตนเองเป็นอยู่ โดยเฉพาะความสำคัญของการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดและภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น เช่น โรคเบาหวานเข้าจ่อตาและโรคเบาหวานที่ได้เป็นต้นทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์หลังมีอาการผิดปกติก่อนแล้ว

สำหรับโรคเบาหวานที่จ่อตาแบ่งเป็นระยะที่ยังไม่มีหลอดเลือดผิดปกติก่อน (non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR) และระยะที่มีหลอดเลือดผิดปกติก่อน (proliferative diabetic retinopathy, PDR) แล้วโดยสาเหตุหลักของตาบอดจากโรคเบาหวานเกิดจากพังผืดดึงรังที่ทำให้ตาลอกหลุด (tractional retinal detachment) เสื่อมดอกในรุ้นตาและโรคต้อหินที่มีหลอดเลือดผิดปกติ (neovascular glaucoma)² ดังนั้น หากผู้ป่วยมาพบเจ้าหน้าที่แพทย์ตั้งแต่ในระยะแรกของ PDR การรักษาด้วยการยิงแสงเลเซอร์ (panretinal photocoagulation, PRP) ย่อมได้ผลดีและสามารถป้องกันการลุกลามของโรคตัวอย่างไรก็ตามผู้ป่วย PDR บางรายที่รับการรักษาด้วย PRP เติบโตแล้วยังมีการลุกลามของโรคอยู่

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วย PDR มีระดับของ vascular endothelial growth factor (VEGF) ในรุ้นตาสูงขึ้น³⁻¹² และระดับของ VEGF ก็สัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของโรคตัวอย่าง¹³⁻¹⁴ bevacizumab เป็น anti-VEGF ที่องค์กรอาหารและยาอนุมัติให้ใช้รักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่โดยการให้ยาทางหลอดเลือด ซึ่งตัวยาไม่มีพิษต่อเซลล์ (cytotoxicity) แต่ในปัจจุบันมีการนำมาดึงกล่าวมาฉีดเข้ารุ้นตาเพื่อรักษาโรคตาหล่ายโรค เช่น central retinal vein occlusion¹⁵, neovascular glaucoma¹⁶⁻¹⁸, neovascular age-related macular degeneration¹⁹⁻²⁰ และ proliferative diabetic retinopathy เป็นต้น ซึ่งพบว่าให้ผลการรักษาที่ดี นอกจากนี้ ยังมีรายงานถึงความปลอดภัยของยาในมนุษย์มาแล้ว²⁴ ดังนั้น คณะผู้วิจัยได้ทำการวิจัยนี้ขึ้นมา เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการฉีดยา bevacizumab เข้ารุ้นตาในผู้ป่วย PDR ที่ได้รับการรักษาด้วยการยิงแสงเลเซอร์เติบโตแล้ว และยังมีหลอดเลือดออกผิดปกติคงอยู่ หรือเกิดขึ้นใหม่

และหวังว่าจะสามารถลดอัตราการผ่าตัดรุ้นตาและลดอัตราการบอดในผู้ป่วยโรคเบาหวานลงได้

วิธีการศึกษา

ในการศึกษานี้ คณะผู้วิจัยได้ทำการคัดเลือกผู้ป่วยโรคเบาหวานระยะที่มีหลอดเลือดผิดปกติที่มารับการตรวจรักษา ณ คลินิกโรคจิตา ห้องตรวจผู้ป่วยนอกแผนกจักษุวิทยา รพ.ครีนคินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์การคัดเลือก คือ (1) มีอายุระหว่าง 20-60 ปี (2) ไม่มีโรคหัวใจขาดเลือดและโรคเส้นเลือดในสมอง (3) เดียรับการรักษาด้วยการยิงแสงเลเซอร์ขนาด 500 ไมโครเมตร จำนวนมากกว่าหรือเท่ากับ 1,500 นัด (4) ตาข้างที่ทำการศึกษามีระดับสายตาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 6/60 ซึ่งมีสายตาพิการตามกฎหมาย (5) ผู้ป่วยปฏิเสธการฉีดความเย็นที่จ่อตาส่วนริม (cryoretinopexy) หรือการผ่าตัดรุ้นตา (pars plana vitrectomy) (6) ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ด้วยความสมัครใจ เข้าสู่การศึกษาในเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2552 ผู้ป่วยที่ถูกคัดเลือกเข้าสู่การวิจัยนี้ทุกคนจะได้รับคำอธิบายเกี่ยวกับโรคเบาหวานเข้าจ่อตา ระเบียบวิธีวิจัย ขั้นตอนการตรวจรักษาและภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น รวมทั้งประโยชน์ที่จะได้รับก่อนเข้าสู่การวิจัย ซึ่งทุกคนจะได้รับแบบฟอร์มใบยินยอมให้ทำการศึกษา โดยการศึกษานี้ได้รับการรับรองด้านจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการตรวจระดับสายตา วัดความดันโลหิตและตรวจตาด้วย slit-lamp microscope หลังจากนั้น ผู้ป่วยจะได้รับการหยดยาขยายม่านตาเพื่อตรวจจอดตาและถ่ายภาพลีจ่อตา ขั้นตอนการฉีดยาในห้องผ่าตัดเริ่มจากการหยดยาชา 0.5% tetracaine hydrochloride และ poly-oph ตามด้วยการฉีด 5% povidone iodine บริเวณเยื่อบุตาอย่างน้อย 5 นาที และจึงทำการฉีด bevacizumab 0.05 ml (1.25 mg) ที่บริเวณ 3.5 มิลลิเมตรจากขอบกระดาษใน inferotemporal quadrant จากนั้นผู้ป่วยจะได้รับการตรวจด้วย indirect ophthalmoscope เพื่อตรวจหาภาวะ central retinal artery occlusion ที่อาจพบได้ภายหลังการฉีดยาได้ เช่นรุ้นตา ภายในหลังฉีดยาผู้ป่วยจะได้รับ poly-oph หยดตาเป็นเวลา 3 วัน โดยผู้วิจัยทำการ

นัดติดตามผลการรักษาที่ 1 วัน จากนั้นนัดติดตามผลการรักษาที่ 1 สัปดาห์ 3 เดือนและ 6 เดือน ซึ่งหากมีหลอดเลือดออกผิดปกติเหลืออยู่หรือเกิดขึ้นใหม่ในระยะเวลา magma กว่าหรือเท่ากับ 4 สัปดาห์หลังจากการรักษาครั้งก่อน ผู้ป่วยจะได้รับการฉีด bevacizumab ซ้ำ (retreatment) ทำการบันทึกข้อมูลทั้งหมดลงในแบบบันทึกข้อมูลการวิจัย วิเคราะห์ข้อมูลโดยรายงานผลเป็นร้อยละ

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 8 ราย เป็นเพศชาย 5 รายและเพศหญิง 3 ราย มีอายุเฉลี่ย 56.42 ปี ผู้ป่วยทุกรายเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (diabetic mellitus type II) มานานเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 12.13 ปี โดยมีผู้ป่วยเพียง 4 ราย (ร้อยละ 50.00) เท่านั้นที่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี ($Hb\ A1C < 6.5$) และผู้ป่วย 5 ราย (ร้อยละ 62.50) ต้องรับการฉีดอินชูลิน ผู้ป่วยได้รับการฉีด bevacizumab เข้าวุ้นตาภายหลังรับการรักษาด้วยการยิงแสงเลเซอร์เต็มที่แล้วเป็นเวลาเฉลี่ย 15.88 สัปดาห์

การศึกษานี้ พบราระดับการมองเห็นของผู้ป่วยดีขึ้น 1-2 แบบของ Snellen chart และหลอดเลือดออกผิดปกติฟ่อตัวลงภายหลังรับการฉีด bevacizumab เข้าวุ้นตาในผู้ป่วยทุกราย แต่มีผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 25.00) พบรีดกัดเลือดผิดปกติเกิดขึ้นมาใหม่ภายหลังรับการฉีด bevacizumab เข้าวุ้นตาที่เวลา 2 และ 3 เดือนตามลำดับ โดยตำแหน่งของหลอดเลือดผิดปกติที่เกิดขึ้นมาใหม่มีอยู่ใกล้เคียงกับตำแหน่งเดิม ซึ่งผู้ป่วยทั้งสองรายนี้มีประวัติการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดไม่ดี ค่า $Hb\ A1C$ ในเลือดสูง (8.9 และ 9.1) และต้องรักษาโรคเบาหวานด้วยการฉีดอินชูลิน อย่างไรก็ตาม เมื่อติดตามอาการของผู้ป่วยทุกรายภายหลังการรักษาเป็นระยะเวลา 6 เดือน ก็ไม่พบหลอดเลือดผิดปกติเกิดขึ้นอีก

การศึกษานี้พบรีดกัดของหลอดเลือดออกที่เยื่อบุตาขาวเล็กน้อย (mild subconjunctival hemorrhage) ซึ่งสามารถหายได้เองภายใน 1 สัปดาห์ แต่ผู้ป่วยรายหนึ่งมีการอักเสบเล็กน้อย (cell/flare trace/trace) ในช่องส่วนหน้าของลูกตา (anterior chamber) ร่วมด้วย จึงได้รับการรักษาด้วยยาหยดตาสเตียรอยด์ (1% prednisolone acetate) วันละ 4 ครั้ง ซึ่งการอักเสบดังกล่าวหมดไปภายใน 2 ราย (ร้อยละ 25.00) โดยผู้ป่วยทั้งสองรายมีเลือดออกที่เยื่อบุตาขาวเล็กน้อย (mild subconjunctival hemorrhage)

หลังการรักษาเพียง 1 สัปดาห์เช่นกัน คงจะผู้วิจัยไม่พบภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงทั้งจากตัวยาเองและจากการฉีดยาเข้าวุ้นตาเกิดขึ้นตลอดระยะเวลาการศึกษาวิจัย

บทวิจารณ์

พยาธิกำเนิดของโรคเบาหวานเข้าจ Kotarayak ที่มีหลอดเลือดจดota ทำให้เกิดภาวะจดota รวมทั้งจุดภาพชัดบวมน้ำ และภาวะหลอดเลือดจดota ตันทำให้เกิดภาวะจดota ขาดเลือด ซึ่งภาวะจดota ขาดเลือดนี้เองที่กระตุ้นให้มีการสร้างสาร vascular endothelial growth factor (VEGF) เพิ่มขึ้น จึงมีหลอดเลือดองอกผิดปกติ (neovascularization) เกิดขึ้น หลอดเลือดเหล่านี้จะบpare และแตกง่าย จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยโรคเบาหวานเข้าจ Kotarayak ที่มีหลอดเลือดผิดปกติเกิดขึ้น (proliferative diabetic retinopathy, PDR) มีระดับของสาร VEGF ในวุ้นตาเพิ่มขึ้น³⁻¹² ซึ่งการรักษามาตรฐานตาม Diabetic Retinopathy Study คือการยิงแสงเลเซอร์ (panretinal photocoagulation, PRP)²⁵ อย่างไรก็ตาม การยิงแสงเลเซอร์เป็นการรักษาที่ทำลายเนื้อเยื่อ (destructive therapy) และอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น ลานสายตาผิดปกติ การมองเห็นในที่มีลดลง และจุดภาพชัดบวมน้ำขึ้น เป็นต้น²⁶⁻²⁷ ผู้ป่วยที่มี ocular media opacity เช่น ต้อกระจกและเลือดออกในวุ้นตา เป็นต้น และผู้ป่วยโรคต้อหินชนิด neovascular glaucoma ที่มาพบจักชุ่มแพทที่ด้วยเลือดออกในช่องด้านหน้าของลูกตา (hyphema) ย่อมไม่สามารถรักษาด้วยการยิงแสงเลเซอร์ได้ เดิมที่ นอกจานี้ พบร่วมผู้ป่วยหลายรายที่ได้รับการรักษาด้วยการยิงแสงเลเซอร์อย่างเต็มที่แล้ว ก็ยังมีการลุก laminate ของโรคอยู่ ดังนั้น การรักษาด้วยการฉีด anti-VEGF เข้าวุ้นตา อาจเป็นการรักษาทางเลือก (alternative treatment) หรือการรักษาเสริม (adjunctive therapy) สำหรับผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

มีรายงานการฉีด bevacizumab เข้าลูกตาเพื่อรักษาผู้ป่วย PDR ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2006 โดยมีรายงานการฉีดเข้าช่องด้านหน้าลูกตา (intracameral injection) เพื่อรักษาหลอดเลือดองอกผิดปกติที่ม่านาตตา²⁸ การฉีด bevacizumab เข้าวุ้นตาในผู้ป่วย PDR ร่วมกับมีเลือดออกในวุ้นตาที่ไม่เคยได้รับการรักษาใดมาก่อน และผู้ป่วย PDR ที่ยังคงมีหลอดเลือดองอกผิดปกติเกิดขึ้นภายหลังการรักษาด้วยการยิงแสง

ยศอนันต์ ยศไพบูลย์, สุพัชญ์ สีนันวัฒน์

เลเซอร์ ซึ่งผู้ป่วยบางรายก็ได้รับการยิงแสงเลเซอร์เต้มที่แล้ว ในขณะที่บางรายก็ยังได้รับการยิงแสงเลเซอร์ไม่เต้มที่เนื่องจากมีเลือดออกในวุ้นตา²⁹⁻³² นอกจากนี้ ยังมีรายงานการฉีด bevacizumab เข้าวุ้นตา ก่อนการผ่าตัดตาของผู้ป่วย PDR ที่มีพังผืดดึงรั้งจอตา (tractional retinal detachment)³³ ผลการศึกษาทั้งหมดพบว่าหลอดเลือดออกผิดปกติฟ้อง Payne หลังการฉีด bevacizumab เข้าวุ้นตาในผู้ป่วยทุกราย แต่พบว่ามีหลอดเลือดออกผิดปกติเกิดขึ้นใหม่ภายหลังการฉีดยาดังกล่าวคิดเป็นร้อยละ 29-33^{28,32} หลังจากนั้น มีการศึกษาการฉีด bevacizumab เข้าวุ้นตา ร่วมกับการยิงแสงเลเซอร์ในการรักษา PDR เพิ่มเติมตามมา³⁴⁻³⁹ อย่างไรก็ตาม การศึกษาการฉีด bevacizumab เข้าวุ้นตาในการรักษา PDR เกือบทั้งหมดเป็นเพียงรายงานผู้ป่วย มีเพียงการศึกษาของ Mirshahi A และคณะ เท่านั้นที่เป็นการศึกษาแบบ randomized double-masked clinical trial โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการยิงแสงเลเซอร์เพียงอย่างเดียวและการยิงแสงเลเซอร์ร่วมกับการฉีด bevacizumab เข้าวุ้นตาในการรักษา PDR ซึ่งผลการศึกษาพบว่าการยิงแสงเลเซอร์ร่วมกับการฉีด bevacizumab เข้าวุ้นตาสามารถทำให้หลอดเลือดออกผิดปกติฟื้นตัวมากกว่าการยิงแสงเลเซอร์เพียงอย่างเดียวที่ระยะเวลา 6 สัปดาห์ หลังการรักษา (87.5% vs 25%) แต่เมื่อติดตามการรักษาที่ระยะเวลา 16 สัปดาห์กลับไม่พบว่าอัตราการฟื้นตัวอย่างสมบูรณ์ (complete regression) ของหลอดเลือดออกผิดปกติแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม

จากการบททวนวรรณกรรม พบว่า มีการรายงานประสิทธิภาพของการฉีด bevacizumab เข้าวุ้นตาในการรักษา PDR ที่มีหลอดเลือดออกผิดปกติคงอยู่หรือเกิดขึ้นใหม่ภายหลังได้รับการรักษาด้วยแสงเลเซอร์เต้มที่แล้วเพียงการศึกษาเดียว นั่นคือการศึกษาของ Erdol H และคณะ⁴⁰ ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 24 คน (33 ตา) ผลการศึกษาพบว่าอัตราการฟื้นตัวอย่างสมบูรณ์ (complete regression) ของหลอดเลือดออกผิดปกติคิดเป็นร้อยละ 78.8 ที่ 1 เดือน ร้อยละ 63.6 ที่ 3 เดือน และร้อยละ 45.4 ที่ 6 เดือน มีผู้ป่วยจำนวน 9 ตาได้รับการฉีดยาซ้ำที่ระยะเวลา 3 เดือน ซึ่งหากรวมผู้ป่วยกลุ่มนี้แล้ว อัตราการฟื้นตัวอย่างสมบูรณ์ (complete regression) ของหลอดเลือดออกผิดปกติ

จะเพิ่มขึ้น คิดเป็นร้อยละ 60.6 ที่ 6 เดือน ซึ่งใกล้เคียงกับผลการศึกษานำร่องของคณะผู้จัดที่พบว่าอัตราการฟื้นตัวอย่างสมบูรณ์ (complete regression) ของหลอดเลือดออกผิดปกติคิดเป็นร้อยละ 75.00 ที่ 3 เดือน

จากการศึกษาภาวะแทรกซ้อนของการฉีดยา bevacizumab เข้าวุ้นตาที่ผ่านมาพบว่าอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนของระบบอื่น ๆ ในร่างกายคิดเป็นร้อยละ 1.5 เช่น ความดันโลหิตสูงขึ้น โรคหลอดเลือดสมองและหัวใจ เป็นต้น โดยอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางทางกลับน้อยกว่ามาก (ร้อยละ 0.16) เช่น ตาติดเชื้อ จotta ตาอักเสบ และเลือดออกในวุ้นตา เป็นต้น⁴¹ อย่างไรก็ตาม แม้ว่าการศึกษานำร่องนี้เป็นการศึกษาไปข้างหน้า ซึ่งข้อมูลที่ได้ยังไม่ถูกต้องและไม่สูญหาย แต่เนื่องจากเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยที่ต้องมีสายตาพิการตามกฎหมาย (ระดับสายตาต้น้อยกว่าหรือเท่ากับ 6/60) ร่วมกับตัวยา bevacizumab ที่ไม่มีสารกันนูด จึงต้องใช้ยาภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากการเปิดใช้ ทำให้ได้จำนวนผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการวิจัยน้อยร่องน้อย ดังนั้นอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนของการฉีดยา bevacizumab เข้าวุ้นตาอาจไม่ถูกต้อง

กล่าวโดยสรุป ผลการศึกษานี้พบว่า การฉีด bevacizumab เข้าวุ้นตาในผู้ป่วยที่มีเบาหวานเข้าจ่อตาและมีหลอดเลือดออกผิดปกติคงอยู่หรือเกิดขึ้นใหม่ภายหลังรับการรักษาด้วยการยิงแสงเลเซอร์เต้มที่แล้ว ได้ผลดีและมีภาวะแทรกซ้อนน้อย จึงอาจใช้เป็นการรักษาร่วม (adjuvantive therapy) กับการยิงเลเซอร์ได้ อย่างไรก็ตาม แม้ว่ามีผลการศึกษามากมายที่รายงานถึงประสิทธิภาพของการรักษา PDR ด้วยวิธีนี้ แต่การรักษาดังกล่าวไม่ใช่การรักษาที่เป็นมาตรฐานและยาตัวนี้ไม่ได้ผลิตมาสำหรับการฉีดเข้าวุ้นตา (off-label use) นอกจากนี้ยังมีบางการศึกษาที่พบว่า การฉีดยา bevacizumab เข้าวุ้นตา นอกจากจะไม่สามารถทำให้ PDR หายได้ เพราะผลของยาอยู่ได้ชั่วคราวเท่านั้น และยังอาจทำให้เกิดพังผืดลูกลมและดึงรั้งจอตา (tractional retinal detachment) ได้อีกด้วย⁴² ดังนั้น จำเป็นต้องอาศัยผลการศึกษาแบบ clinical controlled trials ขนาดใหญ่ในอนาคต เพื่อประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการฉีดยา bevacizumab เข้าวุ้นตาในการรักษาภาวะ PDR ต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษาวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากกลุ่มวิจัยเฉพาะทางจักษุ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

เอกสารอ้างอิง

1. Davis MD, Blodi BA. Proliferative diabetic retinopathy. In: Ryan SJ, ed. Retina ed 3, St Louis: Mosby 2000:1109-49.
2. Frank RN. Mechanism in diabetic retinopathy. In: Ryan SJ, ed. Retina ed 3, St Louis: Mosby 2000:1259-94.
3. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK, et al. Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 1994;118:445-50.
4. Hirata C, Nakano K, Nakamura N, Kitagawa Y, Shigeta H, Hasegawa G, et al. Advanced glycation end products induce expression of vascular endothelial growth factor by retinal Muller cells. Biochem Biophys Res Commun 1997;236:712-5.
5. Ambati J, Chalam KV, Chawla DK, D'Angio CT, Guillet EG, Rose SJ, et al. Elevated gamma-aminobutyric acid, glutamate, and vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1997;115:1161-6.
6. Shinoda K, Ishida S, Kawashima S, Wakabayashi T, Matsuzaki T, Takayama M, et al. Comparison of the levels of hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in aqueous fluid and serum with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus. Br J Ophthalmol 1999;83:834-7.
7. Ogata N, Nishikawa M, Nishimura T, Mitsuma Y, Matsumura M. Unbalanced vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor in diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 2002; 134: 348-53.
8. Simo R, Lecube A, Segura RM, Garcia Arumi J, Hernandez C. Free insulin growth factor-I and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 2002;134:376-82.
9. Deng J, Wu DZ, Gao R. Elevated vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. Yan Ke Xue Bao 1999;15:17-21.
10. Watanabe D, Suzuma K, Suzuma I, Ohashi H, Ojima T, Kurimoto M, et al. Vitreous levels of angiopoietin 2 and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 2005;139:476-81.
11. Sydorova M, Lee MS. Vascular endothelial growth factor levels in vitreous and serum of patients with either proliferative diabetic retinopathy or proliferative vitreoretinopathy. Ophthalmic Res 2005;37:188-90.
12. Itakura H, Kishi S, Kotajima N, Murakami M. Persistent secretion of vascular endothelial growth factor into the vitreous cavity in proliferative diabetic retinopathy after vitrectomy. Ophthalmology 2004;111:1880-4.
13. Funatsu H, Yamashita H, Nakanishi Y, Hori S. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. Br J Ophthalmol 2002;86:311-5.
14. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, Mimura T, Nakamura S, Sakata K, et al. Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2005; 243:3-8.
15. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, Klanck JM, Yannuzzi LA, Fisher YL et al. Intravitreal bevacizumab(avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. Retina 2006;26:279-84.
16. Silva Paula J, Jorge R, Alves Costa R, Rodrigues Mde L, Scott IU. Short-term results of intravitreal bevacizumab (Avastin) on anterior segment neovascularization in neovascular glaucoma. Acta Ophthalmol Scand 2006;84:556-7.
17. Kahook MY, Schuman JS, Noecker RJ. Intravitreal bevacizumab in a patient with neovascular glaucoma. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2006;37:144-6.
18. Davidorf FH, Mouser JG, Derick RJ. Rapid improvement of rubeosis iridis from a single bevacizumab (Avastin) injection. Retina 2006;26:354-6.
19. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2005;36: 331-5.
20. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmol 2006; 113:363-72.
21. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. Retina 2006;26:275-8.
22. Oshima Y, Sakaguchi H, Gomi F, Tano Y. Regression of iris neovascularization after intravitreal injection of bevacizumab in patients with proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 2006;142:155-8.
23. Mason JO 3rd, Nixon PA, White MF. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 2006;142:685-8.
24. Csaky K, Do DV. Safety implications of vascular endothelial

- growth factor blockade for subjects receiving intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapies. *Am J Ophthalmol* 2009;148:647-56.
25. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am J Ophthalmol* 1976;81:383-96.
26. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991;98(suppl):766-85.
27. Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, et al. Quantifying alterations of macular thickness before and after panretinal photo-coagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Ophthalmology* 2003;110:2386-94.
28. Oshima Y, Sakaguchi H, Gomi F, Tano Y. Regression of iris neovascularization after intravitreal injection of bevacizumab in patient with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2006;142:155-8.
29. Bakri SJ, Donaldson MJ, Link TP. Rapid regression of disc neovascularization in a patient with proliferative diabetic retinopathy following adjunctive intravitreal bevacizumab. *Eye* 2006;20:1474-5.
30. Manson JO 3rd, Nixon PA, White MF. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2006;142:685-8.
31. Isaacs TW, Barry C. Rapid resolution of severe disc new vessels in proliferative diabetic retinopathy following a single intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Clin Exp Ophthalmol* 2006;34:802-3
32. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006;26:275-8.
33. Chen E, Park CH. Use of intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct for tractional retinal detachment repair in severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2006;26: 699-700.
34. Mirshahi A, Roohipoor R, Lashay A, Mohammadi SF, Abdoallahi A, Faghihi H. Bevacizumab-augmented retinal laser photo-coagulation in proliferative diabetic retinopathy: a randomized double-masked clinical trial. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:263-9.
35. Minnella AM, Savastano CM, Ziccardi L, Scupola A, Falsini B, Balestrazzi E. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2008;86:683-7.
36. Tonello M, Costa RA, Almeida FP, Barbosa JC, Scott IU, Jorge R. Panretinal photocoagulation versus PRP plus intravitreal bevacizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy (IBeHi study). *Acta Ophthalmol* 2008;86:385-9.
37. Shin YW, Lee YJ, Lee BR, Cho HY. Effects of an intravitreal bevacizumab injection combined with panretinal photo-coagulation on high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Korean J Ophthalmol* 2009;23:266-72.
38. Huang YH, Yeh PT, Chen MS, Yang CH, Yang CM. Intravitreal bevacizumab and panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy associated with vitreous hemorrhage. *Retina* 2009;29:1134-40.
39. Cho WB, Oh SB, Moon JW, Kim HC. Panretinal photo-coagulation combined with intravitreal bevacizumab in high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2009;29: 516-22.
40. Erdol H, Turk A, Akyol N, Imamoglu HI. The results of intravitreal bevacizumab injections for persistent neovascularizations in proliferative diabetic retinopathy after photocoagulation therapy. *Retina* 2010;30:570-7.
41. Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al; Pan American Collaborative Retina Group (PACORES). Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246: 81-7.
42. Nicholson BP, Schachat AP. A review of clinical trials of anti-VEGF agents for diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010 Feb 20. [Epub ahead of print]