

HIỆU QUẢ CỦA TIÊM NỘI NHÃN BEVACIZUMAB ĐIỀU TRỊ THOÁI HÓA HOÀNG ĐIỂM TUỔI GIÀ THỂ TÂN MẠCH

ĐẶNG TRẦN ĐẠT, ĐỖ NHƯ HƠN

Bệnh viện Mắt Trung ương

Mục tiêu của nghiên cứu là đánh giá hiệu quả và độ an toàn của tiêm nội nhãn Bevacizumab điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch (AMD) tại Khoa Đáy mắt màng bồ đào - Bệnh viện Mắt Trung ương trong thời gian tháng 1.2012-9.2014. Phương pháp nghiên cứu được áp dụng là nghiên cứu can thiệp lâm sàng tiến cứu trên 100 mắt chẩn đoán AMD được điều trị tiêm nội nhãn Bevacizumab liều 1,25 mg/0,05 ml theo liệu trình tiêm tùy biến (PRN). Các bệnh nhân được theo dõi đánh giá thị lực, khám đáy mắt có giãn đồng tử, đo độ dày võng mạc trung tâm (CRT) trên chụp cắt lớp võng mạc (OCT) và chụp mạch kí huỳnh quang tại thời điểm trước điều trị và ở các lần theo dõi. Chỉ định tiêm tiếp dựa trên các dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng. Dữ liệu được phân tích ở thời điểm trước điều trị, 6 tháng, 12 tháng và lần khám sau cùng. Về mặt giải phẫu, kết quả cho thấy: CRT tại thời điểm 6 tháng là $264,83 \pm 125,35$, 12 tháng là $252,37 \pm 128$ và thời điểm theo dõi sau cùng là $249,53 \pm 126,24$ μm khác biệt có ý nghĩa thống kê so với CRT trước điều trị. Về mặt thị lực, kết quả cho thấy: thị lực trung bình tại thời điểm 6 tháng là $0,994 \pm 0,49$, 12 tháng là $0,98 \pm 0,49$ và lần khám cuối cùng là $0,97 \pm 0,48$ LogMar khác biệt có ý nghĩa thống kê so với thị lực trung bình trước can thiệp. Số mũi tiêm trung bình là $3,92 \pm 2,22$ mũi. Qua nghiên cứu có thể rút ra kết luận, việc sử dụng Bevacizumab tiêm nội nhãn điều trị AMD tân mạch theo liệu trình tùy biến cho thấy hiệu quả cải thiện cả về mặt giải phẫu và chức năng trong thời gian theo dõi.

Từ khóa: thoái hóa hoàng điểm tuổi già, Bevacizumab, tân mạch hắc mạc, ức chế VEGF.

Đặt vấn đề

Thoái hoá hoàng điểm tuổi già (aged-related macular degeneration - AMD) là nguyên nhân gây mù hàng đầu đối với người trên 50 tuổi ở các nước phát triển và là nguyên nhân gây mù quan trọng ở các nước đang phát triển. Theo các nghiên cứu mới đây tại các nước châu Á, đặc biệt là các nước Đông Nam Á, tỷ lệ mắc bệnh AMD là gần tương đương như ở người da trắng [7]. Tại Việt Nam, cùng với việc tuổi thọ trung bình tăng đáng kể, tình hình các bệnh liên quan đến tuổi già (trong đó có bệnh AMD) có xu hướng ngày càng tăng mạnh. Bệnh AMD có 2 thể chính: thể khô và thể tân mạch. Thể tân mạch là thể gây mù chủ yếu do sự phát triển của các tân mạch hắc mạc bất thường gây thoát dịch và máu phá huỷ cấu trúc vùng võng mạc trung tâm. Tuy nhiên, các biện pháp điều trị trước đây đều rất khó khăn và chủ yếu là để bảo tồn thị lực. Gần đây, với việc phát hiện ra vai trò quan trọng

của yếu tố tăng sinh tế bào nội mạc A (VEGF-A) trong quá trình gọi mạch và hình thành tân mạch đã mở ra một hướng điều trị hoàn toàn mới tác động chọn lọc trực tiếp đến nguyên nhân gây bệnh. Đó là sử dụng các thuốc ức chế VEGF để điều trị bệnh. Trên lâm sàng, chế phẩm thể hệ đầu Pegaptanib (Macugen) ức chế isoform 165 của VEGF-A đã ổn định được thị lực của các mắt được điều trị [5]. Các chế phẩm tiếp theo như Bevacizumab (Avastin) có khả năng ức chế mọi isoform của VEGF-A đã cho những kết quả điều trị cải thiện thị lực rõ rệt sau điều trị, không có các tác dụng phụ nghiêm trọng và giá thành điều trị cũng khá rẻ. Ranibizumab (Lucentis) là một kháng thể cắt đoạn từ Bevacizumab và ức chế mọi isoform VEGF-A cũng cho thấy hiệu quả điều trị tích cực trong các nghiên cứu khác nhau và đã được Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm của Hoa Kỳ (FDA) chấp nhận dùng cho điều trị mắt từ tháng 6.2006 [9]. Tuy nhiên giá thành điều trị ranibizumab khá đắt.

THE EFFECTIVENESS OF
INTRAVITREAL INJECTION OF
BEVACIZUMAB IN NEOVASCULAR
AGE-RELATED MACULAR
DEGENERATION

Summary

The research objective is to assess the effectiveness and safety of intravitreal injection of Bevacizumab in neovascular age-related macular degeneration (AMD) at the Vietnam National Institute of Ophthalmology (VNIO) during the period from 2012-2014. The research was conducted by the method of a prospective study on 100 eyes with AMD treated by intravitreal injection of Bevacizumab at 1.25 mg/0.05 ml based on pro-nata regimen (PRN). Patients were monitored for visual acuity (VA), fundus examination, measuring central retinal thickness on Optical Coherence Tomography (OCT) and fluorescence angiography at baseline and the follow-up visits. Re-injection indication was based on clinical and paraclinical signs. Data was analyzed at the baseline, 6 months, 12 months and the last visit. Anatomical outcome showed that central retinal thickness (CRT) was $264.83 \pm 125.35 \mu\text{m}$, $252.37 \pm 128 \mu\text{m}$ and $249.3 \pm 126.24 \mu\text{m}$ at the 6, 12 months and the last visit respectively. There was a statistically significant difference compared with central retinal thickness at baseline. In term of functional outcome, the mean VA (LogMar) was 0.994 ± 0.49 , 0.98 ± 0.49 , and 0.97 ± 0.48 at 6, 12 months and the last visit respectively; the difference was statistically significant compared with the mean VA at the baseline. The average number of injections was 3.92 ± 2.22 . In conclusion, the intravitreal injection of Bevacizumab for treatment of neovascular AMD based on PRN improved both anatomical and functional outcome during the follow-up time.

Keywords: age-related macular degeneration, Bevacizumab, neovascular, anti-VEGF.

Tại Việt Nam, cho đến nay vẫn chưa có một nghiên cứu nào về hướng điều trị mới này, vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài: “Nghiên cứu hiệu quả sử dụng Bevacizumab tiêm nội nhãn điều trị thoái hoá hoàng điểm tuổi già thể tân mạch” với hai mục tiêu: 1. Đánh giá hiệu quả của Bevacizumab tiêm nội nhãn với thoái hoá hoàng điểm tuổi già thể tân mạch về giải phẫu và chức năng; 2. Đánh giá tính an toàn của Bevacizumab tiêm nội nhãn với thoái hoá hoàng điểm tuổi già thể tân mạch.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: nghiên cứu được tiến hành trên nhóm bệnh nhân thoái hoá hoàng điểm tuổi già thể tân mạch tại Bệnh viện Mắt Trung ương trong thời gian từ tháng 1.2012 đến 9.2014 với các tiêu chuẩn sau:

- Tiêu chuẩn lựa chọn: bệnh nhân từ 50 tuổi trở lên, chẩn đoán AMD thể tân mạch hoạt tính (có dò huỳnh quang trên chụp mạch và có dịch dưới/trong võng mạc trên OCT). Tân mạch/tổn thương do tân mạch phải bao trùm vùng hố hoàng điểm. Các môi trường phải trong và đồng tử giãn đủ để chụp đáy mắt tốt.

- Tiêu chuẩn loại trừ: mắt độc nhất, bệnh nhân đã được điều trị bằng các phương pháp khác. Xơ hoặc teo võng mạc, rách biểu mô sắc tố vùng hoàng điểm. Tiền sử mổ bong võng mạc, lỗ hoàng điểm, cắt dịch kính. Cận thị ở mắt nghiên cứu ≥ 6 đi-ốp.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: thử nghiệm lâm sàng không đối chứng.

Cỡ mẫu được tính theo công thức:

$$n = \frac{Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 PQ}{d^2}$$

$Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$ là giá trị tối hạn của phân bố chuẩn tương ứng với mức ý nghĩa 2 phía của sai lầm α đã ấn định = 0,05 $\Rightarrow Z_{1-\frac{\alpha}{2}} = 1,96$.

$d = 20\%$ là độ chính xác tuyệt đối tương ứng với sai số chuẩn của ước lượng.

$P = 80\%$ là tỷ lệ khỏi bệnh ước tính của phương pháp điều trị. Tỷ lệ này dựa trên kết quả nghiên cứu của Bashshur 2008

$Q = 1 - P = 20\%$ là tỷ lệ thất bại ước tính

Thay vào công thức cỡ mẫu tính được $n = 100$.

Phương tiện nghiên cứu: bảng thị lực LogMar ETDRS 4 m; bộ đo nhãn áp kế Malakov; đèn khe sinh hiển vi, kính soi đáy mắt Volk NC, kính soi đáy mắt đảo ngược Keeler; máy chụp mạch kí huỳnh quang kỹ thuật số Carl Zeiss; máy OCT Circus.

Tiến hành nghiên cứu: Hỏi bệnh: lấy các thông tin hành chính; xác định các triệu chứng chủ quan, thời gian xuất hiện và mức độ diễn biến. Khám lâm sàng: bệnh nhân được đo thị lực quy đổi theo bảng LogMar, đo nhãn áp bằng nhãn áp kế Maclakov;

khám bán phần trước, soi đáy mắt với đồng tử giãn để đánh giá các tổn thương AMD. Khám nghiệm cận lâm sàng: tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được chụp ảnh màu đáy mắt và chụp mạch kí huỳnh quang, chụp OCT đo độ dày võng mạc trước điều trị. Điều trị: các bệnh nhân được điều trị tiêm nội nhãn Bevacizumab 1,25mg/0,05ml với quy trình tiêm chuẩn. Theo dõi và đánh giá: sau khi tiêm, bệnh nhân sẽ được tái khám định kỳ đo thị lực, chụp OCT và chụp mạch kí huỳnh quang để theo dõi và đánh giá điều trị về chức năng thị lực và giải phẫu. Các tiêu chí để chỉ định tiêm bổ sung khi: thị lực giảm đi ít nhất trong 2 lần khám liên tiếp kèm với dò dịch trên chụp mạch huỳnh quang hay trên OCT; chiều dày võng mạc trung tâm tăng trên 100 µm; xuất hiện các xuất huyết vùng hoàng điểm mới.

Xử lý số liệu: số liệu được xử lý và phân tích bằng phần mềm SPSS 15.0.

Đạo đức nghiên cứu: nghiên cứu tuân thủ các quy tắc đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Bộ Y tế và được Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Mắt Trung ương thông qua.

Kết quả nghiên cứu

Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu:

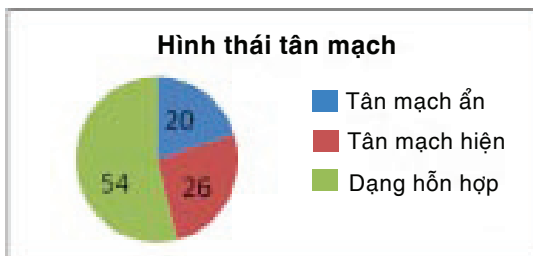
- Các bệnh nhân có độ tuổi trung bình là 66,54±9,12 tuổi (50-87 tuổi). Trong đó, phân bố nhóm tuổi như sau: nhóm 50-60 tuổi: 29 bệnh nhân, nhóm 61-70 tuổi: 35 bệnh nhân, nhóm trên 70 tuổi: 36 bệnh nhân.

- Phân bố theo giới của nhóm nghiên cứu: nam là 68 (68%)/32 nữ (32%).

- Thị lực trung bình trước điều trị là 1,29±0,48 LogMar.

- Độ dày võng mạc trung tâm trung bình trước điều trị 350,40±111,18 µm.

- Nhóm bệnh nhân có tất cả các hình thái tân mạch với phân bố như sau:



Biểu đồ 1: phân phối bệnh nhân theo hình thái tân mạch

Chúng tôi gặp tân mạch ẩn ở 20 mắt (20%), tân mạch nhìn thấy (tân mạch hiện) ở 26 mắt (26%) và nhiều nhất là dạng hỗn hợp 54 mắt (54%).

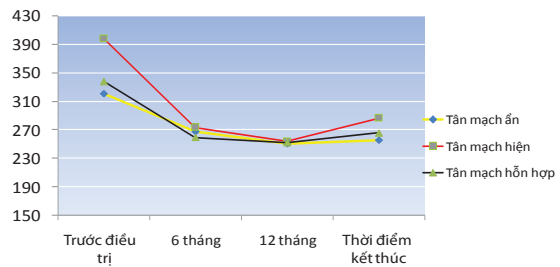
Kết quả sau điều trị

Kết quả giải phẫu: thay đổi độ dày võng mạc trung tâm trung bình của cả nhóm theo thời gian như bảng 1. Độ dày trung bình giảm rõ rệt sau điều trị ở các thời điểm nghiên cứu sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 1: giá trị độ dày võng mạc trung tâm trung bình tại các thời điểm so với độ dày võng mạc trung tâm trước điều trị

Thời điểm	Giá trị trung bình	P
Trước điều trị	350,4±111,18	
6 tháng	264,83±135,24	< 0,0001
12 tháng	252,37±128,04	< 0,0001
Thời điểm theo dõi cuối	269,33±117,43	< 0,0001

Kết quả thay đổi độ dày võng mạc theo hình thái tân mạch như biểu đồ 2. Kết quả cho thấy, có sự cải thiện độ dày võng mạc trung tâm trung bình so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê ở mọi thời điểm nghiên cứu, trên mọi hình thái tân mạch.



Biểu đồ 2: thay đổi độ dày võng mạc theo hình thái tân mạch

Kết quả thị lực trung bình của cả nhóm tại các thời điểm: kết quả thị lực tại các thời điểm so với thị lực trước điều trị thể hiện ở bảng 2.

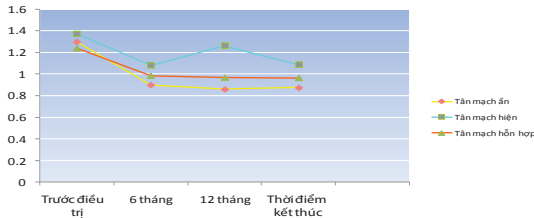
Bảng 2: kết quả thị lực tại các thời điểm so với thị lực trước điều trị

Thời điểm	Giá trị thị lực trung bình	P
Trước điều trị	1,286±0,483	
6 tháng	0,993±0,489	< 0,0001
12 tháng	0,979±0,497	< 0,0001
Thời điểm theo dõi cuối	0,979±0,485	< 0,0001

Thị lực trung bình của cả nhóm sau điều trị có cải thiện và được duy trì ổn định trong suốt thời gian theo dõi. Thị lực của các bệnh nhân có sự cải thiện có ý nghĩa thống kê rõ rệt ở các thời điểm theo dõi so với trước điều trị. Có 83 bệnh nhân (83%) thị lực ổn định hay cải thiện so với trước điều trị, trong đó có 66 bệnh nhân (66%) có tăng thị lực.

Thay đổi thị lực trên các hình thái tân mạch được biểu thị trên biểu đồ 3. Sự thay đổi thị lực trung bình có sự cải

thiện có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị trên cả 3 hình thái tân mạch.



Biểu đồ 3: sự thay đổi thị lực trên các hình thái tân mạch

Biến chứng

Trong thời gian theo dõi, các bệnh nhân được tiêm với số mũi tiêm trung bình cho cả nhóm bệnh nhân là $3,97 \pm 2,22$ mũi. Các tai biến lúc tiêm thể hiện ở bảng 3.

Bảng 3: tai biến lúc tiêm

Tai biến	Số tai biến gặp trong 397 lần tiêm	Tỷ lệ
Xuất huyết kết mạc	34	8,56%
Trào ngược thuốc	16	4,03%

Chủ yếu gặp trong 397 lần tiêm là xuất huyết kết mạc, trào ngược thuốc qua nơi tiêm, các tai biến nói chung nhẹ, tự khỏi, không cần điều trị bổ sung.

Các biến chứng sau tiêm thể hiện ở bảng 4. Biến chứng gặp nhiều nhất là viêm giác mạc 6%, đục thể thủy tinh 4% và 1% là viêm màng bồ đào. Các biến chứng khác không gặp.

Bảng 4: biến chứng sau tiêm

Các loại biến chứng	Số ca	Tỷ lệ %
Viêm giác mạc chấm nông	6	6%
Viêm màng bồ đào	1	1%
Đục thể thủy tinh	4	4,71%

Bàn luận

Nhóm 100 bệnh nhân có độ tuổi trải đồng đều từ 50-87 với số lượng bệnh nhân gần tương đương giữa các nhóm tuổi 50-60 tuổi, 61-70 tuổi và trên 70 tuổi. Các bệnh nhân có đủ các hình thái tân mạch từ hiện, ẩn đến hỗn hợp. Tại Việt Nam, do nhận thức của người dân về bệnh còn chưa cao, các phương tiện điều kiện và nhân lực để chẩn đoán sớm bệnh AMD ở các tuyến còn chưa đủ nên bệnh nhân thường được chẩn đoán muộn. Mặt khác, AMD tân mạch là một bệnh gây tổn thương nặng nề vùng hoàng điểm làm giảm thị lực trung tâm trầm trọng nên bệnh nhân thường chỉ được điều trị khi bệnh khá nặng. Điều này cũng hoàn

toàn phù hợp với nhóm bệnh nhân của chúng tôi với thị lực trước điều trị thấp $1,29 \pm 0,48$ LogMar. Quá trình giảm thị lực này là do các tân mạch vùng hoàng điểm gây phá hủy cấu trúc giải phẫu hoàng điểm nặng nề, gây phù nề thoát dịch tại vùng võng mạc trung tâm. Điều này thể hiện rõ trên độ dày võng mạc trung tâm trung bình là $350,40 \pm 111,18 \mu\text{m}$.

Kết quả điều trị cho thấy: về kết quả giải phẫu: độ dày võng mạc trung tâm giảm rõ rệt có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị tại tất cả các thời điểm nghiên cứu. Điều này cho thấy việc tiêm nội nhãn Bevacizumab đã ức chế quá trình phát triển của tân mạch hoàng điểm - nguyên nhân gây bệnh - làm giảm phù nề, giảm thoát dịch và do đó tạo điều kiện giảm phù hoàng điểm cũng như tái lập lại chức năng của các tế bào thụ thể cảm quang. Các nghiên cứu trước đây cho rằng, Bevacizumab với cấu trúc phân tử lượng lớn của một kháng thể toàn phần thì khó thấm qua lớp màng ngăn trong ở thời điểm 1 h sau tiêm vào mắt khi Rhesus khỏe mạnh [1]. Tuy nhiên, những nghiên cứu gần đây cho thấy, Bevacizumab có thể đi qua lớp tế bào thần kinh, lớp tế bào Muller và các cấu trúc tế bào khác trong 1-7 ngày sau tiêm [10]. Do vậy, có thể tin tưởng rằng trên mắt người già bị AMD thể tân mạch với những cấu trúc tế bào bị thay đổi và tổn thương của các hàng rào máu võng mạc sẽ dễ dàng tạo điều kiện cho các phân tử trong dịch kính thâm nhập vào lớp biểu mô sắc tố. Mặt khác, với độ dày của lớp màng ngăn trong ở vùng hoàng điểm chỉ 10-20 μm so với độ dày 400 μm ở các vùng còn lại của võng mạc nên hoàn toàn hợp lý khi có thể cho rằng khả năng thấm vào vùng hoàng điểm của thuốc cao hơn so với các vùng xung quanh [1]. Bevacizumab cũng được vận chuyển qua lớp biểu mô sắc tố, hắc mạc và phần ngoài của lớp thụ thể cảm quang [6]. Những kết quả đó đã làm sáng tỏ được tác động rõ ràng khi tiêm nội nhãn Bevacizumab trong nghiên cứu. Kết quả của nghiên cứu này cũng hoàn toàn phù hợp với các kết quả thu được của các tác giả khác trên thế giới [3, 4].

Về cải thiện thị lực: sau khi điều trị với $3,97 \pm 2,22$ mũi tiêm, thị lực trung bình của cả nhóm là $0,93 \pm 0,49$ LogMar. Sự cải thiện này có ý nghĩa thống kê rõ ràng so với trước điều trị đã cho thấy tác dụng của phương pháp can thiệp. Có 83% bệnh nhân đã ổn định hay tăng được thị lực, trong đó 66% bệnh nhân có tăng về mặt thị lực. Kết quả này cũng khá tương đồng với các tác giả trên thế giới [3, 4].

Kết quả cải thiện cả về giải phẫu và thị lực cho thấy, việc tiêm nội nhãn Bevacizumab có thể được coi là phương pháp điều trị đầu tay cho những bệnh nhân bị AMD thể tân mạch. Phương pháp tiêm nội nhãn các thuốc ức chế VEGF đang dần trở thành phương pháp được ưu tiên điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch. Bevacizumab, một kháng thể toàn phần có khả năng ức

chế mọi đồng phân của VEGF cũng cho thấy có cải thiện về mặt thị lực và chức năng trên lâm sàng cho các bệnh nhân AMD thể tân mạch [2, 8].

Các tai biến mà chúng tôi thường gặp là những tai biến nhẹ như xuất huyết kết mạc (8,56%) và trào ngược thuốc (4,03%). Các tai biến này không cần điều trị bổ sung và không ảnh hưởng đến quá trình điều trị. Các bệnh nhân trong quá trình trước điều trị đã được giải thích về các tai biến có thể xảy ra nên thường không quá khó chịu. Các biến chứng gặp trong nghiên cứu này là viêm giác mạc chấm nông (6%), đục thể thủy tinh (4,71%) và 1 ca viêm màng bồ đào trước. Các biến chứng này thường nhẹ, có thể kiểm soát dễ dàng bằng thuốc tra. Các biến chứng nặng khác như xuất huyết dịch kính, bong và rách võng mạc hay viêm mủ nội nhãn, chúng tôi đều không gặp trong nghiên cứu. Điều này cũng phù hợp với nhận xét của Jan Schutsen và cộng sự khi tổng kết 3 thử nghiệm lâm sàng lớn và 23 nghiên cứu về sử dụng Bevacizumab đều nhận thấy tỷ lệ các biến chứng là thấp. Theo Todd thì tỷ lệ viêm nội nhãn là 1-8 phần nghìn. Một trong những trở ngại lớn trong quá trình điều trị AMD thể tân mạch bằng tiêm các thuốc ức chế VEGF là việc phải tiêm nhiều lần thuốc này. Thủ thuật này tuy an toàn nhưng việc lặp lại nhiều lần sẽ làm tăng nguy cơ các tai biến và gây khó chịu cho bệnh nhân. Liệu trình điều trị tùy biến theo cá thể (PRN) được sử dụng trong nghiên cứu này giúp làm giảm số lần tiêm, từ đó làm giảm nguy cơ các tai biến và bệnh nhân cảm thấy dễ chịu hơn. Số mũi tiêm trung bình của chúng tôi trong nghiên cứu là $3,97 \pm 2,22$ mũi, tương đồng với các nghiên cứu sử dụng liệu trình điều trị PRN trên thế giới như của Barshur là 3,4 mũi hay nghiên cứu PACORES là 3,8 mũi [2, 11]. Liệu trình tiêm tùy biến này không chỉ giảm số mũi tiêm cho bệnh nhân mà còn duy trì nồng độ VEGF ở mức sinh lý cần thiết. Bởi việc ức chế liên tục VEGF khi sử dụng liệu trình tiêm hàng tháng đi kèm với những tác dụng phụ lâu dài. VEGF cần thiết cho quá trình duy trì cấu trúc sinh lý mạch bình thường và nghiên cứu gần đây đã cho thấy có giảm các cửa sổ mao mạch hắc mạc sau điều trị ức chế VEGF. Do vậy, việc sử dụng liệu trình tiêm lại tùy biến dựa trên mức độ hoạt tính của bệnh để đảm bảo kiểm soát tốt nhất mà sử dụng ít lần tiêm nhất có thể là điều mà chúng ta cần hướng đến.

Kết luận

Nghiên cứu điều trị tiêm nội nhãn Avastin (Bevacizumab) 1,25 mg/0,05 ml trên nhóm 100 bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch. Số mũi tiêm trung bình là $3,97 \pm 2,22$ mũi. Kết quả giải phẫu: có sự giảm rõ rệt độ dày võng mạc vùng hoàng điểm, trước điều trị là $350,4 \pm 111,18$; tại thời điểm 6 tháng là $264,83 \pm 125,35$, 12 tháng là $252,37 \pm 128$ và thời điểm theo dõi sau cùng là $249,53 \pm 126,24$ μm . Kết quả thị lực: thị lực trung bình tại

thời điểm 6 tháng là $0,994 \pm 0,49$, 12 tháng là $0,98 \pm 0,49$ và lần khám cuối cùng là $0,97 \pm 0,48$ LogMar. Phương pháp tiêm nội nhãn Bevacizumab điều trị AMD thể tân mạch với liệu trình tiêm tùy biến có hiệu quả trên cả mặt giải phẫu và chức năng với tất cả các hình thái tân mạch ở bệnh nhân Việt Nam với tỷ lệ cải thiện và ổn định thị lực trên 83% số bệnh nhân trong thời gian theo dõi. Phương pháp khá an toàn với tỷ lệ tai biến và biến chứng thấp

Tài liệu tham khảo

- [1] Algvere P.V., Steen B., Seregard S., Kvanta A. (2008), "A prospective study on intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration of different durations". *Acta Ophthalmol.* 86(5): p. 482-9.
- [2] Bashshur Z.F., Haddad Z.A., Schakal A., Jaafar R.F., Saab M., Nouredin B.N. (2008), "Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a one-year prospective study". *Am J Ophthalmol.* 145(2): p. 249-256.
- [3] Ehrlich R., Weinberger D., Priel E., Axer-Siegel R. (2008), "Outcome of bevacizumab (Avastin) injection in patients with age-related macular degeneration and low visual acuity". *Retina.* 28(9): p. 1302-7.
- [4] El Matri L., Bouraoui R., Chebil A., Kort F., Bouladi M., Limaïem R., Landoulsi H. "Bevacizumab injection in patients with age-related macular degeneration associated with poor initial visual acuity". *J Ophthalmol.* 2012: p. 861384.
- [5] Gragoudas E.S., Adamis A.P., Cunningham E.T., Jr., Feinsod M., Guyer D.R. (2004), "Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration". *N Engl J Med.* 351(27): p. 2805-16.
- [6] Heiduschka P., Fietz H., Hofmeister S., Schultheiss S., Mack A.F., Peters S., Ziemssen F., Niggemann B., Julien S., Bartz-Schmidt K.U., Schraermeyer U. (2007), "Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey". *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 48(6): p. 2814-23.
- [7] Kawasaki R., Wang J.J., Aung T., Tan D.T., Mitchell P., Sandar M., Saw S.M., Wong T.Y. (2008), "Prevalence of age-related macular degeneration in a Malay population: the Singapore Malay Eye Study". *Ophthalmology.* 115(10): p. 1735-41.
- [8] Mekjavic P.J., Kraut A., Urbancic M., Lenassi E., Hawlina M., "Efficacy of 12-month treatment of neovascular age-related macular degeneration with intravitreal bevacizumab based on individually determined injection strategies after three consecutive monthly injections". *Acta Ophthalmol.* 89(7): p. 647-53.
- [9] Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S., Boyer D.S., Kaiser P.K., Chung C.Y., Kim R.Y. (2006), "Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration". *N Engl J Med.* 355(14): p. 1419-31.
- [10] Shahar J., Avery R.L., Heilweil G., Barak A., Zemel E., Lewis G.P., Johnson P.T., Fisher S.K., Perlman I., Loewenstein A. (2006), "Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin)". *Retina.* 26(3): p. 262-9.
- [11] Wu L., Arevalo J.F., Maia M., Berrocal M.H., Sanchez J., Evans T. (2009), "Comparing outcomes in patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration treated with two different doses of primary intravitreal bevacizumab: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) at the 12-month follow-up". *Jpn J Ophthalmol.* 53(2): p. 125-30.