

Đánh giá hiệu quả tiêm nội nhãn bevacizumab điều trị phù hoàng điểm do đái tháo đường tại Bệnh viện Quân y 103

Effective evaluation of using intravenous bevacizumab in treatment of diabetic macular edema at 103 Military Hospital

Nguyễn Đình Ngân

Bệnh viện Quân y 103

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả và độ an toàn tiêm nội nhãn bevacizumab điều trị phù hoàng điểm trên bệnh nhân đái tháo đường tại Bệnh viện Quân y 103. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu thử nghiệm lâm sàng không đối chứng. Tiến hành trên 54 mắt (35 bệnh nhân) có phù hoàng điểm do đái tháo đường nằm điều trị ngoại trú tại Khoa Mắt, Bệnh viện Quân y 103. Tiến hành tiêm nội nhãn bevacizumab hàng tháng theo phác đồ PRN. **Kết quả:** Thị lực tăng rõ rệt từ tháng thứ 3 sau tiêm, sau 12 tháng thấy rằng thị lực cải thiện trung bình $10,45 \pm 2,21$ chữ. Độ dày vùng võng mạc trung tâm (trong đường kính 1mm) giảm tương đối rõ rệt sau 3 tháng, sau 12 tháng là $260,32 \pm 54,05\mu\text{m}$. Độ dày vùng võng mạc trung tâm (trong đường kính 6mm) giảm tương đối rõ rệt sau 3 tháng, sau 12 tháng giảm trung bình là $87,32 \pm 34,1\mu\text{m}$. Có tương quan thuận giữa độ giảm độ dày võng mạc trung tâm (1mm) và tăng thị lực tính theo số chữ, có ý nghĩa thống kê với $p=0,02$, $r = 0,41$. Các tai biến xảy ra gồm xuất huyết dưới kết mạc chiếm tỷ lệ cao nhất chiếm 4,6%, trợt biểu mô giác mạc chiếm 2,4%. Biến chứng sau tiêm chỉ có viêm màng bồ đào sau tiêm chiếm 0,3%. Không gặp biến chứng toàn thân do tiêm thuốc. **Kết luận:** Tiêm nội nhãn bevacizumab là phương pháp hiệu quả và an toàn trong điều trị phù hoàng điểm do đái tháo đường.

Từ khóa: Phù hoàng điểm, đái tháo đường, bevacizumab.

Summary

Objective: To assess the outcome and safety of intravitreal bevacizumab in treatment of diabetic macular edema patients at 103 Military Hospital. **Subject and method:** The clinical trial without a control group was carried out in 54 eyes (35 patients) with diabetic macular edema in Department of Ophthalmology at 103 Military Hospital. Intravitreal bevacizumab therapy was treated with PRN strategy. **Result:** The best corrected visual acuity gained significantly after 3 months, and gained 10.45 ± 2.21 letters after 12 months. Central macular thickness (CMT) with 1mm diameter reduced significantly after 3 months, and reduced $260.32 \pm 54.05\mu\text{m}$ after 12 months. CMT with 6mm diameter also reduced significantly after 3 months, and reduces $87.32 \pm 34.15\mu\text{m}$ after 12 months. The reductions of CMT 1mm were correlated with the improvement of BCVA ($p=0.02$, $r = 0.41$, Pearson's test). The intra-injection complications were conjunctival hemorrhage (4.6%), corneal epithelium damage (2.4%). The post-injection complication was only uveitis (0.3%). There were no systemic complications such as hypertension, stroke. **Conclusion:** Intravitreal bevacizumab is an effective and safe therapy in treatment of diabetic macular edema.

Keywords: Diabetic macular edema, diabetes, bevacizumab.

Ngày nhận bài: 17/1/2020, ngày chấp nhận đăng: 04/2/2020

Người phản hồi: Nguyễn Đình Ngân, email: ngan.ophtal@gmail.com - Bệnh viện Quân y 103

1. Đặt vấn đề

Trong các tổn thương tại mắt do bệnh lý đái tháo đường (ĐTĐ) thì phù hoàng điểm (HĐ) là hình thái thường gặp và ảnh hưởng nhiều đến chức năng thị giác nhất [2]. Phù HĐ xuất hiện khi tích nước trong mô võng mạc, làm tăng bề dày võng mạc do tổn hại mạch máu võng mạc gây tăng tính thấm thành mạch. Tổn thương mạch máu võng mạc bằng nhiều con đường, trong đó có vai trò của các yếu tố phát triển nội mô mạch máu (VEGF, PEDF) với các receptor của nó và của hệ renin- angiotensin nội mô mạch máu võng mạc. Các yếu tố này có thể tương tác qua lại với nhau [3]. Hoàng điểm là vùng có cấu trúc lỏng lẻo nhất trong võng mạc, do vậy dễ bị ngấm dịch và phù, ảnh hưởng trực tiếp tới thị lực cũng như chất lượng thị giác với các biểu hiện trên lâm sàng như nhìn mờ, méo hình, ám điểm [4].

Điều trị phù HĐ bao gồm các biện pháp như laser võng mạc, tiêm nội nhãn corticoid, tiêm nội nhãn chất ức chế tăng sinh tân mạch,... cùng với điều chỉnh đường huyết, mỡ máu [5]. Các biện pháp cũ như laser quang đông võng mạc, tiêm nội nhãn corticoid cho thấy không những kém hiệu quả trong cải thiện thị lực mà còn gây ra nhiều biến chứng như sẹo võng mạc, tân mạch sẹo võng mạc, rách võng mạc, ám điểm, đục thủy tinh thể, tăng nhãn áp [6]. Gần đây, một số nghiên cứu lâm sàng trên thế giới đã cho thấy hiệu quả cũng như tính an toàn của phương pháp tiêm nội nhãn chất ức chế tân sinh tân mạch (anti VEGF) trong điều trị phù HĐ do ĐTĐ [7]. Chất ức chế VEGF tác dụng theo cơ chế gây phù của ĐTĐ, do làm giảm tính thấm, chống viêm, ức chế tân mạch hiệu quả nên không những trên phù HĐ mà còn trên bệnh võng mạc ĐTĐ nói chung. Trong đó các thuốc ức chế VEGF, bevacizumab được nhiều báo cáo chứng minh có khả năng dung nạp và cho kết quả tốt trong phù HĐ do ĐTĐ, nhưng giá thành rẻ hơn so với các thuốc còn lại nên rất có giá trị với các bệnh nhân mắc bệnh mạn tính (ĐTĐ), nhất là ở các nước đang phát triển như Việt Nam. Tuy nhiên, do hiện nay vẫn chưa có dạng thuốc bevacizumab đóng ống dùng cho tiêm nội nhãn, nên hiệu quả cũng như tính an toàn khi sử dụng nhóm thuốc này trong nhãn khoa cũng được nhiều tác giả quan tâm nghiên cứu [12].

Tại Việt Nam, đã có một số nghiên cứu sử dụng bevacizumab điều trị bệnh lý võng mạc do ĐTĐ trong đó có phù HĐ [6]. Tuy nhiên đa số nghiên cứu tại các cơ sở nhãn khoa chuyên sâu (các bệnh viện mắt), nơi đối tượng mắc đái tháo đường và các bệnh toàn thân không quá nặng. Rất ít nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân tại các cơ sở bệnh viện đa khoa, nơi có Khoa Nội tiết với các bệnh nhân đái tháo đường biến chứng nặng. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Đánh giá kết quả và độ an toàn của tiêm nội nhãn bevacizumab điều trị phù hoàng điểm trên bệnh nhân ĐTĐ tại Bệnh viện Quân y 103.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Mắt - Bệnh viện Quân y 103 trên 54 mắt của 35 bệnh nhân (BN) bị phù hoàng điểm do đái tháo đường được điều trị ngoại trú bằng tiêm nội nhãn bevacizumab từ tháng 11/2017 đến tháng 11/2019. Số liệu đánh giá trên mỗi bệnh nhân từ khi bắt đầu tiêm đến sau 12 tháng.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được chẩn đoán phù hoàng điểm theo tiêu chuẩn ETDRS: Võng mạc dày lên trong 500µm trung tâm, xuất tiết cứng trong 500µm trung tâm hoặc liên quan tới phù ở vùng chu biên. Diện tích phù từ 1 đường kính gai, có 1 phần nằm trong 1 đường kính gai trung tâm, võng mạc dày lên có thể quan sát được.

Bệnh nhân chấp nhận tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Phù hoàng điểm do nguyên nhân khác như tắc tĩnh mạch võng mạc, polyp mạch hắc mạc, viêm màng bồ đào sau. Mắt có đục giác mạc: Sẹo giác mạc, thoái hóa giác mạc, đục thủy tinh thể nhiều hoặc đục dịch kính. Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu thử nghiệm lâm sàng không nhóm chứng trên 54 mắt (35 bệnh nhân).

2.2.2. Phương pháp tiến hành

Khám bệnh

Khám tại mắt: Đo thị lực nhãn áp, khám bán phần trước (sử dụng sinh hiển vi đèn khe phát hiện các bất thường trên mi mắt, giác mạc, tiền phòng, thể thủy tinh), khám bán phần sau với đồng tử giãn bằng mydrin-P 1% (sử dụng kính 90D cùng sinh hiển vi đèn khe hoặc đèn soi đáy mắt đảo chiều Schepens quan sát dịch kính, màng dịch kính sau, võng mạc hậu cực, gai thị). Các khám nghiệm thực hiện trước điều trị và hàng tháng sau điều trị.

Khám toàn thân: Các triệu chứng toàn thân là hậu quả của ĐTĐ.

Thực hiện xét nghiệm

Chụp cắt lớp võng mạc (OCT) vùng hoàng điểm có phân tích độ dày võng mạc trung tâm (VMTT), độ dày võng mạc vùng hoàng điểm trung bình, vị trí tăng độ dày, hình thái phù, diện tích tăng độ dày. Thực hiện trước điều trị và hàng tháng sau điều trị.

Quy trình tiêm nội nhãn bevacizumab

Chuẩn bị bệnh nhân: Giải thích cho bệnh nhân biết về tình trạng bệnh tật, về lợi ích của điều trị và những tai biến có thể xảy ra. Bệnh nhân ký giấy đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêm avastin nội nhãn: Gây tê bề mặt bằng nhỏ dung dịch dicain 2% 2 lần cách nhau 5 phút. Sát trùng mắt bằng dung dịch betadine 5% 2 lần trước khi tiêm, mỗi lần cách nhau 10 phút. Tiêm 0,05ml dung dịch avastin (tương đương 1,25mg) buồng dịch kính qua pars plana cách rìa 3,5mm bằng kim 30G (vị trí tiêm thường chọn phía trên, vùng được che bởi mi trên). Tra mỡ oflovid 0,3%, băng mắt.

Sau tiêm hướng dẫn bệnh nhân tra mắt đã tiêm: Sau 2 giờ, tháo băng che mắt, tra mắt bằng dung dịch vigamox 0,3%, 4 lần/ngày trong 7 ngày sau tiêm.

Bệnh nhân được tiêm liều tấn công với 6 mũi liên tiếp cách nhau 1 tháng, sau đó theo dõi đáp ứng trên lâm sàng và chụp cắt lớp võng mạc (OCT), tiếp tục tiêm khi tái phát theo phác đồ tiêm tùy biến PRN (Pro renata) .

2.2.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu

Kết quả điều trị

Thị lực: Đo bằng bảng thị lực chuẩn ETDRS, tính theo số chữ.

Triệu chứng cơ năng: Nhìn mờ, ám điểm, chớp sáng, ruồi bay, méo hình.

Triệu chứng thực thể: Xuất tiết cứng, xuất tiết mềm, xuất huyết võng mạc, vi phình mạch, xơ mạch.

Độ dày võng mạc trung tâm (1mm): Trên chụp cắt lớp võng mạc OCT - RTvue.

Tính an toàn

Tai biến: Xuất huyết kết mạc, bong võng mạc, rách võng mạc, chạm thủy tinh thể, xuất huyết dịch kính,...

Biến chứng: Tại chỗ, toàn thân.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Quy trình nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức của Bệnh viện Quân y 103. Các bệnh nhân đều được thông tin đầy đủ về quá trình nghiên cứu và các tai biến, biến chứng có thể xảy ra, ký cam kết tự nguyện tham gia nghiên cứu.

3. Kết quả và bàn luận

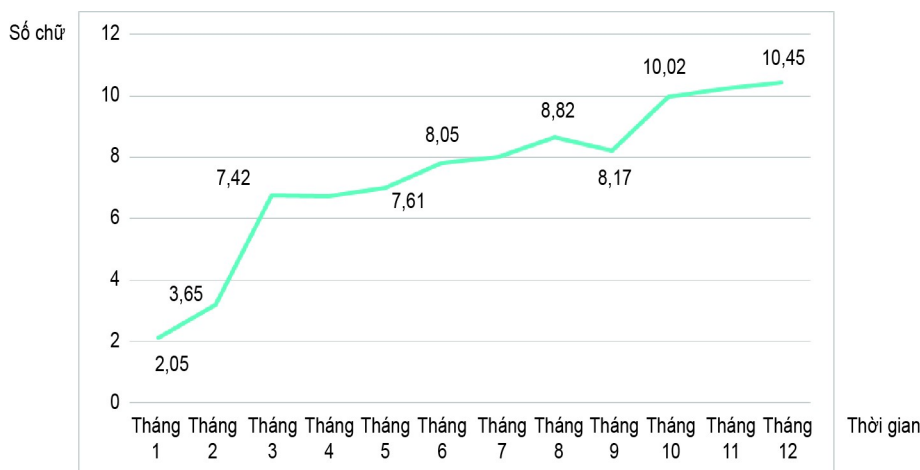
Trong thời gian từ tháng 11/2017 đến tháng 11/2018 chúng tôi tiến hành nghiên cứu 54 mắt trên 35 BN chẩn đoán phù hoàng điểm do đái tháo đường, tiêm nội nhãn bevacizumab 1,25mg/0,5ml 6 mũi liên tục trong 6 tháng, tiêm lại khi có biểu hiện phù tái phát, đánh giá hiệu quả và tính an toàn hàng tháng. Tất cả 54 mắt đều giảm phù hoàn toàn sau 6 mũi tiêm, chỉ có 3 mắt có biểu hiện phù tái phát ở tháng thứ 9. Tổng số mũi tiêm được thực hiện trong nhóm nghiên cứu là 333 mũi trung bình 1 bệnh nhân được tiêm 6,1 mũi.

3.1. Kết quả điều trị

3.1.1. Biến đổi thị lực

Thị lực tăng rõ rệt có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ngay từ tháng thứ 3 sau tiêm, sau đó tăng chậm hơn. Kết quả thị lực sau 12 tháng thấy rằng thị lực cải thiện tốt nhất là 12 chữ, thấp nhất là

3 chữ, trung bình $10,45 \pm 2,2$ chữ. Trong nghiên cứu cũng cho thấy các mắt trong nhóm có thị lực thấp hơn có khả năng cải thiện thị lực tốt hơn, kết quả này tương đương với các nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên [7].



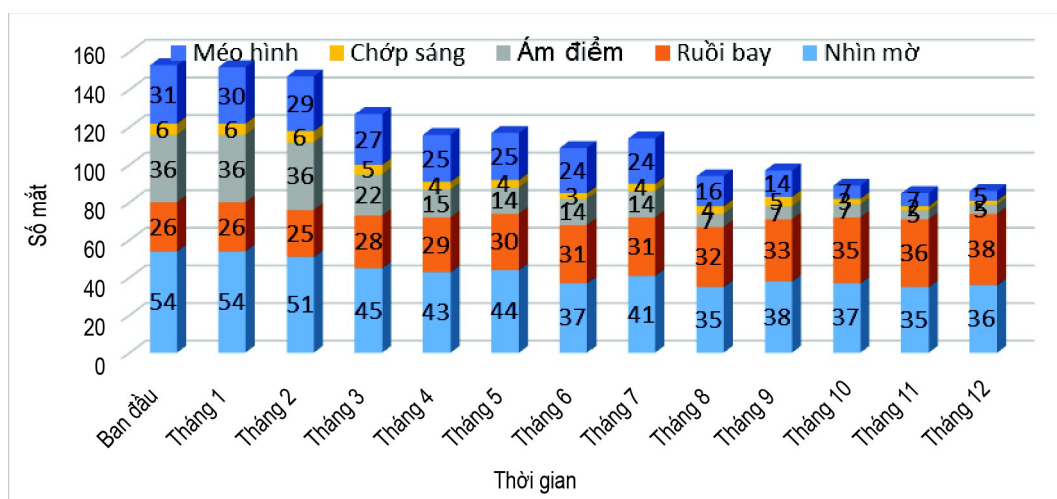
Biểu đồ 1. Biến đổi thị lực sau điều trị

So sánh biến đổi thị lực trong nhóm nghiên cứu, thị lực cải thiện rõ nhất sau 3 tháng tiêm thuốc ($p < 0,05$), từ tháng thứ 4 thị lực vẫn tiếp tục cải thiện nhưng mức độ thay đổi ít ($p > 0,05$). Tại thời điểm tháng thứ 9 sau tiêm, thị lực trung bình hơi giảm nhẹ do có 3 ca xuất hiện phù HĐ tái phát, phải tiêm lại. Tuy nhiên sau khi tiêm lại, các mắt này đều tăng thị lực tốt.

3.1.2. Biến đổi triệu chứng cơ năng

Dấu hiệu nhìn mờ cải thiện ít từ 54 mắt (100%) ban đầu giảm xuống 36 mắt (66,6%) sau 12 tháng theo dõi. Dấu hiệu nhìn mờ cải thiện ít, không tương

xúng với mức độ tăng thị lực là do đa số mắt trong nghiên cứu có thị lực nền thấp nên dù thị lực cải thiện thì bệnh nhân vẫn cảm giác nhìn mờ. Dấu hiệu ruồi bay (tình trạng dịch kính bị vỡ đục) có biểu hiện tăng dần từ 26 mắt (48,1%) ban đầu đến xuất hiện trên 33 mắt (61,1%) sau 12 tháng là do khi thị lực cải thiện thì bệnh nhân sẽ nhìn biểu hiện này rõ hơn [8]. Các dấu hiệu của hội chứng hoàng điểm như ám điểm, méo hình đều giảm rõ rệt trong thời gian theo dõi. Các dấu hiệu này có liên quan trực tiếp tới tổn thương phù hoàng điểm trên lâm sàng nên khi cải thiện chứng tỏ hiệu quả tốt của tiêm nội nhãn bevacizumab [4].

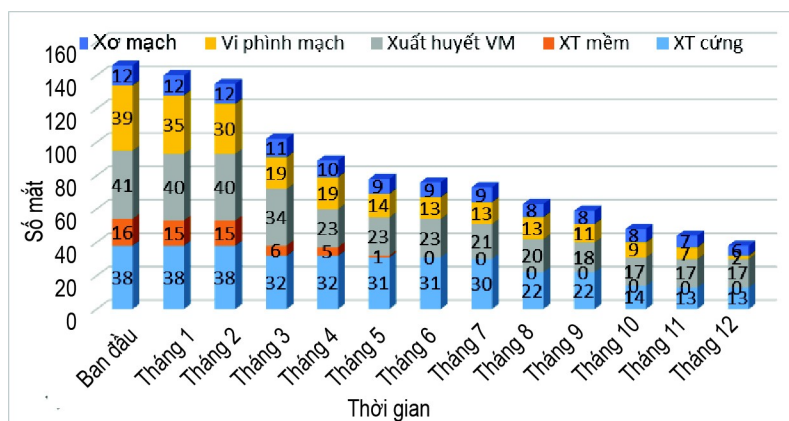


Biểu đồ 2. Bảng phân bố triệu chứng cơ năng sau điều trị

3.1.3. Biến đổi triệu chứng thực thể

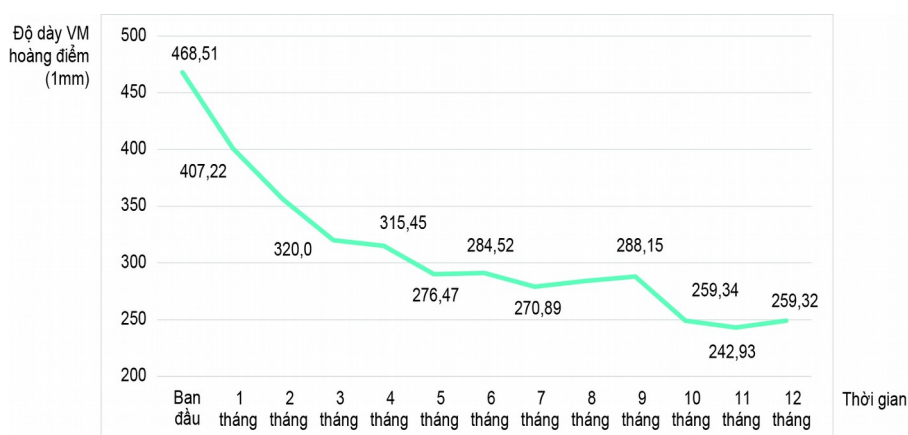
Các triệu chứng thực thể như xuất tiết cứng, xuất tiết mềm, xuất huyết võng mạc, vi phình mạch cũng như xơ mạch võng mạc (giai đoạn tăng sinh) đều giảm trong thời gian theo dõi. Các triệu chứng này đều ít thay đổi trong giai đoạn đầu sau điều trị (3 tháng đầu) nhưng giảm rất nhanh hơn ở giai đoạn sau. Xuất tiết mềm (biểu hiện của thiếu máu và hoại tử lớp sợi thần kinh cấp tính) tiêu hoàn toàn trong vòng 6 tháng từ khi bắt đầu tiêm thuốc. Không có mắt nào tái phát triệu chứng này trong thời gian theo dõi chứng tỏ thuốc đã giải quyết tốt tình trạng viêm tắc mạch thiếu máu tại võng mạc. Xuất tiết cứng (hậu quả của các lipoprotein thoát ra khỏi lòng mạch do tăng tính thấm) giảm chậm hơn do sự hấp thu các sản phẩm này cần thời gian và việc không xuất hiện thêm mới là yếu tố

chứng tỏ tính thấm thành mạch được cải thiện [3]. Hiệu quả của bevacizumab không chỉ dừng ở chống phù mà trên lâm sàng nó giải quyết cả yếu tố sinh mạch rất hiệu quả. Vi phình mạch có xu hướng giảm chậm đều qua thời gian điều trị và đến cuối thời gian theo dõi chỉ có 2/54 mắt còn triệu chứng này. Dấu hiệu vi phình mạch là một trong những biểu hiện của rối loạn vi mạch do ĐTĐ gây ra trên võng mạc và sự mất đi của các dấu hiệu này thể hiện các rối loạn viêm tắc mạch được cải thiện [3]. Xơ mạch có xu hướng giảm chậm, ít thay đổi trong suốt quá trình điều trị là do dấu hiệu này chỉ có thể biến mất khi ở giai đoạn đầu, mới xuất hiện một số tân mạch. Khi các tân mạch này kéo theo tế bào xơ tạo thành màng xơ trước võng mạc thì tiêm thuốc chỉ giúp tiêu giảm mạch máu, màng xơ trước võng mạc sẽ tồn tại kéo dài và trong nhiều trường hợp cần phẫu thuật để điều trị.



Biểu đồ 3. Bảng phân bố triệu chứng thực thể sau điều trị

3.1.4. Biến đổi độ dày võng mạc vùng hoàng điểm trung tâm

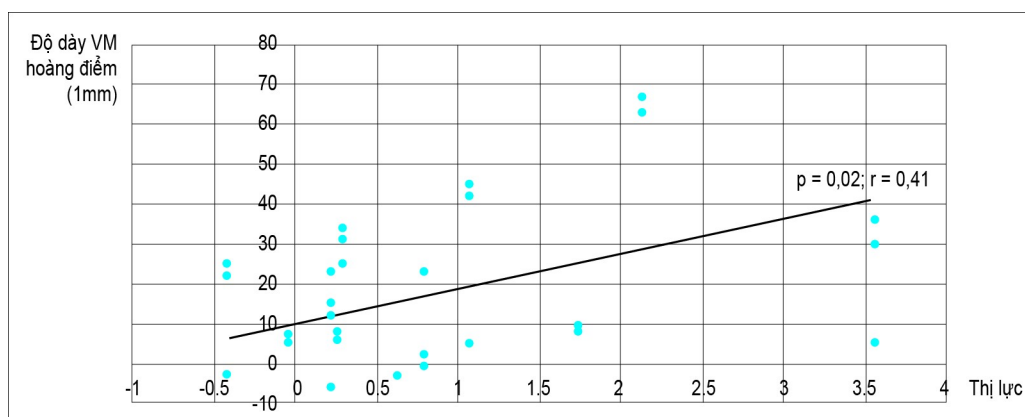


Biểu đồ 4. Biến đổi độ dày võng mạc vùng hoàng điểm trung tâm

Độ dày vùng võng mạc trung tâm (trong đường kính 1mm) giảm tương đối rõ rệt sau 3 tháng (sau 3 mũi tiêm). Sau 6 tháng theo dõi độ dày võng mạc trung tâm trung bình bắt đầu có sự ổn định và giảm chậm trong giới hạn tương đối bình thường. Các bệnh nhân trong nghiên cứu sau 6 mũi tiêm liên tục mỗi 1 tháng nếu ổn định sẽ tiếp tục được theo dõi hàng tháng và tiêm lại khi có phù tái phát theo phác đồ PRN (điều trị tùy biến). Theo dõi trên OCT cho thấy sau 6 tháng chỉ có 3 BN phù tái phát ở tháng thứ 9 tương ứng với độ dày võng mạc trung tâm tăng nhẹ trên Biểu đồ 4. Tuy nhiên sau khi tiêm

bevacizumab các bệnh nhân đều ổn định. Sau 12 tháng có 43 mắt chiếm 79,6%, có độ dày võng mạc trung tâm (1mm) dưới 250 μ m, kết quả này tương tự nghiên cứu Procol T (2018) trên nhóm có thị lực kém, điều này cho thấy khả năng phục hồi về cấu trúc giải phẫu rất tốt sau điều trị [9].

Đánh giá mức độ giảm độ dày võng mạc trung tâm sau 12 tháng điều trị cho thấy mối tương quan thuận với mức độ tăng thị lực tính theo số chữ ($r = 0,41$, $p=0,02$, Pearson's test) chứng tỏ bevacizumab đã cải thiện được về cấu trúc giải phẫu vùng hoàng điểm tương xứng cải thiện thị lực.



Biểu đồ 5. Tương quan cải thiện thị lực và mức độ giảm phù hoàng điểm

3.2. Tính an toàn tiêm nội nhãn bevacizumab

3.2.1. Tai biến trong tiêm nội nhãn

Chúng tôi chỉ gặp các tai biến rất nhẹ: Xuất huyết dưới kết mạc 30 lần (4,6%), viêm chấm biểu mô 15 lần (2,4%). Các biến chứng nặng khác như xuất huyết dịch kính, rách võng mạc, chạm vào thể

thủy tinh... chúng tôi đều không gặp. Kết quả của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của Mitchell 2014 với xuất huyết dưới kết mạc 10,2%, chấm biểu mô 14,5% [5].

Xuất huyết dưới kết mạc hay gặp nhất, đa số ở bệnh nhân tiêm lần đầu, phối hợp còn chưa tốt, tuy nhiên biến chứng này không để lại hậu quả về chức năng thị giác. Viêm giác mạc chấm là tai biến gây ra bởi quá trình sát trùng mắt trước khi tiêm do bệnh nhân dị ứng với betadin 5% tra mắt hoặc do sát trùng da bằng betadin 10% quá đậm, bệnh nhân mở mắt khi sát trùng làm thuốc vào bề mặt nhãn cầu. Sau một số trường hợp đầu tiên, chúng tôi rút kinh nghiệm nhắc bệnh nhân chú ý nhắm mắt khi sát trùng da mi và tránh để betadin 10% quá đậm trên da. Các trường hợp trên đều được khám phát hiện kịp thời và tiến hành tra mỡ kháng sinh bằng mắt, tăng liên biểu mô và biểu mô hoàn toàn trong vòng 2 ngày.

3.2.2. Các biến chứng tại chỗ sau tiêm nội nhãn

Trong quá trình 12 tháng điều trị tiêm có phát hiện 2 trường hợp viêm màng bồ đào với tỷ lệ 0,3%, với các biểu hiện đau nhức đỏ mắt, có tyndal (+), phát hiện vào ngày thứ 2 sau tiêm. Cả 2 trường hợp này đều được theo dõi, chẩn đoán phân biệt với viêm mủ nội nhãn. Sau đó, BN được tra thuốc chống viêm thì các biểu hiện cải thiện nhanh chóng, võng mạc soi rõ không có hoại tử và không cần tiêm kháng sinh nội nhãn. Các biến chứng nặng khác như viêm mủ nội nhãn, đục thủy tinh thể, bong rách võng mạc, nhiễm độc thuốc trong nghiên cứu của chúng tôi với 648 mũi tiêm đều chưa xảy ra. Tuy nhiên, một số nghiên cứu trên thế giới sử dụng bevacizumab tiêm nội nhãn cho thấy tai biến, biến chứng vẫn còn xảy ra, trong đó viêm nội nhãn là biến chứng được quan tâm nhất với tỷ lệ từ 0,025% tại Mỹ đến 0,048% tại Ấn Độ [7]. Chúng tôi hạn chế được các biến chứng do việc tiêm nội nhãn của chúng tôi được tiến hành trong phòng mổ được phun thuốc diệt khuẩn hàng ngày, quy trình tiêm nghiêm ngặt cùng với đó là số lượng BN còn ít.

3.2.3. Các biến chứng toàn thân sau tiêm nội nhãn

Trong quá trình theo dõi 12 tháng chưa phát hiện biểu hiện bất thường về toàn thân như tăng, giảm huyết áp, tai biến mạch máu não, dị ứng thuốc, rối loạn đông máu. Các nghiên cứu về thuốc ức chế tăng sinh tân mạch khuyến cáo nguy cơ trên mạch máu và nguy cơ đột quỵ não. Tuy nhiên, các nghiên cứu tiêm nội nhãn bevacizumab trên thế giới và Việt Nam đều không cho thấy biến chứng toàn thân xuất hiện trên BN trong thời gian theo dõi dài [1], [3], [5].

4. Kết luận

Tiêm nội nhãn bevacizumab là phương pháp hiệu quả trong điều trị phù hoàng điểm do đái tháo đường. Thị lực cũng như độ dày võng mạc trung tâm 1mm cải thiện rõ rệt sau 3 mũi tiêm và có xu hướng ổn định sau 6 mũi tiêm. Các tai biến, biến chứng gặp phải do tiêm thuốc đều nhẹ và không ảnh hưởng đến chức năng thị giác.

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Đức Nam (2016) *Đánh giá hiệu quả phối hợp tiêm bevacizumab nội nhãn và quang đông toàn bộ võng mạc trong điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh*. Luận văn Thạc sỹ y học chuyên ngành Nhãn khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.
2. Lee R, Wong TY, and C Sabanayagam (2015) *Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss*. Eye and vision 2(1): 17.
3. Das A, McGuire PG, and Rangasamy S (2015) *Diabetic macular edema: Pathophysiology and novel therapeutic targets*. Ophthalmology 122(7): 1375-1394.
4. Otani T, Yamaguchi Y, and Kishi S (2010) *Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema*. Retina 30(5): 774-780.
5. Mitchell P, Wong TY, and D.M.E.T.G.W. Group (2014) *Management paradigms for diabetic macular edema*. American journal of ophthalmology 157(3): 505-513.
6. Group AS and Group AES (2010) *Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2*

- diabetes*. New England Journal of Medicine 363(3): 233-244.
7. Wells JA et al (2015) *Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema*. The New England journal of medicine 372(13): 1193-1203.
 8. Chen E et al (2010) *Burden of illness of diabetic macular edema: Literature review*. Current medical research and opinion 26(7): 1587-1597.
 9. Cai S and Bressler NM (2017) *Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: Recent clinically relevant findings from DRCR. net Protocol T*. Current opinion in ophthalmology 28(6): 636-643.