

แนวทางรักษาใหม่ในภาวะเบาหวานขึ้นจอตา

อภิชาติ สวนศิลป์พงศ์ พ.บ., ว.ว. จักษุวิทยา*

บทคัดย่อ

เบาหวานขึ้นจอตาเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดตาบอด แต่สามารถป้องกันการเกิดตาบอดได้ถ้าตรวจพบในระยะเริ่มแรก ปัจจุบันมีการแบ่งระดับความรุนแรงของเบาหวานขึ้นจอตาแบบใหม่ เพื่อให้เหมาะที่จะนำไปใช้ในทางปฏิบัติ นอกจากนี้มีการนำวิธีการใหม่มาใช้ในการรักษาโดยเฉพาะยาในกลุ่ม anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) นำมาใช้ร่วมกับการรักษาแบบเดิมซึ่งรักษาโดยใช้แสงเลเซอร์ และการทำ vitrectomy โดยยา anti-VEGF สามารถรักษาได้ผลดีในราย proliferative diabetic retinopathy และ diabetic macular edema แต่มีข้อเสียคือ ราคาสูง

Abstract

Recent Advanced Management of Diabetic Retinopathy

Apichat Suansilpong MD

Department of Ophthalmology, BMA Medical College and Vajira Hospital

Diabetic retinopathy is a leading cause of blindness but can be prevented by early diagnosis. Recently, new disease severity scales has been reclassified. Furthermore, new treatments have been developed especially new drugs such as anti-vascular endothelial growth factor which is combined with conventional treatments that include laser and vitrectomy. Anti-VEGF produces a marked regression of neovascularization and diabetic macular edema. However, the treatment is expensive.

Key words: diabetic retinopathy, anti-vascular endothelial growth factor, severity scales

* ภาควิชาจักษุวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

บทนำ

เบาหวานเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติในขบวนการเผาผลาญน้ำตาลของร่างกาย ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงซึ่งมีผลระยะยาวก่อให้เกิดพยาธิสภาพของระบบต่าง ๆ ในร่างกาย โดยเฉพาะที่ตา หัวใจ ไต เส้นประสาทและหลอดเลือด¹ เบาหวานแบ่งเป็น 2 ชนิดคือ เบาหวานชนิดที่ 1 หรือ insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) ส่วนใหญ่พบในช่วงอายุ 10-20 ปี เกิดจากการขาด insulin โดยภาวะ autoimmune ทำให้มีการทำลาย islets cell ของตับอ่อน ผู้ป่วยจะมีอาการดื่มน้ำบ่อย ปัสสาวะบ่อย น้ำหนักลด เป็นแบบเฉียบพลัน โรคเบาหวานชนิดที่สอง หรือ non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) ส่วนใหญ่พบในช่วงอายุ 50-70 ปี ผู้ป่วยโดยมากมีน้ำหนักตัวมากกว่าปกติ มีการสร้าง insulin ลดลง และ/หรือ มี peripheral insulin resistance ส่วนใหญ่ไม่มีอาการแสดง แต่ตรวจพบโดยบังเอิญ ภาวะเบาหวานขึ้นจอตาเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ตาบอดของประชากรทั่วโลก² ในประเทศไทย เบาหวานขึ้นจอตาเป็นปัญหาสาธารณสุขระดับชาติ จากการสำรวจที่จังหวัดลำปางในปี พ.ศ. 2545 จังหวัดประจวบคีรีขันธ์ในปี พ.ศ. 2546 และจังหวัดนครราชสีมาในปี พ.ศ. 2547 พบว่า มีความชุกของเบาหวานขึ้นจอตาเท่ากับร้อยละ 21.9³, 27.5⁴ และ 15.3⁵ ตามลำดับ สาเหตุของตาบอดจากเบาหวานขึ้นจอตาอาจเกิดขึ้นได้จากเลือดออกในวุ้นตา จอรั่วภาพบวม หรือจอตาลอก⁶ แต่สามารถป้องกันตาบอดได้ถ้าตรวจพบเบาหวานขึ้นจอตาในระยะเริ่มแรกและรักษาด้วยแสงเลเซอร์⁷

ระบาดวิทยา

เบาหวานขึ้นจอตามีความแตกต่างกันในแต่ละเชื้อชาติ โดยพบว่าในคนผิวสีมีความชุกของเบาหวานขึ้นจอตาสูงกว่าคนผิวขาว^{8,9} โดยทั่วไปในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 1 ในช่วงการเป็นโรค 5 ปีแรกมีโอกาสเกิดเบาหวานขึ้นจอตาน้อยมาก ถ้าเป็นโรคเบาหวาน 5-10 ปี มีโอกาสเกิดเบาหวานขึ้นจอตาร้อยละ 27 ถ้าเป็นมากกว่า 10 ปี มีโอกาสเกิดร้อยละ 71-90¹⁰ ถ้าเป็นมากกว่า 20 ปี โอกาสเกิดร้อยละ 95 ซึ่งร้อยละ 30-50 ของผู้ป่วยจะเกิด proliferative diabetic retinopathy ส่วนผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นมานาน 11-13 ปี มีโอกาสเกิดเบาหวานขึ้นจอตาร้อยละ 23 ถ้าเป็นมากกว่า 10 ปี โอกาสเกิดร้อยละ 60 และในรายที่เป็นมานานกว่า 11 ปี มีโอกาสเกิด proliferative diabetic retinopathy ร้อยละ 3¹¹

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดเบาหวานขึ้นจอตามีหลายปัจจัย จาก

การศึกษา พบว่า ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุด คือ ระยะเวลาที่เป็นโรคเบาหวาน^{3,4,12} ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญรองลงมา คือ การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด^{4,12} ถ้าควบคุมไม่ดีจะทำให้เกิดเบาหวานขึ้นจอตาเร็วขึ้นและมีการลุกลามเร็วขึ้น ภาวะตั้งครรภ์ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่ง โดยพบว่า การตั้งครรภ์ทำให้มีการลุกลามของเบาหวานขึ้นจอตาอย่างรวดเร็ว ภาวะความดันโลหิตสูง ถ้าควบคุมไม่ดีจะทำให้เบาหวานขึ้นจอตาลุกลาม การมีโรคไตถ้าตรวจพบ microalbuminuria ถือเป็นสัญญาณเตือนว่าจะเกิด proliferative diabetic retinopathy¹³

พยาธิกำเนิด

ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดพยาธิสภาพ¹⁴ โดยทำให้เกิด microvascular occlusion และ microvascular leakage

Microvascular occlusion เกิดจากการที่มีการเปลี่ยนแปลงของ capillary โดยมีการสูญเสีย pericyte basement membrane หนาตัวขึ้นและมี endothelial cell เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเม็ดเลือดแดง เกร็ดเลือดเกาะติดกันแน่นขึ้นและรวมกลุ่มกัน ทำให้เลือดไหลผ่าน capillary ไม่ได้เกิดภาวะ retinal ischemia ซึ่งระยะแรกจะเกิดที่บริเวณตรงกลางของจอประสาทตา ด้านนอก ต่อมาเกิดภาวะ retinal hypoxia ซึ่งจะเกิดผลตามมามีเกิด arteriovenous shunt จาก arteriole และ venule เรียกว่า intraretinal microvascular abnormality (IRMA) และเกิด neovascularization เป็นเส้นเลือดใหม่ที่ผิดปกติ เชื่อว่าเกิดจากการกระตุ้นของ angiogenic growth factor ที่หลั่งจาก hypoxic retina สารพวกนี้ได้แก่ vascular endothelial growth factor (VEGF), placental growth factor, pigment epithelium derived factor นอกจากนี้ยังพบว่า มีสารที่ยับยั้งขบวนการ angiogenesis หลายชนิด ได้แก่ endostatin, platelet factor 4 และ angiostatin

Microvascular leakage เกิดจากการทำลาย blood-retinal barrier ทำให้มี plasma รั่วเข้า retina นอกจากนี้การที่มีผนังของ capillary อ่อนแอ ทำให้เกิด microaneurysm และการที่มี vascular permeability เพิ่ม ทำให้เกิด intraretinal hemorrhage และ retinal edema ซึ่งการบวมอาจเป็นเฉพาะที่หรือบวมบริเวณกว้าง ในกรณีที่บวมเฉพาะที่เป็นเวลานานจะเกิด hard exudate ที่บริเวณรอยต่อระหว่าง retina ปกติ กับ retina ที่บวมโดยพบว่า ใน exudate ประกอบด้วย lipoprotein และ macrophage

การแบ่งระดับความรุนแรงของเบาหวานขึ้นจอตา

มีการศึกษาภาวะเบาหวานขึ้นจอตาหลายโครงการ แต่ที่เป็นที่ยอมรับ ได้แก่ โครงการ Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy ศึกษาเกี่ยวกับระบาดวิทยาของภาวะเบาหวานขึ้นจอตา และมีโครงการที่ศึกษาเกี่ยวกับการรักษาเบาหวานขึ้นจอตา ได้แก่ โครงการ Diabetic Retinopathy Study (DRS) โครงการ Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) และโครงการ Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS) สำหรับโครงการ ETDRS ได้กำหนดวิธีแบ่งระดับความรุนแรงของเบาหวานขึ้นจอตา โดยใช้ภาพถ่าย 35-mm stereoscopic color fundus photographs 7 ภาพ มาอ่านผลและแบ่งระดับความรุนแรง โดยใช้ Airlie House classification¹⁵ ซึ่งการแบ่งระดับวิธีนี้ค่อนข้างละเอียดซับซ้อนเหมาะสมสำหรับจักษุแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านจอประสาทตา แต่ไม่เหมาะสมสำหรับจักษุแพทย์ทั่วไป และแพทย์ทั่วไปที่จะนำมาใช้ อย่างไรก็ตามการแบ่งระดับวิธีนี้ได้ใช้กันมานานถึงปี พ.ศ. 2546 จึงได้มีการแบ่งระดับแบบใหม่ คือ International clinical diabetic retinopathy disease severity scale¹⁶ โดยมีการแบ่งระดับดังต่อไปนี้

1. ไม่พบ retinopathy หมายถึง ไม่พบความผิดปกติ
2. Mild non-proliferative diabetic retinopathy หมายถึง ตรวจพบ microaneurysm เพียงอย่างเดียว
3. Moderate non-proliferative diabetic retinopathy หมายถึง ตรวจพบความผิดปกติมากกว่า microaneurysm แต่มีความผิดปกติน้อยกว่า severe non-proliferative diabetic retinopathy
4. Severe non-proliferative diabetic retinopathy หมายถึง ตรวจพบความผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้
 - มีเลือดออกในจอตามากกว่า 20 จุด ในแต่ละส่วนของจอตาซึ่งมี 4 ส่วน
 - มี venous beading ในพื้นที่มากกว่า 2 ส่วนของจอตา
 - มี intraretinal microvascular abnormalities ในพื้นที่มากกว่า 1 ส่วนของจอตา และไม่มีอาการแสดงของ proliferative diabetic retinopathy
5. Proliferative diabetic retinopathy หมายถึง ตรวจพบมีความผิดปกติอย่างหนึ่งหรือมากกว่าดังต่อไปนี้ คือ มี neovascularization, vitreous/preretinal hemorrhage
6. Diabetic macular edema หมายถึง ตรวจพบมีจอตาหนาตัวขึ้น หรือมี hard exudate ใน posterior pole แบ่งได้เป็น 3 ระดับ คือ

- Mild diabetic macular edema หมายถึง มีการหนาตัวของจอตาเล็กน้อย หรือมี hard exudate ใน posterior pole แต่ห่างจากจุดกลางของ macular
- Moderate diabetic macular edema หมายถึง มีการหนาตัวของจอตา เข้าใกล้จุดกลางของ macular หรือมี hard exudate เข้าใกล้จุดกลางของ macular
- Severe diabetic macular edema หมายถึง มีการหนาตัวของจอตาที่จุดกลางของ macular หรือมี hard exudate ที่จุดกลางของ macular

การวินิจฉัยและการคัดกรองเบาหวานขึ้นจอตา

เบาหวานขึ้นจอตาเป็นภาวะที่ทำให้เกิดตาบอดได้ ดังนั้นจำเป็นต้องมีวิธีการคัดกรองที่มีประสิทธิภาพ เพื่อที่จะตรวจพบเบาหวานขึ้นจอตาในระยะเริ่มแรก เป็นการป้องกันตาบอดซึ่งเสียค่าใช้จ่ายน้อยกว่าการดูแลผู้ป่วยตาบอดอย่างมาก¹⁷ อย่างไรก็ตามพบว่า ผู้ป่วยเบาหวานเกือบครึ่งหนึ่งไม่ได้รับการตรวจเบาหวานขึ้นจอตาจากจักษุแพทย์^{18,19} เนื่องจากไม่มีอาการทางตา อาจเกิดจากขาดความรู้เกี่ยวกับอันตรายของภาวะนี้

การตรวจที่ถือว่าเป็นมาตรฐาน (gold standard) ในการวินิจฉัยและแยกชนิดของเบาหวานขึ้นจอตาทำได้หลายวิธี เช่น การใช้ภาพถ่าย 7 ภาพ ของ ETDRS มาอ่านผล^{7,15,20} วิธีนี้มีค่าใช้จ่ายสูง ต้องขยამานตาผู้ป่วย ไขว้เวลานาน ไม่เหมาะที่จะนำมาใช้เป็นวิธีคัดกรอง อีกวิธีที่นิยม คือ การใช้ slit lamp biomicroscope²¹⁻²³ ร่วมกับเลนส์นูนกำลังขยายสูง (+90 diopters) และรวมกับการใช้ indirect ophthalmoscope วิธีนี้ไขว้เวลานาน ต้องขยამานตาผู้ป่วย นอกจากนี้ยังมีวิธีการตรวจเสริมอื่น ๆ เพื่อช่วยในการวินิจฉัย ได้แก่ การตรวจ fundus fluorescein angiography ทำโดยฉีดสี fluorescein เข้าหลอดเลือดและถ่ายภาพจอตา วิธีนี้อาจมีผลข้างเคียงจากการฉีดสีและสิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย การตรวจด้วย optical coherence tomography²⁴ ช่วยวัดความหนาของ retina ในรายที่สงสัยมี retinal edema หรือมี macular edema การตรวจ colour vision พบว่าจะเป็น blue-yellow deficiency ก่อนและเมื่ออาการรุนแรงจะเป็น red-green deficiency การตรวจ electroretinogram พบว่ามี amplitude ของ oscillatory potential ลดลง

สำหรับการตรวจเพื่อคัดกรองเบาหวานขึ้นจอตามีหลายวิธี เช่น การใช้ direct ophthalmoscope^{25,26} การใช้ nonmydriatic digital fundus camera^{22,23,27,28} พบว่าได้ผลดี นำมาใช้ทางปฏิบัติ

ได้ดี ไม่ต้องขยายม่านตาผู้ป่วย โดยเฉพาะการใช้ nonmydriatic digital fundus camera สามารถบันทึกภาพไว้อ่านหรือส่งภาพต่อทาง telephone line ได้

การดำเนินโรค

ภาวะเบาหวานขึ้นจอตาในระยะแรกไม่มีการ ต่อมาจะมีการลุกลามมากขึ้นตามลำดับ โดยระยะ mild non-proliferative diabetic retinopathy มีการเพิ่ม vascular permeability ต่อมาเข้าสู่ระยะ moderate non-proliferative diabetic retinopathy และ severe non-proliferative diabetic retinopathy ซึ่งมี vascular closure โรคจะรุนแรงมากขึ้นเข้าสู่ระยะ proliferative diabetic retinopathy มีการงอกของเส้นเลือดใหม่บนจอประสาทตา และที่ด้านหลังของเยื่อหุ้มวุ้นตา

ผู้ป่วยในกลุ่มที่มีภาวะ non-proliferative diabetic retinopathy มีโอกาสสูญเสียการมองเห็นจากภาวะ macular edema โดยในภาวะ severe non-proliferative diabetic retinopathy มีโอกาสเกิด macular edema มากกว่าในภาวะ moderate non-proliferative diabetic retinopathy และ mild non-proliferative diabetic retinopathy ตามลำดับ ส่วนในภาวะ proliferative diabetic retinopathy มีโอกาสสูญเสียการมองเห็นจากภาวะ macular edema ซึ่งมีโอกาสเกิดมากกว่าในกลุ่มภาวะ non-proliferative diabetic retinopathy และมีการสูญเสียการมองเห็นได้จากภาวะจอประสาทตาลอกที่เกิดจากการดึงรั้งของ fibrovascular tissue นอกจากนี้ยังสูญเสียการมองเห็นได้จากมีเลือดออกจากเส้นเลือดงอกใหม่ทำให้มีเลือดออกที่หน้าจอประสาทตาหรือเลือดออกในวุ้นตา

การรักษา

ปัจจุบันมีการนำวิธีการใหม่มาใช้ในการรักษาภาวะเบาหวานขึ้นจอตาโดยเฉพาะยาในกลุ่ม anti-vascular endothelial growth factor และยา triamcinolone acetonide โดยนำมาใช้ร่วมกับวิธีการรักษาแบบเดิม ซึ่งใช้แสงเลเซอร์และการทำ vitrectomy

1. การรักษาด้วยยา

1.1 Antiplatelet therapy ยาในกลุ่มนี้ แพทย์นิยมใช้รักษาภาวะเบาหวานขึ้นจอตา แต่จากการศึกษาของ ETDRS²⁰ พบว่า การให้ aspirin ขนาด 650 มิลลิกรัมต่อวัน ไม่มีผลต่อการลุกลามของเบาหวานขึ้นจอตา ไม่มีผลต่อการลดอัตราการสูญเสียสายตา และไม่มีผลต่อการเกิดเลือดออกในวุ้นตา ดังนั้น aspirin ไม่มีประโยชน์ในการรักษาภาวะเบาหวานขึ้นจอตา แต่สามารถให้ aspirin ได้ในรายที่มีโรคหัวใจร่วมด้วย สำหรับยา

ในกลุ่มนี้ที่นิยมใช้อีกชนิดได้แก่ Ticlopidine (Ticlid®) ซึ่งไม่มีผลต่อภาวะเบาหวานขึ้นจอตาเช่นกัน แต่มีผลข้างเคียงน้อยกว่า aspirin

1.2 Anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) ยาในกลุ่มนี้เป็นยาใหม่ ใช้รักษาโดยการฉีดเข้าในวุ้นตา

Vascular endothelial growth factor (VEGF) ในร่างกายเรามี 6 ชนิด ได้แก่ VEGF-A, B, C, D, E และ placental growth factor (PlGF) โดยตัวที่มีบทบาทมากที่สุดคือ VEGF-A ซึ่งเป็น homodimeric glycoprotein มี 6 isoforms ได้แก่ 121, 145, 165, 183, 189 และ 206 โดยที่ VEGF-A ทุกตัวจะ cleavage ได้เป็น VEGF-A₁₁₀ พบว่า ทั้ง VEGF-A₁₁₀ และ VEGF-A₁₆₅ เป็นตัวที่มีผลต่อกระบวนการ angiogenesis มากที่สุด โดยปกติ VEGF-A จะจับกับ receptors ที่อยู่บน vascular endothelial cells กระตุ้นให้เกิดกระบวนการ angiogenesis แต่ในภาวะ hypoxia จะมีการหลั่ง VEGF ออกมามากกว่าปกติ เกิดความไม่สมดุลของ angiogenesis และเกิดเส้นเลือดใหม่ผิดปกติ (neovascularization) นอกจากนี้ยังทำให้เกิดการรั่วซึมของเส้นเลือด (vascular permeability and fenestration) และยังทำให้เกิดการอักเสบ (inflammation) เช่น ที่พบในภาวะ wet age-related macular degeneration (wet-AMD) และ proliferative diabetic retinopathy (PDR) ดังนั้นถ้าใช้สารที่ยับยั้งไม่ให้ VEGF (anti-VEGF) จับกับ receptors ก็จะสามารถหยุดกระบวนการเหล่านี้ได้

Anti-VEGF ที่ใช้อยู่ในปัจจุบันมี 3 ชนิด คือ

1.2.1 Bevacizumab (Avastin®) เป็น anti-VEGF ชนิดแรกที่ได้รับการรับรองโดย FDA ให้ใช้ในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ ในปีพ.ศ. 2547 แต่ยังไม่ได้รับการรับรองให้ใช้ในโรคตา อย่างไรก็ตามมีผู้นำไปใช้รักษา wet-AMD โดยฉีดเข้าหลอดเลือดและฉีดเข้าวุ้นตาโดยตรง พบว่าได้ผลดี ยาตัวนี้มีข้อดีคือ ราคาไม่แพง แต่มีข้อเสียคือ มีอาการข้างเคียงมาก เนื่องจากมี plasma half life นานถึง 20 วัน และยาโมเลกุลใหญ่ ทำให้เวลาฉีดเข้าวุ้นตา ยาจจะอยู่ในวุ้นตานานกว่ายาชนิดอื่น ยาชนิดนี้เป็น nonselective anti-VEGF จะจับทุก isoforms ของ VEGF

1.2.2 Pegaptanib (Macugen®) เป็น anti-VEGF ที่ได้รับการรับรองต่อมาโดย FDA ในปีพ.ศ. 2547 ให้ใช้รักษา wet-AMD โดยการฉีดเข้าวุ้นตา ยาชนิดนี้เป็น pegylated modified oligonucleotide มีคุณสมบัติเป็น selective anti-VEGF จะเลือกจับเฉพาะ VEGF-A₁₆₅ ที่อยู่นอกเซลล์ซึ่งเป็น major isoform ในกระบวนการ angiogenesis ของตา ยาชนิดนี้

มีราคาแพง มี plasma half life นาน 10 วัน

1.2.3) Ranibizumab (Lucentis®) เป็น anti-VEGF ที่ได้รับการรับรองต่อมาในปีพ.ศ. 2549 โดย FDA ให้ใช้ในการรักษา wet-AMD โดยการฉีดเข้าวุ้นตา เป็น nonselective anti-VEGF ยานชนิดนี้เป็น recombinant IgG₁ Kappa isotype monoclonal antibody fragment (rhu Fab V₂) มีโมเลกุลเล็ก น้ำหนักโมเลกุล 48 kDa เล็กกว่า bevacizumab ที่เป็น monoclonal antibody (rhu Mab) เช่นเดียวกัน ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุล 149 kDa 3 เท่า การที่มีโมเลกุลเล็กทำให้เวลาฉีดเข้าวุ้นตาจะมี vitreous half life เพียง 9 วัน และมี plasma half life เพียง 3 วัน ยานชนิดนี้มีราคาแพง

ปัจจุบันมีรายงานการศึกษานำยา anti-VEGF มาใช้ใน diabetic macular edema³⁰ พบว่าได้ผลดีและในราย proliferative diabetic retinopathy³¹ พบว่าได้ผลดีเช่นกัน

รายงานการศึกษาที่ใช้ยา anti-vascular endothelial growth factor ในการรักษาเบาหวานขึ้นจอตา

1. ในปีพ.ศ. 2548 Macugen Diabetic Study Group³⁰ ได้รายงานประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา pegaptanib ในการรักษา diabetic macular edema ในผู้ป่วย 172 ราย การศึกษาทำโดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม โดยมีจำนวนผู้ป่วยจากกลุ่มที่หนึ่งถึงกลุ่มที่สี่เท่ากับ 44, 44, 42 และ 42 ตามลำดับ กลุ่มที่หนึ่งถึงกลุ่มที่สามได้รับการฉีด pegaptanib เข้าวุ้นตาขนาด 0.3, 1 และ 3 มิลลิกรัมตามลำดับ ส่วนในกลุ่มที่สี่ได้รับการฉีด placebo เข้าวุ้นตา การฉีดยาเริ่มฉีดในวันที่ทำการศึกษา ต่อมาในสัปดาห์ที่ 6 และสัปดาห์ที่ 12 และในสัปดาห์ที่ 18 อาจฉีดยาเพิ่มอีก 3 ครั้ง โดยแต่ละครั้งห่างกัน 6 สัปดาห์ เช่นกัน หรือทำการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ หรือใช้ทั้งสองวิธีร่วมกัน ทำการประเมินผลในสัปดาห์ที่ 36 พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ pegaptanib ขนาด 0.3 มิลลิกรัมมีค่าเฉลี่ยของสายตาดีขึ้นอยู่ในระดับ 20/50 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ฉีด placebo อยู่ที่ระดับ 20/63 (p-value = 0.04) ผู้ป่วยสามารถอ่านตัวอักษรใน Snellen chart เพิ่มขึ้น 10 ตัวอักษร หรือมากกว่าร้อยละ 34 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ฉีด placebo อ่านเพิ่มขึ้นได้ร้อยละ 10 (p-value = 0.003) ผู้ป่วยสามารถอ่านตัวอักษรใน Snellen chart เพิ่มขึ้น 15 ตัวอักษร หรือมากกว่าร้อยละ 12 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ฉีด placebo อ่านเพิ่มขึ้นได้ร้อยละ 7 (p-value = 0.12) ความหนาของจอประสาทตาส่วน macular ลดลงเฉลี่ย 68 ไมโครเมตร ขณะที่กลุ่มที่ฉีด placebo มีความหนาของจอประสาทตาเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 4 ไมโครเมตร (p-value = 0.04) ผู้ป่วยทุกกลุ่มที่ได้รับยา pegaptanib พบว่าส่วนใหญ่มีผลข้างเคียงทางตาที่ไม่รุนแรง เช่น

ปวดตา เลือดออกที่เยื่อぶตา มีจุดลอยในวุ้นตา กระจุกตาอักเสบ และต้อกระจก อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาพบว่ามีผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในลูกตา 1 ราย แต่ไม่มีการสูญเสียสายตา ในการศึกษาไม่พบผลข้างเคียงทางระบบอื่นของร่างกาย

2. ในปี พ.ศ. 2549 Macugen Diabetic Study Group³¹ ได้รายงานผลของการใช้ยา pegaptanib ฉีดเข้าวุ้นตาต่อ retinal neovascularization ในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกับการศึกษาข้อที่ 1 จำนวน 172 ราย ในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่ามีผู้ป่วยที่มี neovascularization รวมด้วยกับ diabetic macular edema จำนวน 19 ราย แต่ได้คัดออกจากการศึกษา 3 ราย ในจำนวน 16 รายที่เหลือ พบว่ามีผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มที่ฉีด pegaptanib 13 ราย ส่วนอีก 3 ราย อยู่ในกลุ่มที่ฉีด placebo จากการประเมินผลในสัปดาห์ที่ 36 พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ฉีด pegaptanib มี neovascularization ลดลง หรือหายไปจำนวน 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 62 ส่วนในกลุ่มที่ฉีด placebo ไม่มีการลดลงของ neovascularization อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วย 3 รายใน 8 รายในกลุ่มที่ได้รับ pegaptanib ที่มี neovascularization ลดลง เกิด neovascularization ขึ้นใหม่ในสัปดาห์ที่ 52

1.3 Triamcinolone acetonide การใช้ยานชนิดนี้เป็นวิธีการใหม่ในการรักษา diabetic macular edema ในรายที่รักษาด้วย laser photocoagulation แล้วยังไม่ได้ผล วิธีการใช้ ทำโดยฉีดเข้าวุ้นตา หรือฉีด sub-tenon ยานชนิดนี้ทำให้ diabetic macular edema ลดลง การมองเห็นดีขึ้น โดยยาไปลดการสูญเสียของ blood retinal barrier ซึ่งเป็นผลมาจาก vascular endothelial growth factor และ protein kinase C

ในประเทศไทยมีการใช้ยาทุกชนิดดังที่กล่าวมาในการรักษาภาวะเบาหวานขึ้นจอตา

2. การรักษาด้วยเลเซอร์

ปัจจุบันมีการใช้อาร์กอนเลเซอร์ในการรักษาเบาหวานขึ้นจอตาจากการศึกษาของ Diabetic Retinopathy Study (DRS) พบว่าการทำ pan retinal photocoagulation ในราย proliferative diabetic retinopathy สามารถช่วยลดการสูญเสียสายตาอย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะในรายที่เสี่ยงต่อการสูญเสียสายตา (high-risk characteristic) ซึ่งมีลักษณะดังนี้ คือ มี neovascular disc ขนาดมากกว่าหนึ่งในสี่ ถึงหนึ่งในสามของพื้นที่ disc หรือในรายที่มี vitreous หรือ preretinal hemorrhage ร่วมกับมี neovascular disc ขนาดไม่ใหญ่ หรือมี neovascular นอกบริเวณ optic disc ขนาดครึ่งหนึ่งของพื้นที่ disc หรือใหญ่กว่า จากการศึกษานี้ของ ETDRS²³ (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) พบว่า การรักษาด้วยอาร์กอนเลเซอร์ร่วมกับการให้ยา aspirin ช่วยลดการสูญเสียสายตาในราย proliferative

diabetic retinopathy ระยะเริ่มแรก ในราย moderate-to-severe non-proliferative diabetic retinopathy และในราย diabetic macular edema ETDRS พบว่า การทำ focal laser coagulation ในราย macular บวม โดยเฉพาะในราย clinically significant macular edema ซึ่งมีลักษณะสำคัญดังนี้ คือ มีส่วนของ retina ที่บวมอยู่ภายในพื้นที่ 500 μm จากจุดกลางของ macular หรือมี hard exudate อยู่ภายในพื้นที่ 500 μm จากจุดกลางของ macular ร่วมกับมี retina บวม ที่อยู่ชิดกับ exudate ซึ่งอาจจะอยู่นอกต่อบริเวณ 500 μm ก็ได้ หรือมีส่วนของ retina ที่บวมขนาดพื้นที่เท่ากับ disc (500 μm) หรือมากกว่า เข้าไปอยู่ในพื้นที่ขนาดเท่ากับ disc diameter ซึ่งมี macular เป็นจุดกลาง พบว่าการยิงเลเซอร์ช่วยลดการสูญเสียสายตาดูอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ EDTRS ยังได้ทำการศึกษา พบว่าการทำ panretinal photocoagulation ไม่มีประโยชน์ในราย mild หรือ moderate non-proliferative diabetic retinopathy แต่ในรายเหล่านี้ควรได้รับการตรวจอย่างสม่ำเสมอ ถ้าเบาหวานขึ้นจอตาเป็นมากขึ้น ให้รีบทำการรักษาด้วยเลเซอร์ ซึ่งจะช่วยลดการสูญเสียสายตา และลดการทำ vitrectomy ได้ถึงร้อยละ 50

การรักษา diabetic macular edema (DME)

การรักษา DME แบบเดิมทำโดยใช้ focal laser coagulation ในกรณีที่มี focal leakage ควรใช้ green-yellow wavelength ซึ่งจะถูกระงับโดยเลือดใน microaneurysm ได้ดี ในกรณีมี diffuse leakage ให้ยิงโดยใช้ grid pattern และใช้ green-yellow wavelength โดยยิงให้มีระยะห่างระหว่าง spot ประมาณ 1 spot size พบว่าได้ผลเป็นที่น่าพอใจ แต่มีบางรายหลังรักษาด้วยเลเซอร์พบว่าไม่ดีขึ้น ในรายเหล่านี้เกิดจากมี vitreous traction ต่อบริเวณ macular ซึ่งจำเป็นต้องทำ pars plana vitrectomy ร่วมกับการทำ internal limiting membrane peeling นอกจากนี้ยังมีการรักษาแบบใหม่โดยการใช้ยา ได้แก่ triamcinolone acetonide และยา anti-VEGF

3. การรักษาโดย vitrectomy

จากการศึกษาของ Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS) พบว่า การทำ early vitrectomy ช่วยลดการสูญเสียสายตาในราย severe proliferative diabetic retinopathy การทำ pars plana vitrectomy มีจุดประสงค์เพื่อเอา vitreous gel ออก เป็นการป้องกันไม่ให้เกิดการเจริญของ fibrovascular tissue หรือเพื่อเอาเลือดในวุ้นตาออก หรือเพื่อรักษา retinal detachment โดยตัด traction membrane และเอา fibrovascular tissue ออกจากผิวจอประสาทตา นอกจากนี้อาจทำเพื่อซ่อมแซมรอยฉีกขาดของจอประสาทตา และเพื่อป้องกัน

ไม่ให้เกิด neovascularization อีกโดยการทำให้ laser endophotocoagulation การทำ vitrectomy มีข้อบ่งชี้ดังนี้

ในรายมี persistent vitreous hemorrhage ปกติจะรอให้มีการดูดซึมของเลือดก่อน แต่ถ้าภายใน 3 เดือน ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และภายใน 6 เดือนในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เลือดในวุ้นตายังไม่ absorb ให้พิจารณาทำ vitrectomy โดยภาวะนี้เป็นข้อบ่งชี้ในการทำ vitrectomy ที่พบบ่อยที่สุด

ในราย premacular subhyaloid hemorrhage ต้องรีบทำ vitrectomy เพราะถ้าไม่ทำจะเกิด fibrovascular proliferation ที่ internal limiting membrane หรือที่ posterior hyaloid face เกิด tractional macular detachment หรือ macular epiretinal membrane ตามมา

ในราย combined tractional and rhegmatogenous retinal detachment ต้องรีบทำ vitrectomy ก่อนที่ subretinal fluid จะลุกลามไปถึง macular

ในราย macular-involving หรือ macular threatening traction retinal detachment ต้องรีบทำ vitrectomy โดยด่วน

ในราย macular edema ที่มี posterior hyaloid หนาตัว และตึงตัว การทำ vitrectomy จะช่วยลดแรงดึงต่อ macular

ในประเทศไทยการรักษาภาวะเบาหวานขึ้นจอตาตั้งแต่ในอดีตจนถึงปัจจุบัน พบว่าการรักษาด้วยแสงเลเซอร์และการทำ vitrectomy สามารถรักษาภาวะเบาหวานขึ้นจอตาได้ผลเป็นที่น่าพอใจ อย่างไรก็ตามมีการนำวิธีการใหม่มาใช้ในการรักษาโดยเฉพาะการรักษาด้วยยา สำหรับยา triamcinolone acetonide ได้มีการใช้รักษา diabetic macular edema ในประเทศไทยในช่วง 5 ปีที่ผ่านมา ส่วนยา anti-VEGF มีการนำมาใช้รักษา proliferative diabetic retinopathy ในช่วง 2 ปีที่ผ่านมา ซึ่งพบว่าได้ผลดี แต่ยังมีราคาแพง และในกรณีที่เกิด neovascularization ขึ้นมาอีกต้องใช้อย่างต่อเนื่องเพื่อควบคุม neovascularization

การรักษาเบาหวานขึ้นจอตาในระยะรุนแรงทำได้ยาก ล้นเปลือกตา ใช้จ่าย สิ่งที่ดีที่สุดคือ การตรวจให้พบภาวะเบาหวานขึ้นจอตาในระยะเริ่มแรก ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานทุกราย ควรส่งให้จักษุแพทย์ตรวจเพื่อหาภาวะเบาหวานขึ้นจอตา ซึ่งทำได้ยากในทางปฏิบัติ ปัจจุบันมีการคัดกรองภาวะเบาหวานขึ้นจอตาหลายวิธี แต่ยังไม่วิธีใดที่มีประสิทธิภาพ แนวทางการคัดกรองทางหนึ่งซึ่งสะดวกคือ การให้แพทย์หรือพยาบาลที่หน่วยคอมพิวเตอร์ถ่ายภาพจอตาบริเวณเดียวโดยไม่ขยายม่านตา แล้วอ่านภาพถ่ายเองในเบื้องต้น หรือส่งภาพถ่ายให้จักษุแพทย์อ่าน ซึ่งผู้เชี่ยวชาญได้ทำการศึกษ พบว่าในการส่งภาพถ่ายให้จักษุแพทย์อ่าน วิธีนี้มีค่าความแม่นยำในการคัดกรองภาวะเบาหวานขึ้นจอตาเป็นร้อยละ

89.3 ความไว ความจำเพาะ ค่าการทำนายผลบวก และค่าการทำนายผลลบ ร้อยละ 72.6, 94.3, 79.4 และ 91.9 ตามลำดับ³² วิธีนี้สะดวกเนื่องจากผู้ป่วยสามารถรับการรักษารักษาโรคเบาหวานและรับการคัดกรองภาวะเบาหวานขึ้นจอตาพร้อมกันในการมารับการตรวจเพียงครั้งเดียวโดยไม่ต้องเสียเวลาไปพบจักษุแพทย์เอง โดยภาพถ่ายนี้สามารถส่งผ่าน telephone line จึงมีประโยชน์ในท้องที่ที่ห่างไกลไม่มีจักษุแพทย์ แพทย์ต่อมไรท่อจะส่งผู้ป่วยให้จักษุแพทย์เฉพาะกรณีถ่ายภาพผิดปกติ มีความผิดปกติของจอประสาทตา หรือไม่แน่ใจว่ามีความผิดปกติ และในกรณีที่ถ่ายภาพไม่ชัดเจนซึ่งอาจมีความผิดปกติของตา

สรุป

จากที่กล่าวมาแล้วจะเห็นว่า แนวทางการรักษาเบาหวานขึ้นจอตาเปลี่ยนแปลงไปอย่างมาก เนื่องจากมีความรู้ทางพยาธิกำเนิดและการดำเนินโรคมามากขึ้น มีการนำแนวทางการรักษาแบบใหม่มาใช้ อย่างไรก็ตามการรักษาแบบใหม่ที่น่าสนใจส่วนใหญ่สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายสูง โดยเฉพาะยาในกลุ่ม anti-VEGF ซึ่งมีราคาแพงมากและอาจต้องใช้ต่อเนื่องในผู้ป่วยบางราย นอกจากนี้ยาในกลุ่มนี้ยังอยู่ในระหว่างการศึกษา ดังนั้นสิ่งที่ดีที่สุดในการดูแลภาวะเบาหวานขึ้นจอตา คือตรวจให้พบภาวะเบาหวานขึ้นจอตาในระยะเริ่มแรก ซึ่งจะเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาน้อยกว่ารายที่เป็นเบาหวานขึ้นจอตาในระยะรุนแรงอย่างมาก

เอกสารอ้างอิง

- American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22 (Suppl 1): S20-3.
- Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998; 105: 998-1003.
- Jenchitr W, Samaiporn S, Lertmeemongkolchai P, Chongwiriyannurak T, Anujaree P, Chayaboon D, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in relation to duration of diabetes mellitus in community hospitals of Lampang. *J Med Assoc Thai* 2004; 87: 1321-6.
- Pamonvaechavorn P, Patanonta U. Prevalence and risk factor for diabetic retinopathy in Prachuabkirikan hospital. *Thai J Ophthalmology* 2004; 18: 77-85.
- Nitiapinyasakol N, Nitiapinyasakol A, Tunya C. Diabetic retinopathy screening in community hospitals. *Thai J Ophthalmology* 2004; 18: 103-10.
- Fong DS, Ferris III FI, Davis MD, Chew EY. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy: ETDRS report no.24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 137-41.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1796-806.
- Leske MC, Wu SY, Hyman L, Li X, Hennis A, Connell AM, et al. Diabetic retinopathy in a black population: the Barbados Eye Study. *Ophthalmology* 1999; 106: 1893-9.
- Varma R, Torres M, Peña F, Klein R, Azen SP: Los Angeles Latino Eye Study Group. Prevalence of diabetic retinopathy in adult latinos: the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology* 2004; 111: 1298-306.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy XIV: Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1217-28.
- Yanko L, Goldbourt U, Michaelson IC, Shapiro A, Yaari S. Prevalence and 15-year incidence of retinopathy and associated characteristics in middle-aged and elderly diabetic men. *Br J Ophthalmol* 1983; 67: 759-65.
- Nitiapinyasakol A, Nitiapinyasakol N. Risk factors of ophthalmic complication in diabetes. *Thai J Ophthalmol* 1999; 13: 23-33.
- Cruickshanks KJ, Ritter LL, Klein R, Moss SE. The association of microalbuminuria with diabetic

- retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 1993; 100: 862-7.
14. Service FJ, O'Brien PC. The relation of glycaemia to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetic control and complication trial. *Diabetologia* 2001; 44: 1215-20.
 15. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification: ETDRS report number 10. *Ophthalmology* 1991; 98 (5 Suppl): 786-806.
 16. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110: 1677-82.
 17. Javitt JC, Aiello LP, Chiang Y, Ferris FL 3rd, Canner JK, Greenfield S. Preventive eye care in people with diabetes is cost-saving to the federal government. Implications for health-care reform. *Diabetes Care* 1994; 17: 909-17.
 18. Schoenfeld ER, Greene JM, Wu SY, Leske MC. Patterns of adherence to diabetes vision care guidelines: baseline findings from the Diabetic Retinopathy Awareness Program. *Ophthalmology* 2001; 108: 563-71.
 19. Wang F, Javitt JC. Eye care for elderly Americans with diabetes mellitus: failure to meet current guidelines. *Ophthalmology* 1996; 103: 1744-50.
 20. Kinyoun J, Barton F, Fisher M, Hubbard L, Aiello L, Ferris F 3rd. Detection of diabetic macular edema: ophthalmoscopy versus photography—Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 5. *Ophthalmology* 1989; 96: 746-51.
 21. Lee VS, Kingsley RM, Lee ET, Lu M, Russell D, Asal NR, et al. The diagnosis of diabetic retinopathy: ophthalmoscopy versus fundus photography. *Ophthalmology* 1993; 100: 1504-12.
 22. Lin DY, Blumenkranz MS, Brothers RJ, Grosvenor DM. The sensitivity and specificity of single-field nonmydriatic monochromatic digital fundus photography with remote image interpretation for diabetic retinopathy screening: a comparison with ophthalmology and standardized mydriatic color photography. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 204-13.
 23. Ruamviboonsuk P, Wongcumchang N, Surawongsin P, Panyawatananukul E, Tiensuwan M. Screening for diabetic retinopathy in rural area using single-field, digital fundus images. *J Med Assoc Thai* 2005; 88: 176-80.
 24. Browning DJ, McOwen MD, Bowen RM Jr, O'Marah TL. Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2004; 111: 712-5.
 25. Klein R, Klein BE, Neider MW, Hubbard LD, Meuer SM, Brothers RJ. Diabetic retinopathy as detected using ophthalmoscopy, a nonmydriatic camera and a standard fundus camera. *Ophthalmology* 1985; 92: 485-91.
 26. Marcus DM, Brooks SE, Ulrich LD, Bassi FH, Laird M, Johnson M, et al. Telemedicine diagnosis of eye disorders by direct ophthalmoscopy: a pilot study. *Ophthalmology* 1998; 105: 1907-14.
 27. Lim JJ, Labree L, Nichols T, Cardenas I. A comparison of digital nonmydriatic fundus imaging with standard 35-millimeter slides for diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2000; 107: 866-70.
 28. Bursell SE, Cavallerano JD, Cavallerano AA, Clermont AC, Birkmire-Peters D, Aiello LP, et al. Stereo nonmydriatic digital-video color retinal imaging compared with Early Treatment Diabetic Retinopathy Study seven standard field 35-mm stereo color photos for determining level of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2001; 108: 572-85.
 29. American Diabetes Association. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1999; 22 (suppl 1): s70-3.
 30. Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M, Aiello

- LP, Bressler NM, D'Amico DJ, et al. Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005; 112: 1747-57.
31. Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM, Cunningham ET Jr, Davis MD, Goldbaum M, et al; Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology* 2006; 113: 23-8.
32. อภิชาติ สวนศิลป์พงศ์, เพชร รอดอารีย์. การเปรียบเทียบการใช้ภาพถ่ายจอตาบริเวณเดียวโดยไม่ขยายม่านตากับการตรวจมาตรฐานในการคัดกรองเบาหวานขึ้นจอตา. *วชิรเวชสาร* 2551; 52: 83-91.