

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



ĐẶNG TRẦN ĐẠT

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ SỬ DỤNG BEVACIZUMAB
TIÊM NỘI NHÃN ĐIỀU TRỊ BỆNH THOÁI HÓA
HOÀNG ĐIỆM TUỔI GIÀ THỂ TÂN MẠCH**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2017

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

ĐẶNG TRẦN ĐẠT

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ SỬ DỤNG BEVACIZUMAB
TIÊM NỘI NHÃN ĐIỀU TRỊ BỆNH THOÁI HÓA
HOÀNG ĐIỂM TUỔI GIÀ THỂ TÂN MẠCH**

Chuyên ngành : Nhãn khoa

Mã số : 62720157

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. Đỗ Như Hân

HÀ NỘI - 2017

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Đặng Trần Đạt, nghiên cứu sinh khóa 30 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhân khoa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của GS.TS. Đỗ Như Hơn.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 10 tháng 09 năm 2016

Người viết cam đoan

Đặng Trần Đạt

CÁC CHỮ VIẾT TẮT TRONG LUẬN ÁN

Aged-related macular degeneration (AMD)	: Thoái hóa hoàng điểm tuổi già
Vascular endothelial grow factor (VEGF-A)	: Yếu tố tăng sinh tế bào nội mạc A
Food and drug administration (FDA)	: Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa kỳ
Optical coherence tomography (OCT)	: Chụp cắt kết quang học
XH	: Xuất huyết
VM	: Vỡ màng
BMST	: Biểu mô sắc tố
Indocyanine green (ICG)	: Thuốc chụp xanh indocyanin
Messenger adeno ribonucleotide (mARN)	: ARN thông tin
Low density lipid (LDL)	: Lipid phân tử lượng thấp
Transpupil themotherapy (TTT)	: Phương pháp điều trị nhiệt xuyên đồng tử
Photodynamic therapy (PDT)	: Phương pháp điều trị quang động
Early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS)	: Nghiên cứu điều trị sớm bệnh võng mạc đái tháo đường
Pro-nata (PRN)	: Tùy biến theo nhu cầu
Loading dose (LD)	: Tiêm liều nạp và tùy biến
Body mass index (BMI)	: Chỉ số cơ thể
TDVM	: Thanh dịch võng mạc
Pigment epithelium-derived factor (PEDF)	: Yếu tố nguồn gốc từ biểu mô sắc tố

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	4
1.1. Bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già và các thể lâm sàng	4
1.1.1. Thể khô	4
1.1.2. Thể ướt hay còn gọi thể tân mạch.....	5
1.2. Cơ chế bệnh sinh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch và vai trò của VEGF.....	14
1.2.1. Cơ chế sinh tân mạch trong thoái hóa hoàng điểm tuổi già	14
1.2.2. Vai trò của VEGF trong bệnh sinh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch.....	15
1.3. Các phương pháp điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch ..	19
1.3.1. Điều trị bằng quang đông.....	19
1.3.2. Phương pháp điều trị nhiệt xuyên đồng tử.....	19
1.3.3. Phương pháp điều trị quang động.....	19
1.3.4. Phẫu thuật điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già	20
1.3.5. Tiêm nội nhãn corticosteroid	20
1.3.6. Tiêm nội nhãn các thuốc ức chế VEGF	20
1.4. Bevacizumab và ứng dụng trên lâm sàng	21
1.4.1. Nghiên cứu trên thực nghiệm	21
1.4.2. Nghiên cứu lâm sàng	24
1.4.3. Một số nghiên cứu điển hình về hiệu quả điều trị bevacizumab	26
1.4.4. Tác dụng không mong muốn	30
1.4.5. Vai trò điều trị của bevacizumab trong bệnh lý thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch.....	33

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 35

2.1. Đối tượng nghiên cứu	35
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn.....	35
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	35
2.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán tân mạch.....	36
2.1.4. Chia nhóm bệnh nhân nghiên cứu	36
2.1.5. Địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	37
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	37
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	37
2.2.2. Cỡ mẫu và chọn mẫu	37
2.2.3. Phương tiện nghiên cứu	38
2.2.4. Quy trình tiến hành nghiên cứu	39
2.2.5. Biến số/chỉ số chính của nghiên cứu	43
2.2.6. Xử lý dữ liệu và phân tích số liệu.....	51
2.2.7. Đạo đức nghiên cứu	52

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ..... 53

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu.....	53
3.2. Hình thái lâm sàng của bệnh nhân trong nghiên cứu.....	57
3.2.1. Triệu chứng cơ năng	57
3.2.2. Dấu hiệu thực thể.....	58
3.2.3. Kết quả về xuất huyết võng mạc và kích thước tổn thương của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	59
3.2.4. Tình trạng thể thủy tinh của nhóm bệnh nhân nghiên cứu	60
3.2.5. Tổn thương trên chụp mạch huỳnh quang của nhóm bệnh nhân nghiên cứu	61
3.2.6. Phân bố hình thái tân mạch trong nhóm nghiên cứu:	62

3.2.7. Thị lực trước khi điều trị.....	63
3.2.8. Độ dày võng mạc trung bình trước điều trị của nhóm bệnh nhân nghiên cứu	63
3.3. Kết quả điều trị.....	64
3.3.1. Kết quả về mặt giải phẫu của toàn thể nhóm nghiên cứu.....	64
3.3.2. Kết quả về thị lực của toàn thể nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	65
3.3.3. Tai biến, biến chứng của phương pháp.....	68
3.4. Một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị	69
3.4.1. Yếu tố ảnh hưởng về giải phẫu	69
3.4.2. Yếu tố ảnh hưởng đến sự thay đổi thị lực.....	77
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	85
4.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu trước điều trị	86
4.1.1. Đặc điểm về tuổi	86
4.1.2. Đặc điểm về giới	88
4.1.3. Đặc điểm về nghề nghiệp.....	88
4.1.4. Đặc điểm về chỉ số khối cơ thể.....	88
4.1.5. Đặc điểm về tiền sử.....	89
4.2. Đặc điểm hình thái lâm sàng.....	91
4.2.1. Đặc điểm về triệu chứng cơ năng	91
4.2.2. Dấu hiệu thực thể	91
4.2.3. Dấu hiệu trên chụp mạch huỳnh quang	93
4.3. Hiệu quả điều trị.....	94
4.3.1. Kết quả giải phẫu	95
4.3.2. Kết quả chức năng.....	97
4.2.3. Tai biến và biến chứng của phương pháp.....	98

4.4. Một số yếu tố liên quan đến hiệu quả điều trị.....	99
4.4.1. Yếu tố liên quan đến kết quả giải phẫu.....	100
4.4.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả chức năng	103
KẾT LUẬN	107
ĐÓNG GÓP MỚI CỦA NGHIÊN CỨU.....	109
KHUYẾN NGHỊ VÀ HƯỚNG NGHIÊN CỨU TIẾP THEO	110
CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1:	Độ tuổi trung bình nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	53
Bảng 3.2:	Phân bố giới, nghề nghiệp của nhóm bệnh nhân nghiên cứu..	54
Bảng 3.3:	Một số đặc điểm toàn thân của đối tượng nghiên cứu	55
Bảng 3.4:	Tiền sử bệnh lý của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	56
Bảng 3.5:	Triệu chứng cơ năng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu	57
Bảng 3.6:	Dấu hiệu thực thể của nhóm bệnh nhân nghiên cứu	58
Bảng 3.7:	Kích thước xuất huyết của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	59
Bảng 3.8:	Kích thước tổn thương của nhóm bệnh nhân nghiên cứu	59
Bảng 3.9:	Tình trạng thể thủy tinh nhóm bệnh nhân nghiên cứu	60
Bảng 3.10:	Tổn thương trên chụp mạch huỳnh quang của nhóm bệnh nhân nghiên cứu	61
Bảng 3.11:	Sự phân bố các hình thái tân mạch của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu	62
Bảng 3.12:	Thị lực trước điều trị của nhóm bệnh nhân nghiên cứu	63
Bảng 3.13:	Độ dày võng mạc trung bình trên OCT trước điều trị.....	63
Bảng 3.14:	Giá trị trung bình của độ dày võng mạc của toàn thể nhóm bệnh nhân nghiên cứu theo các mốc thời gian.....	64
Bảng 3.15:	Kết quả về thị lực của toàn thể nhóm bệnh nhân nghiên cứu theo các mốc thời gian theo dõi.....	66
Bảng 3.16:	Sự thay đổi thị lực trước và sau điều trị của toàn thể nhóm nghiên cứu	67
Bảng 3.17:	Các tai biến của phương pháp tiêm nội nhãn	68
Bảng 3.18:	Các biến chứng của phương pháp điều trị.....	69
Bảng 3.19:	Sự thay đổi độ dày võng mạc trung tâm của các nhóm điều trị qua thời gian theo dõi.....	70

Bảng 3.20: Thay đổi độ dày võng mạc trung tâm theo hình thái tân mạch ...	72
Bảng 3.21: Thay đổi độ dày võng mạc trung tâm theo kích thước tổn thương qua thời gian.....	74
Bảng 3.22: Mô hình hồi quy đa biến của chiều dày võng mạc trung tâm tại thời điểm cuối.....	76
Bảng 3.23: Thay đổi thị lực LogMar theo nhóm điều trị.....	77
Bảng 3.24: Trung bình thị lực LogMar theo hình thái tân mạch.....	79
Bảng 3.25: Thay đổi thị lực LogMar trung bình theo kích thước tổn thương .	81
Bảng 3.26: Mô hình hồi quy đa biến của thị lực LogMar tại thời điểm cuối sau can thiệp	83

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1:	Phân bố theo nhóm tuổi của bệnh nhân.....	54
Biểu đồ 3.2:	Giá trị trung bình của độ dày võng mạc trên OCT qua thời gian	65
Biểu đồ 3.3:	Thay đổi thị lực của toàn thể nhóm nghiên cứu theo thời gian...	66
Biểu đồ 3.4:	Thay đổi độ dày võng mạc trung tâm của hai nhóm điều trị theo thời gian	71
Biểu đồ 3.5:	Thay đổi chiều dày võng mạc trung tâm qua thời gian theo hình thái tân mạch	73
Biểu đồ 3.6:	Thay đổi độ dày võng mạc trung tâm theo kích thước tổn thương	75
Biểu đồ 3.7:	Thay đổi thị lực LogMar theo nhóm điều trị.....	78
Biểu đồ 3.8:	Thay đổi thị lực qua thời gian theo hình thái tân mạch.....	80
Biểu đồ 3.9:	Sự thay đổi thị lực LogMar qua thời gian theo phân nhóm kích thước tổn thương.	82
Biểu đồ 4.1:	Giá trị trung bình của độ dày võng mạc trung tâm tại điểm bắt đầu can thiệp và thời điểm cuối.....	96

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Kết quả test Amsler của bệnh nhân bình thường	6
Hình 1.2.	Kết quả test Amsler của mắt có hội chứng hoàng điểm.....	7
Hình 1.3.	Các hình ảnh tổn thương thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch..	9
Hình 1.4.	Hình ảnh màng tân mạch hắc mạc toàn bộ vùng hoàng điểm và xuất huyết dưới võng mạc	11
Hình 1.5.	Hình ảnh tân mạch ẩn và tân mạch hỗn hợp-hiện.....	13
Hình 1.6.	Hình thái tân mạch trên chụp mạch huỳnh quang.....	13
Hình 1.7.	Sơ đồ sinh bệnh học thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch.	14
Hình 1.8.	Vai trò của VEGF trong tiến triển bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch	17
Hình 1.9.	Kết quả chức năng của nghiên cứu CATT	30
Hình 2.1.	Các phương tiện nghiên cứu.....	38
Hình 2.2.	Quy trình nghiên cứu.....	39
Hình 2.3.	Các triệu chứng thực thể.....	45
Hình 2.4.	Bong biểu mô sắc tố	46
Hình 2.5.	Bong thanh dịch võng mạc.....	47

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa hoàng điểm tuổi già (aged-related macular degeneration-AMD) là nguyên nhân gây mù hàng đầu với người trên 50 tuổi ở các nước phát triển và là nguyên nhân gây mù quan trọng ở các nước đang phát triển [1]. Ở Mỹ ước tính có khoảng 1,6 triệu người bị mắc thoái hóa hoàng điểm tuổi già nặng ở một hay hai mắt và có khoảng 7 triệu người khác có nguy cơ bị đe dọa [2]. Khi đã bị mắc thoái hóa hoàng điểm tuổi già nặng ở một mắt thì nguy cơ mắc thoái hóa hoàng điểm tuổi già nặng ở mắt thứ hai trong vòng 5 năm lên tới 43% [3]. Theo các nghiên cứu mới đây tại các nước châu Á trong đó có các nước Đông Nam Á tỷ lệ mắc bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già được ghi nhận gần tương đương như ở người da trắng với tỷ lệ khoảng 3,5% dân số trong độ tuổi từ 40 đến 80 tuổi mắc thoái hóa hoàng điểm tuổi già giai đoạn sớm và 0,34% mắc thoái hóa hoàng điểm tuổi già giai đoạn muộn [4]. Tại Việt Nam tuy chưa có số liệu thống kê chính thức nhưng với việc tuổi thọ trung bình tăng lên đáng kể tình hình các bệnh tật liên quan đến tuổi già trong đó có bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già có xu hướng ngày càng tăng mạnh.

Thoái hóa hoàng điểm tuổi già là một bệnh lý liên quan đến quá trình lão hóa tại mắt. Cơ chế bệnh sinh của bệnh khá phức tạp và còn chưa được sáng tỏ hoàn toàn. Bệnh có 2 thể chính: thể khô và thể xuất tiết (hay còn gọi là thể tân mạch). Thể tân mạch của bệnh là do sự phát triển của các mạch máu bất thường - các tân mạch hắc mạc - gây thoát dịch và máu với hậu quả là tạo nên các mô sẹo xơ phá hủy cấu trúc vùng võng mạc trung tâm. Đây là thể gây mù chủ yếu trong thoái hóa hoàng điểm tuổi già [5]. Các biện pháp điều trị trước đây đều rất khó khăn, chủ yếu với mục

đích bảo tồn thị lực chứ không thể cải thiện được thị lực sau điều trị. Gần đây, việc phát hiện ra vai trò quan trọng của yếu tố tăng sinh tế bào nội mạc A (VEGF-A) trong quá trình hình thành mạch và là một yếu tố then chốt trong việc phát triển các tân mạch đã mở ra một hướng điều trị hoàn toàn mới tác động chọn lọc trực tiếp đến nguyên nhân gây bệnh đem lại nhiều hi vọng cho người bệnh. Đó là sử dụng các thuốc ức chế VEGF để điều trị bệnh [6].

Trên lâm sàng, một số thuốc ức chế VEGF đã được chứng minh có giá trị tích cực trong việc điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch [7]. Pegaptanib (Macugen) là một aptamer gắn và ức chế isoform 165 của VEGF-A là chế phẩm thế hệ đầu đã ổn định được thị lực của các mắt được điều trị [8]. Các chế phẩm tiếp theo như bevacizumab (Avastin) là một kháng thể toàn phần có khả năng ức chế tất cả isoform của VEGF-A cũng cho những kết quả điều trị cải thiện thị lực rõ rệt sau điều trị và được sử dụng rộng rãi trong điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch trên toàn thế giới từ năm 2005 [9]. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy thuốc có hiệu quả điều trị tốt ít tác dụng phụ nghiêm trọng và giá thành điều trị tương đối rẻ. Ranibizumab (Lucentis) là một đoạn kháng thể trên cơ sở công thức bevacizumab, gắn và ức chế tất cả isoform VEGF-A cũng cho hiệu quả điều trị tích cực trong nhiều nghiên cứu khác nhau [10], được cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp nhận phê duyệt chỉ định điều trị nhãn khoa từ 6/2006. Tuy nhiên giá thành điều trị của thuốc này còn khá đắt.

Tại Việt Nam, nhận thức được những thách thức trong điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già nên một số nghiên cứu về đặc điểm hình

thái của bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già trên người Việt Nam đã được thực hiện tại bệnh viện Mắt Trung ương và từng bước thực hiện một số phương pháp điều trị. Tuy nhiên cho đến nay vẫn chưa có một nghiên cứu nào tại Việt Nam về hướng điều trị mới này vì vậy chúng tôi quyết định tiến hành “*Nghiên cứu kết quả sử dụng Bevacizumab tiêm nội nhãn điều trị thoái hoá hoàng điểm tuổi già thể tân mạch*” nhằm ba mục tiêu được trình bày dưới đây:

- 1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân thoái hoá hoàng điểm tuổi già thể tân mạch.*
- 2. Đánh giá kết quả của Bevacizumab tiêm nội nhãn điều trị bệnh thoái hoá hoàng điểm tuổi già thể tân mạch.*
- 3. Tìm hiểu một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già và các thể lâm sàng

Thoái hóa hoàng điểm tuổi già (AMD) là một bệnh lý bán phần sau của mắt đã được biết đến từ rất lâu và nhận được nhiều sự quan tâm của các nhà nghiên cứu về lâm sàng cũng như cận lâm sàng bởi đây là một bệnh gây mù lòa chính ở các bệnh nhân trên 50 tuổi ở các nước phát triển cũng như đang phát triển [1]. Bệnh diễn tiến qua hai giai đoạn là bệnh lý hoàng điểm liên quan đến tuổi. Đây là giai đoạn khởi phát của bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già xuất hiện ở độ tuổi khoảng 50 với tỷ lệ khoảng 6% ở những người từ 50-60 tuổi. Drusen thanh dịch là dấu hiệu điển hình của bệnh lý hoàng điểm liên quan đến tuổi. Các drusen này tạo bởi những chất cặn của võng mạc thải ra do quá trình lão hóa của võng mạc. Đây là những chất biến hình ít nhiều ngấm nước. Tiếp theo là thoái hóa hoàng điểm tuổi già. Đây là giai đoạn toàn phát của bệnh, trên lâm sàng có hai thể thoái hóa:

1.1.1. Thể khô

Thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể khô thường gặp nhiều hơn so với thể tân mạch [3]. Đó là tình trạng mất các tế bào biểu mô sắc tố đi kèm với mất các thụ thể cảm quang và thoái hóa các mao mạch hắc mạc phía dưới. Thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể khô gây giảm thị lực tùy theo vị trí của vùng teo. Thị lực giảm trầm trọng thoái hóa ở vùng hoàng điểm, tuy nhiên tổn thương này xuất hiện muộn. Ở những giai đoạn này bệnh nhân thường phàn nàn vì giảm thị lực nhìn gần do ánh sáng không đủ. Khám đáy mắt thấy những vùng teo sẽ xuất hiện có hình thái là những tổn thương nhỏ hơn

trắng, hình tròn, hình ô van đôi khi có hình đa vòng. Những vùng này thường nhạt hơn vùng võng mạc lành lân cận. Khi teo rõ có thể nhìn thấy các mạch máu lớn của hắc mạc đi ngang qua vùng thoái hóa. Chụp đáy mắt lọc ánh sáng đỏ có thể cho thấy rõ ranh giới của các vùng teo. Chụp mạch huỳnh quang thường không cần thiết. Trên OCT vùng teo sẽ cho hình ảnh tăng phản quang, lõm sâu, giải tăng phản quang này khá dày và lan rộng ra phía sau cho thấy hình ảnh võng mạc bị mỏng đi. Tiến triển của các hình thái teo thường lan rộng trên bề mặt. Tiến triển này thường chậm nhưng liên tục và không thể ngăn hay hạn chế. Tân mạch thường xuất hiện trong hình thái teo với tỷ lệ từ 10-20% trong vòng 5 năm.

1.1.2. Thở ướt hay còn gọi thể tân mạch

Thể bệnh được biểu hiện bằng bong biểu mô sắc tố, bong thanh dịch võng mạc, tân mạch dưới võng mạc, gây phù xuất huyết và phá hủy nhanh chức năng của hoàng điểm [5]. Thể này có các triệu chứng lâm sàng như sau:

1.1.2.1. Triệu chứng cơ năng

Trên lâm sàng bệnh nhân thường có biểu hiện hội chứng hoàng điểm.

- Âm điểm: nhìn có chấm đen hoặc vùng tối trước mắt.
- Nhìn hình ảnh biến dạng, vật thu nhỏ lại, méo mó, ở giai đoạn muộn thường không còn triệu chứng này.
- Rối loạn màu sắc, thay đổi định khu về màu sắc.
- Nhìn mờ: bệnh nhân nhìn mờ qua nhiều năm do thoái hóa của tế bào biểu mô sắc tố và tế bào cảm thụ võng mạc. Bệnh nhân có thể nhìn mờ nhanh đôi khi là đột ngột do xuất huyết.

1.1.2.2. Dấu hiệu thực thể

Tân mạch thường khó quan sát trên lâm sàng, biểu hiện thông được đánh giá qua các triệu chứng gián tiếp và các dấu hiệu tổn thương đi kèm.

- Test Amsler (Hình 1.1 và hình 1.2):

Sử dụng test này để đánh giá bệnh nhân có tổn thương vùng hoàng điểm nghi do tân mạch theo qui trình sau:

+ Để hình kẻ ngang tầm mắt bệnh nhân cách mắt khoảng 30cm

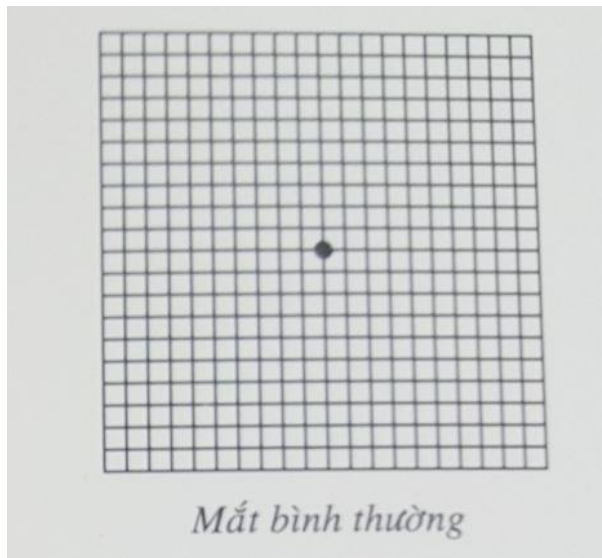
+ Đeo kính đọc sách của bệnh nhân (nếu có)

+ Che một mắt của bệnh nhân và hướng dẫn bệnh nhân nhìn vào điểm trung tâm của bảng.

+ Ghi nhận về các hàng và hình vuông.

+ Kiểm tra lặp lại với mắt còn lại.

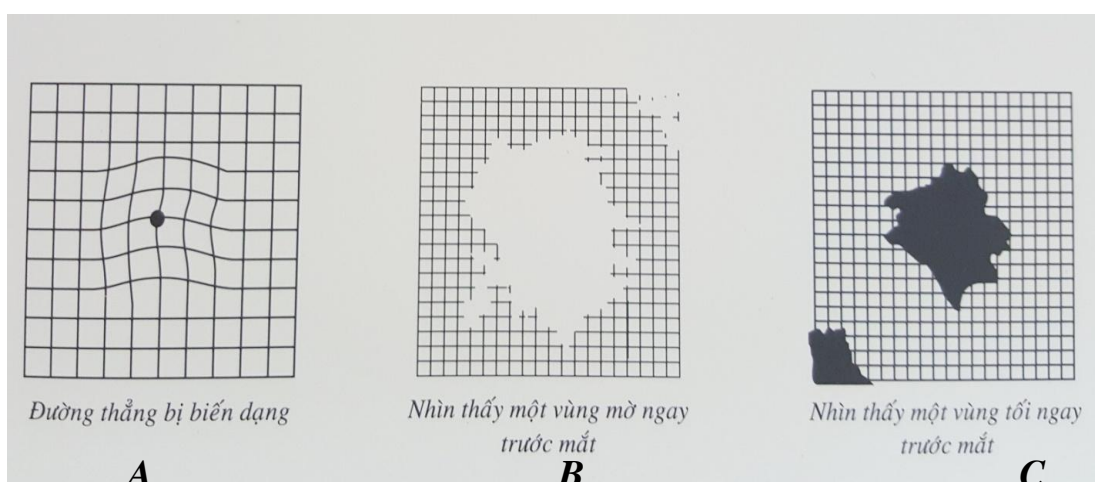
Test âm tính: mắt không có tổn thương khi tất cả các đường kẻ là đường thẳng và những hình vuông có cùng kích thước.



Hình 1.1. Kết quả test Amsler của bệnh nhân bình thường

(Nguồn: Ảnh chụp từ phương tiện nghiên cứu)

Test dương tính: Mắt nghi có tân mạch khi biến dạng đường kẻ như biến dạng, mờ mắt màu hay có những vùng tối hay vùng mờ.



Hình 1.2. Kết quả test Amsler của mắt có hội chứng hoàng điểm

(Nguồn: Ảnh chụp từ phương tiện nghiên cứu)

- Các dấu hiệu gián tiếp tân mạch:

+ Bong biểu mô sắc tố: bong hoặc tách lớp biểu mô sắc tố võng mạc do thanh dịch. Vùng biểu mô sắc tố nhô lên (đội nhẹ võng mạc) có ranh giới rõ, hình tròn, màu vàng, kích thước nhỏ hoặc vừa (thường nhỏ hơn một đường kính gai thị) cùng với drusen mềm. Bong biểu mô sắc tố báo trước tân mạch hắc mạc phát triển. Bong biểu mô sắc tố có thể đơn thuần hoặc phối hợp với bong thanh dịch võng mạc.

+ Bong thanh dịch võng mạc: thường nằm trung tâm hoàng điểm, có hình bầu dục hoặc hình tròn, kích thước thường lớn hơn một đường kính gai.

+ Xuất huyết dưới võng mạc: xuất huyết thường nằm sâu ở trung tâm hoàng điểm, một số trường hợp ở ngoài hoàng điểm. Có thể một đám xuất huyết hoặc nhiều đám nối nhau tuổi khác nhau, kích thước không đều, bờ rõ.

+ Phù hoàng điểm: hoàng điểm phù nhạt màu, tăng về chiều dày và mất ánh trung tâm.

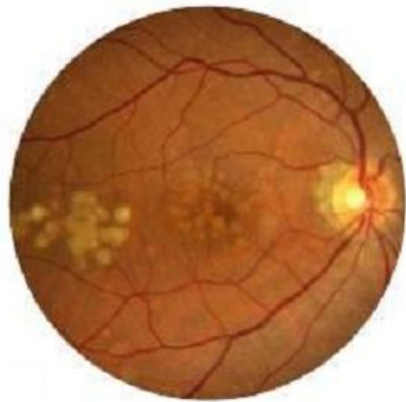
+ Xuất tiết: do lắng đọng lipoprotein có màu vàng mức độ nhiều hoặc ít, xuất tiết tiêu đi để lại đám sắc tố màu sẫm hơn võng mạc xung quanh.

- Các dấu hiệu kèm theo:

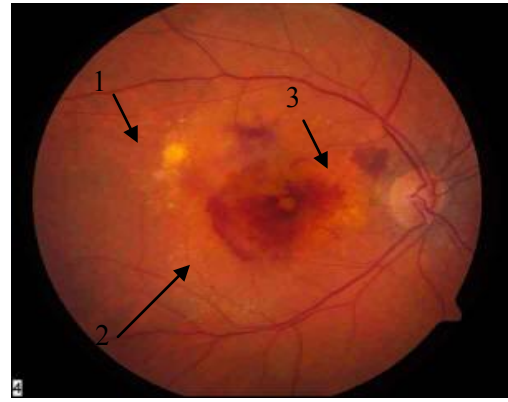
+ Drusen: là tổn thương điển hình của bệnh hoàng điểm liên quan đến tuổi (giai đoạn sớm của thoái hóa hoàng điểm tuổi già). Đây là những lắng đọng giữa lớp màng đáy của biểu mô sắc tố và lớp collagen trong của màng Bruch [5]. Có nhiều dạng khác nhau: dạng cứng, dạng mềm, dạng hợp lưu, dạng canxi hóa, dạng nốt (hay gặp ở người trẻ và có tính chất gia đình). Có thể phân loại dưới dạng: dạng hạt kê (drusen cứng); dạng hỗn hợp, dạng drusen thanh dịch (drusen mềm). Thành phần chủ yếu của drusen bao gồm: lipide, polysaccharide, glucosaminoglycans và protein.

+ Biến đổi biểu mô sắc tố gồm: di thực sắc tố và teo biểu mô sắc tố. Di thực sắc tố biểu hiện sự chết của tế bào sắc tố, sắc tố này gồm tế bào mà tế bào biểu mô sắc tố đã thực bào, đặc điểm: chấm màu nâu, bờ không đều, thường liên kết với nhau tạo thành mảng nhỏ không có sắc tố ở xung quanh. Các chấm sắc tố nằm xen kẽ với các đám mất biểu mô sắc tố hoặc phối hợp với drusen cứng, mềm. Teo biểu mô sắc tố: mảng tổn thương ở trung tâm màu nhạt hơn võng mạc xung quanh, có hình tròn hoặc hình bầu dục, qua đó có thể quan sát được mạch máu hắc mạc.

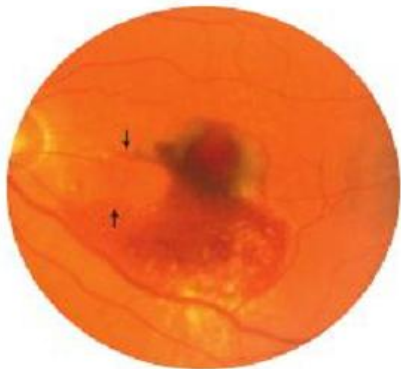
+ Sẹo xơ: vùng võng mạc bệnh lý màu vàng xám, thường đội nhẹ võng mạc so với vùng võng mạc lành.



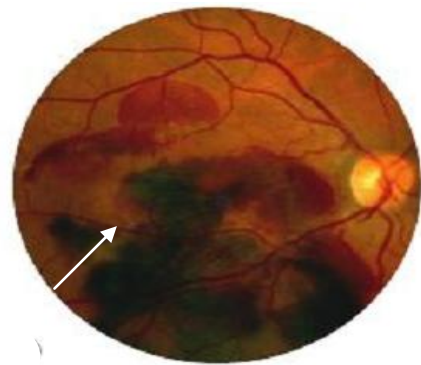
A



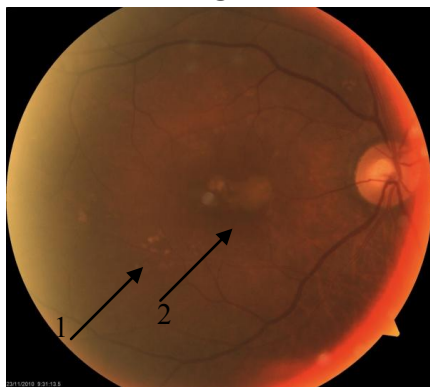
B



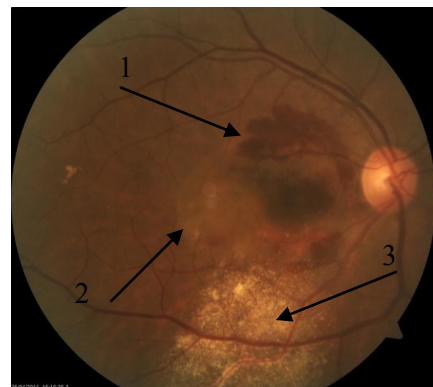
C



D



E



F

Hình 1.3. Các hình ảnh tổn thương thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch (A: Drusen (1), B: Drusen (1), xuất huyết dưới võng mạc (2), xuất huyết trong võng mạc (3); C: Xuất huyết dưới võng mạc và trong võng mạc D: Xuất huyết dưới võng mạc mức độ nhiều; E: Drusen (1) và bong biểu mô sắc tố (2); F: Xuất huyết dưới võng mạc (1), bong thanh dịch võng mạc trung tâm (2) và biến đổi biểu mô sắc tố (3))

(Nguồn: Anita Agarwal (2012), *Gass' Atlas of Macular diseases*; Nguồn chụp thực tế bệnh nhân tại khoa Đáy mắt- màng bồ đào, Bệnh viện Mắt Trung ương)

1.1.2.3. Dấu hiệu cận lâm sàng

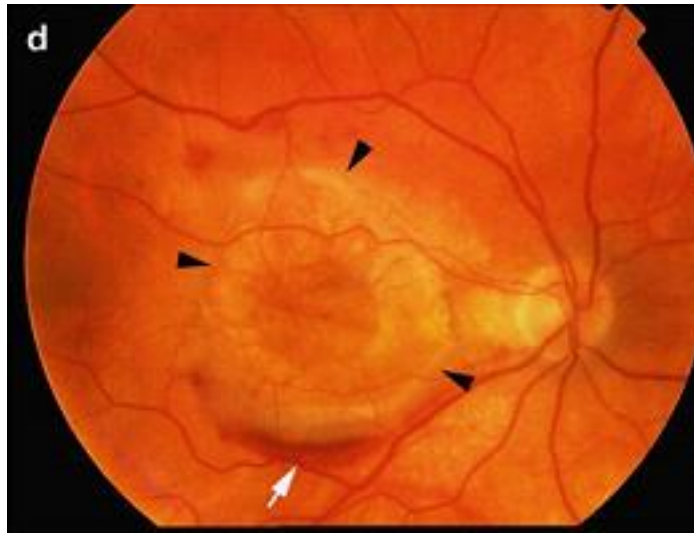
Dựa trên các xét nghiệm cận lâm sàng có thể phân theo các hình thái của tân mạch như sau:

Tân mạch nhìn thấy

Các tân mạch có nguồn gốc từ hắc mạc xuyên qua màng Bruch và phát triển xuống ở dưới biểu mô sắc tố và/ hoặc dưới lớp võng mạc cảm thụ. Các tân mạch nhìn thấy là hình thái được nghiên cứu nhiều nhất của bệnh nhưng chỉ chiếm khoảng 20% thể xuất tiết [4].

Sự xuất hiện của tân mạch nhìn thấy thường đi kèm với những biến đổi chức năng trầm trọng: Giảm thị lực, có cảm giác ám điểm trung tâm nhưng trên hết là nhìn biến dạng. Khám đáy mắt các biến đổi biểu hiện cho tân mạch hắc mạc: Phù, hoặc bong thanh dịch võng mạc, xuất huyết. Chụp mạch huỳnh quang là khám nghiệm cần thiết duy nhất để chẩn đoán trong những thể tân mạch nhìn thấy. Tân mạch có thể nhìn thấy dưới dạng một màng tân mạch phát triển từ một mạch nuôi. Từ mạch chính này các nhánh sẽ phân ra theo hình giẻ quạt. Màng tân mạch sớm đôi khi được thay thế bởi một vùng tăng huỳnh quang ở thì sớm thường trước giây thứ 30 và ngấm tối đa ở thì muộn. Chụp mạch huỳnh quang cho phép định vị chính xác tân mạch so với vùng hoàng điểm. Trên OCT, tân mạch nhìn thấy cho một hình ảnh theo quy luật tăng độ dày của lớp được tạo bởi các thụ thể cảm quang và biểu mô sắc tố. Thường gặp nhất là vùng này bị phù lên do phù hoàng điểm và trong những ca điển hình thì có bong thanh dịch võng mạc. Phía sau của lớp được tạo bởi biểu mô sắc tố và thụ thể cảm quang chúng ta có thể thấy hình ảnh hơi mờ của các cấu trúc phía dưới.

Tân mạch hắc mạc nhìn thấy là những tân mạch hoạt tính do đó thường tiến triển nhanh lên bề mặt và lan rộng. Nếu không được điều trị tất cả các nghiên cứu đều cho thấy tiên lượng xấu của tân mạch hắc mạc tiến triển theo quy luật tạo thành sẹo hình đĩa [5].



Hình 1.4. Hình ảnh màng tân mạch hắc mạc toàn bộ vùng hoàng điểm (mũi tên đen) và xuất huyết dưới võng mạc (mũi tên trắng)
(Nguồn: Allen C. Ho and Carl D. Regillo (2011). *Age-related macular degeneration diagnosis and treatment*, p2)

Tân mạch hắc mạc ẩn

Các tân mạch ẩn là những tân mạch hắc mạc chưa phát triển qua lớp biểu mô sắc tố nên khó định vị trên chụp mạch huỳnh quang thường, có thể định vị rõ hơn trên chụp huỳnh quang ICG.

Các tân mạch ẩn gặp nhiều hơn tân mạch cổ điển chiếm từ 60 – 85% các ca tân mạch. Phân loại chính xác tân mạch phụ thuộc vào các khám nghiệm bổ trợ. Tuy nhiên bên cạnh phân loại dựa vào vị trí giải phẫu người ta còn phân loại dựa vào hình thái tiến triển của tân mạch. Những tân mạch không hoặc ít tiến triển được gọi là tân mạch bất hoạt hay tân mạch ngủ, những tân mạch tiến triển nhanh được gọi là tân mạch hoạt tính. Tân mạch

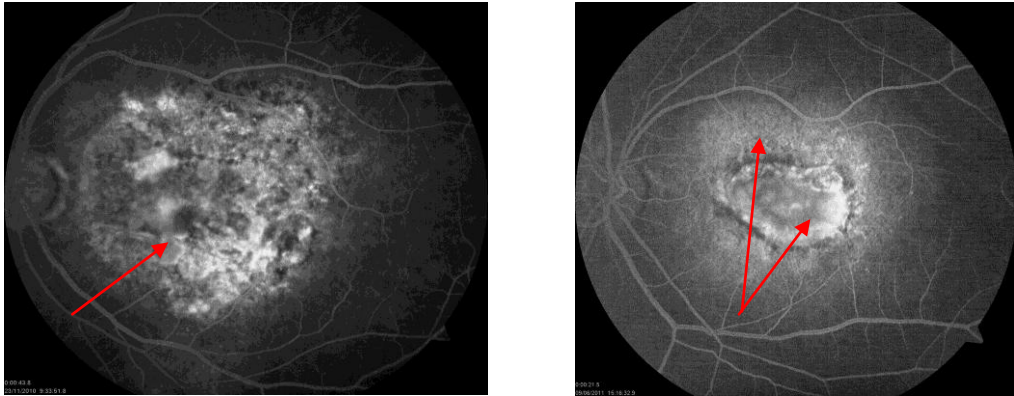
ẩn được chẩn đoán khi xuất hiện thị lực kém kèm theo nhìn biến dạng diễn ra âm thầm từ lâu nên bệnh nhân không nhớ chính xác thời gian xuất hiện triệu chứng. Thị lực giảm thường rất thay đổi giữa các bệnh nhân. Khám đáy mắt thường thấy xuất hiện các triệu chứng gián tiếp của tân mạch hắc mạc xuất huyết hoặc xuất tiết. Xuất tiết thường gặp hơn nhiều ở tân mạch ẩn so với tân mạch hiện.

Chụp mạch huỳnh quang tân mạch thường không rõ ràng ở thì sớm tuy nhiên nó cho thấy hình ảnh huỳnh quang không đồng nhất tiến triển kèm theo tỏa lan huỳnh quang muộn. Các dấu hiệu huỳnh quang thường gặp nhất là các điểm tăng huỳnh quang nhỏ rải rác gọi là pin-points. Chụp mạch huỳnh quang cho phép chẩn đoán tân mạch ẩn khi có tất cả các dấu hiệu trên nhưng vị trí chính xác của điểm dò huỳnh quang và nhất là các ranh giới của tân mạch hắc mạc sẽ không xác định được bằng xét nghiệm này mà phải tiến hành chụp huỳnh quang ICG. Ở thì sớm chụp huỳnh quang ICG có thể xác định chính xác vị trí của tân mạch trong 25 – 60% số ca. Ở thì muộn thì những tân mạch ẩn sẽ tạo thành một mảng tăng huỳnh quang lan tỏa. Dựa trên kích thước của mảng tăng huỳnh quang người ta phân biệt tân mạch khu trú (Hot spots) khi dưới 1 đường kính gai, tân mạch mảng (plaques) khi trên một đường kính gai. OCT đánh giá tân mạch ẩn sẽ cho thấy phù hoàng điểm hoặc bong thanh dịch võng mạc kín đáo. Tân mạch có thể tạo nên hình ảnh tăng phản quang ở lớp được tạo bởi biểu mô sắc tố và thụ thể cảm quang. OCT có giá trị nhất trong việc xác định chính xác bong biểu mô sắc tố kèm theo.

Tiền lượng của tân mạch ẩn thường không tốt, hầu hết các nghiên cứu cho thấy tiến triển tự nhiên gây giảm thị lực trầm trọng trong vòng một năm ở 65% số trường hợp [5].

Tân mạch hỗn hợp

Thể này hay gặp và có các đặc điểm về lâm sàng và hình thái học pha trộn của cả 2 thể trên, có thể phân thành 2 thể nhỏ là thể hỗn hợp chủ yếu tân mạch hiện và thể hỗn hợp chủ yếu tân mạch ẩn.



A

B

Hình 1.5. Hình ảnh tân mạch ẩn (A) và tân mạch hỗn hợp-hiện (B)

(Nguồn: Ảnh chụp thực tế bệnh nhân tại khoa Đáy mắt- màng bồ đào, Bệnh viện Mắt Trung ương)



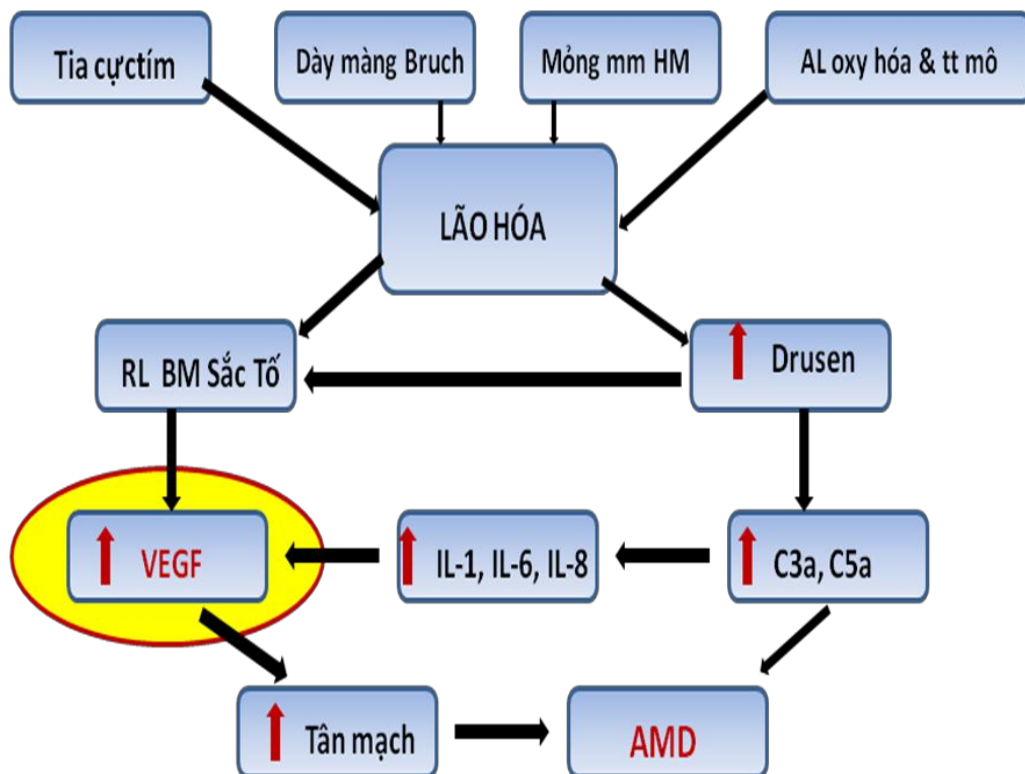
Hình 1.6. Hình thái tân mạch trên chụp mạch huỳnh quang

(Nguồn: Ảnh chụp thực tế bệnh nhân tại khoa Đáy mắt - màng bồ đào, Bệnh viện Mắt Trung ương)

1.2. Cơ chế bệnh sinh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch và vai trò của VEGF

1.2.1. Cơ chế sinh tân mạch trong thoái hóa hoàng điểm tuổi già

Mặc dù nhiều khía cạnh về sinh bệnh học của thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch đến nay còn chưa hoàn toàn sáng tỏ nhưng hàng loạt các thay đổi ở màng Bruch, mao mạch hắc mạc và BMST được cho là các yếu tố kích thích tạo tân mạch hắc mạc [11]. Nhân tố chính của quá trình hình thành tân mạch hắc mạc là sự rối loạn bài tiết chuỗi peptid VEGF thông qua các yếu tố có vai trò điều hòa việc bài tiết này như thiếu oxy hay hoạt hóa các yếu tố viêm. Bằng cách kích thích sự phân bào và phù nề của động mạch, tĩnh mạch và các tế bào nội mô, VEGF khởi động quá trình tạo mạch và đóng vai trò chủ đạo trong các quá trình hoạt hóa phân tử cực kỳ phức tạp để tạo mạch. VEGF cũng là yếu tố làm tăng tính thấm thành mạch dẫn đến sự rò rỉ dịch qua thành mạch của những mạch máu.



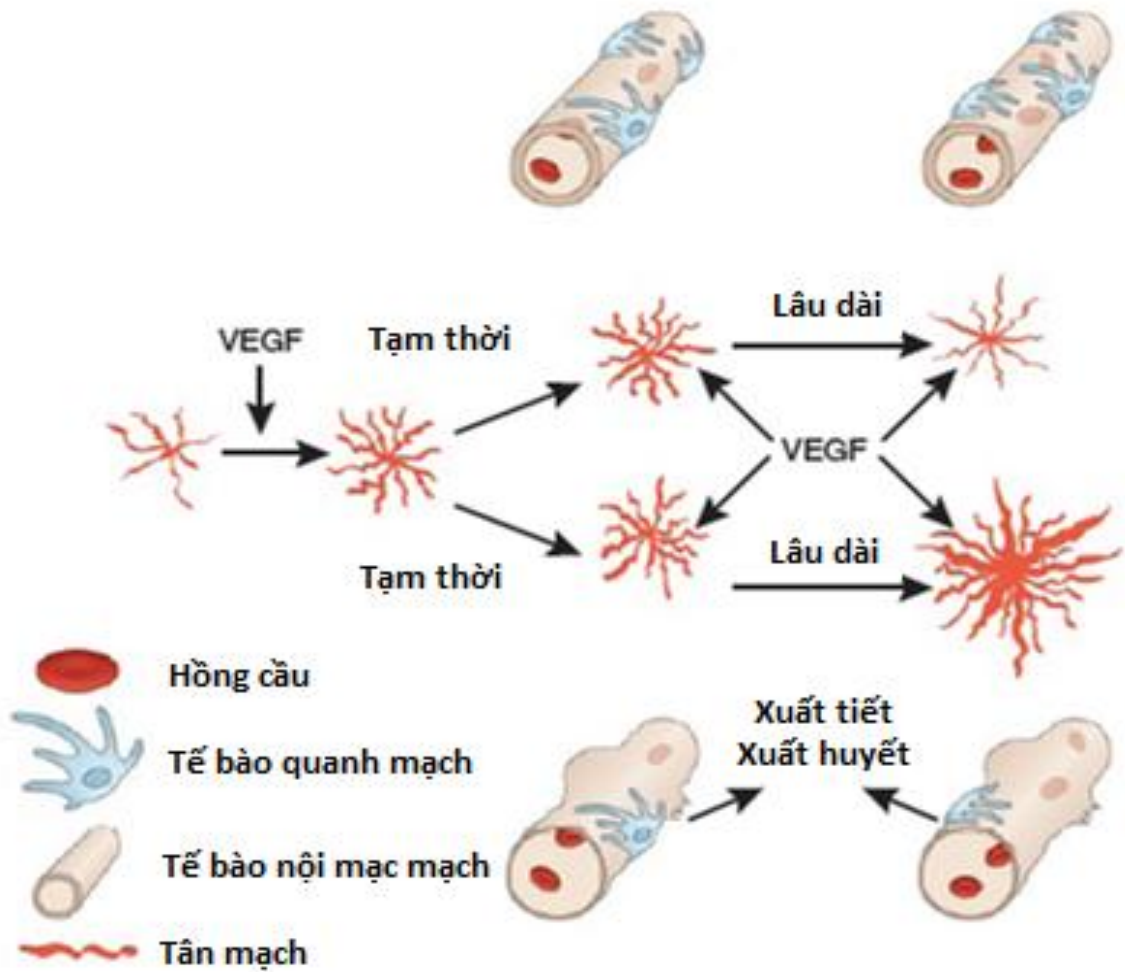
Hình 1.7. Sơ đồ sinh bệnh học thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch

1.2.2. Vai trò của VEGF trong bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch

Vai trò trung tâm của VEGF được nhận thấy rõ trong bệnh lý tân mạch ở mắt, đặc biệt là trong bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch. Những hiểu biết về thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch cho thấy sự phát triển tân mạch và dò mạch là những nhân tố chính trong quá trình phát triển của bệnh. Các nghiên cứu đã củng cố mối liên quan giữa VEGF và thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch. Kết quả thực nghiệm trên mô hình động vật bị thoái hóa hoàng điểm tuổi già cũng đã chứng minh vai trò của VEGF trong sinh bệnh học tân mạch hắc mạc. Ở chuột người ta tìm thấy đồng phân VEGF 120 trên các màng tân mạch. VEGF 164 là đồng phân chính gây tân mạch trước võng mạc ở chuột mới sinh. Hơn thế VEGF là yếu tố trung gian quan trọng của tân mạch hắc mạc trên thực nghiệm ở động vật có vú bị thoái hóa hoàng điểm tuổi già. Bằng cách truyền một yếu tố gây tăng tiết VEGF qua trung gian virus vào dưới võng mạc chuột kích thích các tế bào BMST bài tiết quá mức ARN thông tin (mARN) của VEGF và gây tăng sinh tân mạch. Phá vỡ màng Bruch thứ phát cũng được quan sát thấy với mở rộng của các tân mạch trong khoảng dưới võng mạc [12]. Một phương pháp khác không gây sang chấn tại chỗ màng Bruch là sử dụng chuột chuyển gen bài tiết VEGF. Ở những động vật này, ghi nhận có tăng biểu hiện của protein VEGF ở mức độ BMST và hắc mạc tiến triển thành tân mạch hắc mạc nhưng màng Bruch vẫn nguyên vẹn [13]. Một thực nghiệm trên chuột biến đổi gen khác đã chứng minh tầm quan trọng của VEGF. Các chuột già được chuyển gen apoE4, được nuôi

với chế độ giàu cholesterol trong thí nghiệm của Malek đã phát triển thành các tổn thương đặc hiệu của bệnh lý hoàng điểm liên quan đến tuổi và gần 20% trường hợp có tăng bài tiết VEGF và tân mạch hắc mạc [14]. Ở các chuột khác bị suy giảm thụ thể với LDL bị ép ăn khẩu phần giàu cholesterol, sự đánh dấu mạnh VEGF đã được xác định ở BMST, đám rối ngoài và phần trong của các tế bào quang cảm thụ [15].

Các nghiên cứu mô học cho thấy VEGF được coi như một yếu tố điều phối chính sự phát triển các tân mạch trong thoái hóa hoàng điểm tuổi già. Trong các bệnh lý thiếu máu võng mạc, VEGF tiết bởi tế bào BMST nuôi cấy tăng rõ rệt trong điều kiện thiếu oxy [2], [35]. Sự tiết VEGF bởi BMST được phân cực hóa và hướng về phía cực đáy của các tế bào BMST, có nghĩa là về phía hắc mạc. Mức độ VEGF ở bề mặt này cao hơn 2 đến 7 lần so với cực đỉnh của các tế bào BMST [16].



Hình 1.8. Vai trò của VEGF trong tiến triển bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch [6]

(Nguồn: Ferrara N (2010). *Vascular endothelial growth factor and age-related macular degeneration: from basic science to therapy.*

Nat Med, **16**(10), 1107-1111)

Mất kiểm soát bài tiết VEGF gây tăng sinh tân mạch với nhiều bất thường bao gồm mạch ngoằn ngoèo và giảm số lượng tế bào quanh mạch. Những tổn thương cấu trúc dễ dàng gây xuất tiết và xuất huyết phá hủy các tế bào cảm quang làm giảm thị lực. Các tác động trực tiếp lên tính thấm thành mạch của VEGF cũng gây tăng xuất tiết. Khi tân mạch phát triển làm tăng xuất tiết và xuất huyết dẫn tới những tổn hại thị lực trầm trọng gây mù lòa.

Trên lâm sàng, nồng độ VEGF trong máu tăng ở bệnh nhân bị thoái hóa hoàng điểm tuổi già so với nhóm chứng [17]. Rất nhiều nghiên cứu đều chứng minh có sự tăng biểu hiện của VEGF trong các màng tân mạch thu được từ mô tử thi hoặc mảnh cắt từ phẫu thuật. Từ năm 1996, xét nghiệm hóa mô miễn dịch trên các lát cắt đông lạnh thu được từ 8 màng tân mạch sau phẫu tích đã tìm thấy sự đánh dấu mạnh VEGF ở mức độ các vùng giàu tưới máu nhưng có hoạt tính miễn dịch yếu ở mức độ vùng xơ hóa của các màng tân mạch [18]. Cùng năm đó, Kvanta đã chứng minh có sự tăng biểu hiện mRNA và protein VEGF ở màng tân mạch sau phẫu thuật trên 18 mắt [19]. Các nghiên cứu hóa sinh miễn dịch đã cho thấy những màng xơ mạch được phẫu thuật ở những bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già thì dương tính mạnh với VEGF gồm 2 đồng phân là VEGF 121 và VEGF 165. Các drusen và lắng đọng màng đáy có liên quan đến sự biểu hiện quá mức của VEGF [20].

Những nghiên cứu trên những mắt tử thi mắc thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch cho thấy nồng độ VEGF ở lớp BMST và lớp nhân ngoài cao hơn đáng kể so với những mắt ở người không bị thoái hóa hoàng điểm tuổi già ở nhóm chứng. Các nghiên cứu này cũng ghi nhận thấy nồng độ VEGF cao ở các mao mạch hắc mạc vùng hoàng điểm trên bệnh nhân mắc thoái hóa hoàng điểm tuổi già [19]. Những tế bào BMST người khi nuôi cấy cũng tiết ra một lượng VEGF lớn trong điều kiện thiếu ô xy [21].

Dựa vào kết quả của các nghiên cứu trên, có thể kết luận rằng tăng nồng độ VEGF dẫn đến các bệnh lý gây tân mạch tại mắt trong đó có thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch và việc ức chế các tác động của VEGF có thể ngăn chặn tiến triển của bệnh lý này.

1.3. Các phương pháp điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch

1.3.1. Điều trị bằng quang đông

Quang đông bằng laser để tiêu diệt tân mạch bằng tác dụng bỏng nhiệt của laser đơn sắc như argon hay krypton tạo nên một sẹo trắng đều toàn bộ. Nhược điểm chính của quang đông là phá huỷ đồng thời các thụ thể cảm quang với màng tân mạch. Tuy nhiên phương pháp này đã được chứng minh có hiệu quả trong điều trị tân mạch ngoài hay cạnh hoàng điểm.

1.3.2. Phương pháp điều trị nhiệt xuyên đồng tử (TTT)

TTT là phương pháp chiếu tia vào đáy mắt bằng cách sử dụng laser hồng ngoại 810 nm với năng lượng thấp, kích thước nốt rộng từ 2-4mm trong vòng 1 phút để tăng nhiệt độ của vùng được điều trị lên từ 5-10 độ. Cơ chế chính xác của phương pháp điều trị này chưa rõ ràng nhưng có thể nó làm giảm các xuất tiết do các tân mạch ẩn dưới hoàng điểm tạo ra. Nhìn chung sau điều trị có 20-25% cải thiện thị lực, 40-60% ổn định thị lực và 20-25% giảm thị lực. Tác dụng phụ nặng nhất của phương pháp là bỏng hoàng điểm gây giảm thị lực nhanh và trầm trọng gặp 2% số ca.

1.3.3. Phương pháp điều trị quang động (PDT)

Điều trị quang động (PDT) sử dụng năng lượng ánh sáng để hoạt hóa những chất cảm quang với sự có mặt của oxy. Đây là một hiệu ứng quang hóa khác với hiệu ứng nhiệt được sử dụng trong phương pháp quang đông hay phương pháp TTT. Đặc tính của phương pháp này là điều trị chọn lọc các tân mạch mà không gây tổn thương cho các mô thần kinh ở phía trên. Hiệu quả điều trị của phương pháp PDT đã được chứng minh bởi các nghiên cứu lớn đa trung tâm ngẫu nhiên có đối chứng (nghiên cứu TAP và VIP). Theo các nghiên cứu này chỉ định của phương pháp bao gồm:

Các tân mạch nhìn thấy nằm dưới hoàng điểm; tân mạch hỗn hợp nằm dưới hoàng điểm có diện tích của phần tân mạch nhìn thấy chiếm 50% diện tích tổn thương; diện tích tổn thương dưới 9 đường kính gai thị và có thị lực chỉnh kính từ 1/10 đến 5/10.

Các tân mạch ẩn dưới hoàng điểm có kèm giảm thị lực dưới 6 chữ trên bảng ETDRS và thị lực phải từ 2/10 trở lên. Chống chỉ định với tân mạch có kèm bong biểu mô sắc tố hoặc mạch nội hắc võng mạc.

1.3.4. Phẫu thuật điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già

Phẫu thuật trong điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già là một phương pháp điều trị có khả năng nhưng chỉ định điều trị của nó ngày càng thu hẹp do những tổn thương không phục hồi của biểu mô sắc tố trong quá trình loại bỏ tân mạch. Có hai phẫu thuật là phẫu thuật chuyển vị 360° đòi hỏi phải cắt võng mạc hình vòng sau khi cắt dịch kính và kèm theo phẫu thuật chỉnh cơ và phẫu thuật chuyển vị hoàng điểm khu trú.

1.3.5. Tiêm nội nhãn corticosteroid (Triamcinolone)

Tiêm nội nhãn Triamcinolone ngày nay không được sử dụng nhiều trong việc điều trị biến chứng của bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già. Phương pháp này không được xem là cách điều trị tân mạch đơn độc mà thường là điều trị phối hợp với các phương pháp khác đặc biệt với phương pháp PDT. Cơ chế tác dụng của điều trị này chưa rõ ràng do đó các chỉ định của nó trong điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già cũng chưa rõ ràng.

1.3.6. Tiêm nội nhãn các thuốc ức chế VEGF

Trong quá trình tiến triển của bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già, các tổn thương ở lớp biểu mô sắc tố và màng Bruch này sẽ biến đổi sớm và

kích thích việc quá tiết VEGF trong lớp biểu mô sắc tố và võng mạc. VEGF sẽ gắn vào các tế bào nội mạc và kích thích quá trình tạo mạch, tăng tính thấm thành mạch và tăng tiết các men tiêu protein và các cytokines khác. Quá trình này sẽ dẫn đến phá vỡ hàng rào máu võng mạc và xuất hiện tân mạch. Có 3 cơ chế chính đang được nghiên cứu để chống lại tác động của VEGF: Ức chế sự gắn VEGF trên các thụ thể; Bịt các thụ thể bằng các phân tử thuốc; Ức chế sự sản xuất VEGF.

Các phân tử đang được nghiên cứu bao gồm có Pegatanib (Macugen); Ranibizumab (Lucentis) và Bevacizumab (Avastin). Các nghiên cứu sử dụng các thuốc này để điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch cho kết quả rất khả quan để ổn định thị lực và đặc biệt là cải thiện thị lực của bệnh nhân sau điều trị.

1.4. Bevacizumab và ứng dụng trên lâm sàng

1.4.1. Nghiên cứu trên thực nghiệm

Bevacizumab (Avastin) là một kháng thể đơn dòng toàn phần nhân hóa từ chuột biến đổi gen. Thuốc có khả năng ức chế mọi isoforme của VEGF. Chuỗi acid amin của kháng thể này có khoảng 93% từ người và 7% từ chuột có phân tử lượng 156 KdB. Với cơ chế tác động tương tự như ranibizumab, thuốc sẽ gắn với VEGF qua đó ngăn cản VEGF gắn vào các thụ thể của nó để phát động các chu trình bệnh lý gây tăng sinh tân mạch [22].

Nghiên cứu tiền lâm sàng trên nhiều mô hình động vật có khối u đều chứng minh hiệu quả của thuốc trong việc ức chế tăng tính thấm và sự tăng sinh mạch u gây ra bởi VEGF. Bevacizumab làm chậm lại sự tăng trưởng khối u bởi tác động lên sự tăng sinh mạch [23].

Nghiên cứu tiền lâm sàng trong lĩnh vực nhãn khoa liên quan đến bevacizumab cũng đã được tiến hành. Sử dụng phương pháp hóa mô miễn

dịch, Shahar và cộng sự đã cho thấy bevacizumab đi qua toàn bộ chiều dày võng mạc trong vòng 24h sau tiêm nội nhãn [24]. Bevacizumab đánh dấu còn phát hiện được trong ngoại bào sau 7 ngày tiêm thuốc. Sau khi tiêm nội nhãn trên khỉ bevacizumab được phát hiện ở tất cả các lớp của võng mạc bằng phương pháp hóa mô miễn dịch, đặc biệt ở màng ngăn trong, tế bào hạch, lớp nhân trong, lớp trong và lớp ngoài của tế bào cảm quang. Bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang đánh dấu, Heiduchska và cộng sự đã ghi nhận được quá trình vận chuyển thuốc tích cực qua hàng rào máu- võng mạc với sự tham gia của tế bào Muller, tập trung ở cơ quan đích là các mao mạch hắc mạc sau khi tiêm nội nhãn [25]. Điều này làm sáng tỏ cơ chế tác dụng của thuốc trên lâm sàng.

Dược động học của thuốc sau tiêm nội nhãn đã được nghiên cứu trên thực nghiệm cũng như trên mắt người. Trên mắt người, thời gian bán thải trừ của thuốc dao động từ 6,7 đến 9,82 ngày [26],[27]. Miyake và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu nồng độ của thuốc và VEGF trong thủy dịch sau tiêm nội nhãn 1,25mg bevacizumab [28]. Kết quả cho thấy nồng độ VEGF trong thủy dịch giảm ngay xuống dưới ngưỡng có thể phát hiện được (31,2pg/ml) ngay sau tiêm và duy trì nồng độ thấp này trong suốt 28 ngày sau tiêm. Nồng độ VEGF trở về như mức ban đầu sau 42 ngày. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với tác dụng của thuốc khi điều trị trên lâm sàng. Nồng độ bevacizumab trong thủy dịch đạt đỉnh ở mức $49,500 \pm 10,900$ ng/ml ở ngày đầu sau tiêm và giảm dần theo thời gian. Theo Barki và cộng sự, bevacizumab duy trì nồng độ vượt trên nồng độ ức chế 50% VEGF (IC50) là 22ng/ml trong vòng 78 ngày trong dịch kính người sau khi tiêm nội nhãn liều 1,25mg [29]. Như vậy, theo Beer và cộng sự một

liều tiêm nội nhãn của thuốc có tác dụng ức chế VEGF ở mắt điều trị ít nhất là 4 tuần [30].

Trên thực nghiệm không ghi nhận được độc tính của thuốc với nhiều loại tế bào (tế bào BMST người, tế bào cảm quang chuột, tế bào vi mạch người) ở các nồng độ từ 0,125mg đến 1mg bevacizumab [31]. Tương tự, bevacizumab (nồng độ từ 0,08mg đến 0,8mg) không gây tổn thương rõ rệt các sóng a và b trên điện võng mạc ở bò. Mazano và cộng sự không quan sát thấy có biến đổi điện võng mạc đáng kể hay các dấu hiệu ngộ độc võng mạc khi tiêm nội nhãn vào mắt thỏ các mức liều từ 0,025mg đến 2,5mg [32]. Trên mắt thỏ được tiêm nội nhãn bevacizumab được quan sát qua kính hiển vi, kính hiển vi điện tử hoặc điện võng mạc đều không ghi nhận được độc tính trên võng mạc với mức liều tương đương liều sử dụng trong lâm sàng (1,25mg) trong 4 tuần theo dõi [24]. Trên các tế bào võng mạc lợn nuôi cấy có tiếp xúc với bevacizumab ở các nồng độ khác nhau, Kaempf và cộng sự nhận thấy bevacizumab không gây độc cho các tế bào hạch và tế bào cảm quang ngay cả ở nồng độ cao gấp 5 lần nồng độ đạt được trên lâm sàng [33]. Liều tiêm duy nhất 5mg có thể dẫn đến phản ứng viêm dịch kính [29],[32]. Nghiên cứu độc tính của thuốc với các mô võng mạc sau khi tiêm nội nhãn với các liều khác nhau cho thấy thuốc không gây độc với võng mạc ngay cả ở liều cao nhất (5mg). Điện võng mạc không ghi nhận thấy sự biến đổi tại thời điểm theo dõi cuối cùng đồng thời cũng không thấy các biến đổi về mô học khi quan sát dưới kính hiển vi. Trên người, sau khi tiêm nội nhãn, thuốc có thể đi vào hệ tuần hoàn chung tuy nhiên với lượng rất thấp là 1430 ± 186 ng/ml [28]. Nồng độ này

thấp hơn rất nhiều so với nồng độ đo được trong huyết thanh ở bệnh nhân được truyền tĩnh mạch với liều 2mg/kg x 11lần/tuần trong vòng 26 tuần (10000ng/ml) mà không gây độc cho cơ thể.

Bevacizumab cũng có tác dụng ức chế tân mạch tương tự như ranibizumab trên chuột biến đổi gen bị gây tân mạch thực nghiệm. Miki và cộng sự đã ghi nhận được sự thoái triển tân mạch sau khi tiêm nội nhãn với cả ranibizumab liều 0,5mg và bevacizumab liều 1,25mg. Các kết quả này đã được chứng minh trên các nghiên cứu lâm sàng.

1.4.2. Nghiên cứu lâm sàng

Bevacizumab dưới dạng truyền tĩnh mạch được FDA phê duyệt chỉ định điều trị ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn vào năm 2004. Trong quá trình điều trị người ta đã phát hiện được rằng thuốc đồng thời có tác dụng trong điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch ngay cả khi được sử dụng qua đường truyền tĩnh mạch. Trong nghiên cứu SANA, Michel và cộng sự [34] đã truyền tĩnh mạch bevacizumab cho những bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già bị giảm dần thị lực không thể điều trị bằng PDT. Kết quả đã cho thấy có sự cải thiện thị lực đáng kể và giảm rõ rệt chiều dày võng mạc trung tâm trên OCT. Tuy nhiên, 10 trong số 18 bệnh nhân đã phải điều trị thuốc hạ huyết áp hoặc phải điều chỉnh thuốc hạ huyết áp đang điều trị do các tác dụng bất lợi của thuốc dùng qua đường tiêm tĩnh mạch. Năm 2005, Rosenfeld lần đầu tiên đã công bố kết quả cải thiện thị lực sau tiêm nội nhãn bevacizumab trên bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch [35]. Điều này đã khích lệ tiến hành các thử nghiệm lâm sàng điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch

bằng tiêm nội nhãn Bevacizumab. Các kết quả ngắn hạn đã cho thấy hiệu quả tốt của tiêm nội nhãn bevacizumab trên các bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già với tất cả các thể khác nhau. Bashshur và cộng sự [36] đã tiêm nội nhãn bevacizumab cho 17 mắt thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch và ghi nhận sự thoái triển tân mạch trên chụp mạch kí huỳnh quang với sự giảm hay hết dò huỳnh quang ở cả 17 bệnh nhân. Trong số này có 13 mắt đã rút hết dịch dưới võng mạc và hết bong BMST trên OCT. Kết quả này có thể giải thích bằng cơ chế tác động của bevacizumab ức chế toàn bộ các isoform của VEGF-A thông qua đó ức chế sự tương tác của VEGF với các thụ thể VEGFR-1 và VEGFR-2 gây bất hoạt tyrosine kinase nội bào, ức chế tăng sinh các tế bào nội mạc, ức chế tăng tính thấm cũng như hình thành các sản phẩm nitrit gây độc tế bào. Chính vì vậy mà tân mạch hắc mạc đã bị thoái triển kèm theo sự rút dịch dưới võng mạc đưa đến sự cải thiện độ dày võng mạc trung tâm trung bình (giảm từ trước điều trị là 362 μm xuống 211 μm) tương ứng với sự cải thiện thị lực trung bình có chỉnh kính (tăng từ 20/252 lên 20/76). Việc điều trị sớm tân mạch bằng tiêm bevacizumab sẽ giúp giảm tổn thương các thụ thể cảm quang cũng như các tế bào BMST. Kết quả của nghiên cứu này sau đó cũng được tái khẳng định trong rất nhiều nghiên cứu khác khi việc sử dụng Bevacizumab tiêm nội nhãn để điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch trở nên ngày càng phổ biến trên thế giới [37],[38]. Trong nghiên cứu lớn hơn với 266 mắt, Spaide và cộng sự đã cho thấy sự thay đổi khả quan về chức năng cũng như giải phẫu ở những bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch điều trị bằng tiêm nội nhãn bevacizumab 1,25mg [39]. Thị lực tăng từ 20/184 lúc đầu lên đến 20/109 ở thời điểm theo dõi sau điều trị 3

tháng. Tương tự, độ dày trung tâm võng mạc trung bình giảm từ 340 μm xuống còn 213 μm . Có đến 38,3% bệnh nhân có cải thiện thị lực sau điều trị. Trong các nghiên cứu có thời gian theo dõi lâu dài hơn bevacizumab vẫn tiếp tục duy trì sự cải thiện dài hạn về chức năng thị lực và giải phẫu. Bashshsur và cộng sự đã tiếp tục nghiên cứu của mình trên 51 mắt được tiêm nội nhãn bevacizumab liều 2,5mg hàng tháng trong 3 tháng đầu và theo nhu cầu (PRN) trong các tháng tiếp theo dựa vào tiến triển trên lâm sàng và cận lâm sàng (OCT, chụp mạch kí huỳnh quang) trong thời gian 24 tháng [40]. Kết quả tại thời điểm 24 tháng cho thấy, tỷ lệ thị lực ổn định (mắt dưới 15 chữ) là 92,2%. Thị lực trung bình tăng +8,4 chữ so với thị lực trước điều trị ($p=0,01$). Tuy nhiên thị lực trung bình tại thời điểm 12 tháng (53,1 chữ) và 24 tháng (54,3 chữ) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,35$). Về giải phẫu, sau 24 tháng theo dõi đã ghi nhận được có sự giảm rõ rệt độ dày trung tâm võng mạc (-80,8 μm) có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ($p<0,001$).

1.4.3. Một số nghiên cứu điển hình về hiệu quả điều trị bevacizumab

Các nghiên cứu về sử dụng Bevacizumab điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch được tiến hành ở nhiều nơi trên thế giới. Dưới đây là một số nghiên cứu điển hình

Nghiên cứu PACORES (Pan-American Collaborative Retina Study)

Nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm so sánh loạt ca lâm sàng theo dõi trong 24 tháng được thực hiện để cung cấp bằng chứng hiệu quả về giải phẫu và chức năng của tiêm bevacizumab nội nhãn với liều 1,25mg và 2,5mg theo liệu trình tiêm tùy biến theo nhu cầu điều trị (PRN) trong điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch [41]. 207 mắt của 180

bệnh nhân đã được tuyển chọn vào nghiên cứu. Tiêu chí đánh giá chính là sự thay đổi thị lực và độ dày võng mạc trung tâm trên OCT.

Sau 24 tháng, đã ghi nhận được thị lực trung bình cải thiện từ 20/235 (tương đương 1,07 logMAR) lên 20/172 (tương đương 0,92 logMAR) ($p < 0,001$) ở nhóm điều trị bevacizumab liều 1,25mg. Độ dày võng mạc trung tâm trước điều trị là $308,4 \pm 127,52 \mu\text{m}$ cũng giảm đi rõ rệt sau khi sử dụng bevacizumab tương ứng $245,91 \pm 89,52 \mu\text{m}$ và $249,27 \pm 89,14 \mu\text{m}$ tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng ($p < 0,001$). Các thay đổi tương tự cũng được ghi nhận ở nhóm điều trị bevacizumab liều 2,5mg tuy nhiên các biến cố toàn thân nghiêm trọng như tăng huyết áp (2,6%), đột quy (1,3%) và tử vong (1,3%) cũng chỉ quan sát thấy ở nhóm này.

Nghiên cứu đã chứng minh tiêm bevacizumab liều 1,25mg và 2,5 mg theo liệu trình PRN có khả năng ổn định và cải thiện về chức năng và giải phẫu khi điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch trong 24 tháng. Nghiên cứu cũng không ghi nhận sự khác biệt về hiệu quả điều trị về chức năng và giải phẫu của 2 mức liều bevacizumab 1,25mg và 2,5 mg tuy nhiên ở nhóm được sử dụng liều 2,5mg có xu hướng tăng các biến cố bất lợi toàn thân.

Nghiên cứu ABC (The Avastin® (bevacizumab) for choroidal neovascularisation (ABC) trial).

Đây là nghiên cứu tiến cứu phân nhóm ngẫu nhiên, mù đôi đa trung tâm có đối chứng so sánh điều trị tiêm nội nhãn bevacizumab với điều trị chuẩn tại thời điểm đó (PDT hay pegaptanib) trong thời gian 2 năm [42]. 131 bệnh nhân đã được tuyển chọn và phân ngẫu nhiên vào 2 nhóm: điều trị bevacizumab tiêm nội nhãn liều 1,25mg mỗi 6 tuần trong 3 mũi đầu sau đó sẽ được theo dõi mỗi 6 tuần và tiêm bổ sung khi cần (PRN) và điều trị

chuẩn bằng PDT với các tân mạch hiện chủ đạo hoặc bằng tiêm pegaptanib với các tân mạch ẩn chủ đạo mỗi 6 tuần trong 1 năm.

Kết quả tại thời điểm sau 1 năm cho thấy tỷ lệ cải thiện thị lực so với trước điều trị từ 15 chữ trở lên ở nhóm điều trị bevacizumab là 32% so với 3% ở nhóm điều trị chuẩn ($p < 0,001$). Tỷ lệ bệnh nhân có thị lực ổn định (mất dưới 15 chữ) cao hơn rõ rệt ở nhóm điều trị bevacizumab (91%) so với ở nhóm điều trị chuẩn (67%) ($p < 0,001$). Số mũi tiêm trung bình của bevacizumab là 7 mũi. Thị lực trung bình tăng +7,0 chữ ở nhóm điều trị bevacizumab so với giảm -9,4 chữ ở nhóm điều trị chuẩn ($p < 0,001$). Đặc biệt, sự cải thiện thị lực sau 3 mũi tiêm đầu ở nhóm điều trị bevacizumab vẫn được duy trì đến thời điểm 54 tuần của nghiên cứu. Không ghi nhận thấy có xuất hiện các biến cố nghiêm trọng nào liên quan đến điều trị như viêm mủ nội nhãn hay viêm màng bồ đào nặng ở nhóm điều trị bevacizumab.

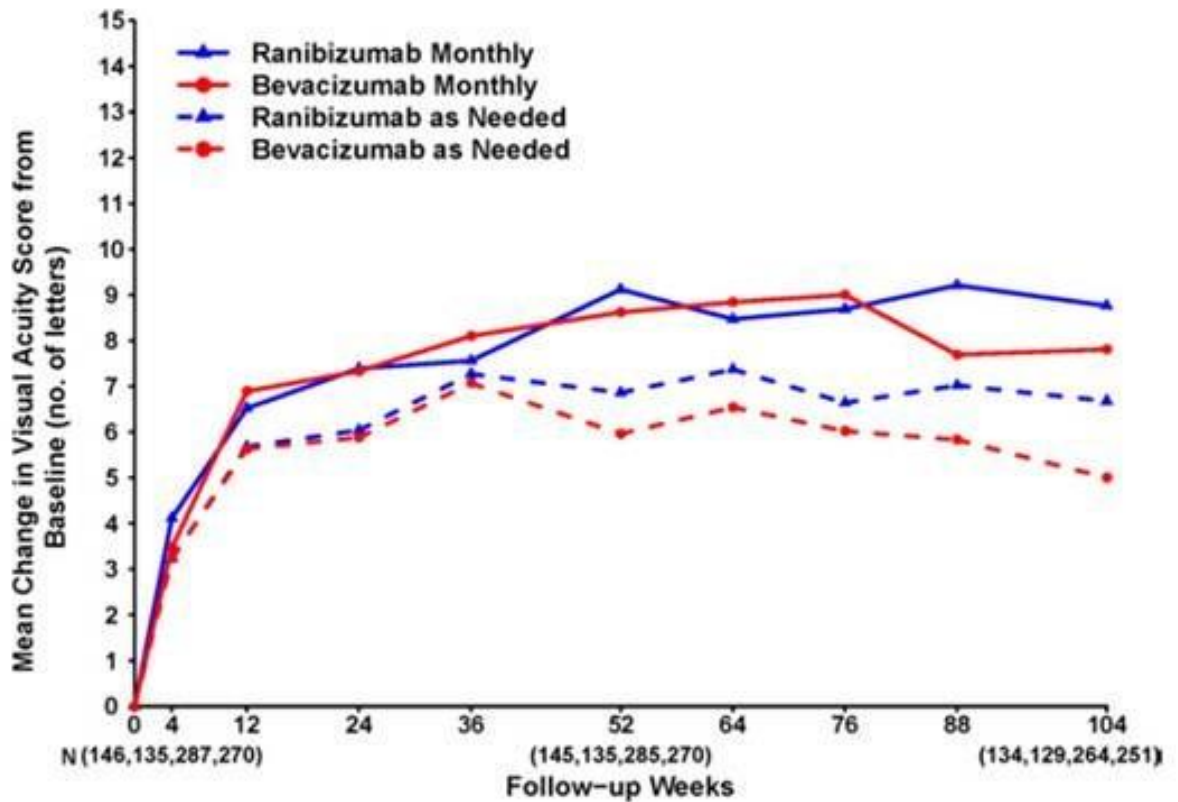
Nghiên cứu đã đưa ra kết luận việc điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch bằng tiêm bevacizumab nội nhãn liều 1,25mg cho kết quả tốt hơn điều trị chuẩn bằng PDT hay pegaptanib với tỷ lệ tác dụng không mong muốn thấp.

Nghiên cứu CATT (Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials)

Đây là nghiên cứu so sánh đối đầu giữa **ranibizumab** và bevacizumab về hiệu quả điều trị khi sử dụng tiêm nội nhãn cho bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch được thiết kế đối chứng mù đơn, ngẫu nhiên và đa trung tâm. 1208 bệnh nhân đã được phân ngẫu nhiên vào 4 nhóm điều trị: tiêm ranibizumab liều 0,5mg hàng tháng hoặc PRN và tiêm bevacizumab liều 1,25mg hàng tháng hoặc PRN [43].

Tiêu chí đánh giá chính là sự thay đổi thị lực trung bình so với trước điều trị tại thời điểm 1 năm. Các tiêu chí phụ bao gồm sự thay đổi thị lực trung bình sau 2 năm, thay đổi độ dày võng mạc trên OCT, số mũi tiêm trung bình, các biến cố bất lợi tại mắt và toàn thân và giá thành của điều trị.

Tại thời điểm 1 năm, sự cải thiện thị lực trung bình so với trước điều trị của bevacizumab và ranibizumab là tương tự nhau ở 2 nhóm tiêm hàng tháng (tương ứng là +8 chữ và +8,5 chữ) và ở 2 nhóm tiêm PRN (tương ứng là +5,9 chữ và +6,8 chữ). Trong liệu trình PRN số mũi tiêm trung bình ở nhóm điều trị bevacizumab (7,7 mũi) cao hơn so với nhóm điều trị ranibizumab (6,9 mũi). Nghiên cứu cũng ghi nhận thấy sự giảm độ dày trung tâm võng mạc rõ rệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm tiêm ranibizumab hàng tháng ($152 \pm 57\mu\text{m}$) so với các nhóm khác (bevacizumab hàng tháng: $172 \pm 81\mu\text{m}$; ranibizumab PRN: $166 \pm 66\mu\text{m}$; bevacizumab PRN: $172 \pm 81\mu\text{m}$) [44].



Hình 1.9. Kết quả chức năng của nghiên cứu CATT [43]

(Nguồn: Martin DF et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 364(20), 1897-1908)

1.4.4. Tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn của bevacizumab khi dùng toàn thân như tăng huyết áp, rối loạn đông máu cũng đã không thấy khi chuyển sang dùng đường tiêm nội nhãn. Cũng như các phương pháp điều trị khác trên lâm sàng y học, việc điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch bằng bevacizumab tiêm nội nhãn cũng gặp phải những biến chứng trên lâm sàng mặc dù rất hiếm gặp. Các biến chứng này được chia làm 2 nhóm: nhóm biến chứng tức thời và nhóm biến chứng muộn. Các biến chứng tức thời của bevacizumab chủ yếu liên quan đến quy trình vô khuẩn, kỹ thuật

tiêm nội nhãn; trong khi các biến chứng muộn đa số liên quan đến được động học, bản chất cũng như tính chất nặng của bệnh lý thoái hóa hoàng điểm tuổi già. Trong nghiên cứu lâm sàng tại Mỹ năm 2011, nghiên cứu hồ sơ hồi cứu của các bệnh nhân được điều trị tiêm nội nhãn thuốc chống tăng sinh tân mạch điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch bằng thuốc pegaptanib, ranibizumab hoặc bevacizumab với thời gian theo dõi 2 năm đã đưa ra một số biến chứng. Nghiên cứu thu thập số liệu trên 6154 bệnh nhân, với tổng cộng 40903 mũi tiêm. Sau 2 năm theo dõi, tỉ lệ biến chứng tại nhãn cầu như viêm mủ nội nhãn là 0,62% bệnh nhân, bong võng mạc có vết rách là 0,67%, rách võng mạc 0,39%, viêm màng bồ đào 0,73% và xuất huyết dịch kính là 1,54% [45]. Nghiên cứu cũng đưa ra tỷ lệ mắc một trong các biến chứng trên đối với một mũi tiêm nội nhãn lần lượt là 0,09%, 0,1%, 0,06%, 0,11%, 0,23% đối với viêm mủ nội nhãn, bong võng mạc có rách, rách võng mạc, viêm màng bồ đào và xuất huyết dịch kính.

Nghiên cứu của Fung và cộng sự trên 5228 bệnh nhân, với 7113 mũi tiêm nội nhãn bevacizumab từ hơn 70 trung tâm ở 20 quốc gia đã thống kê một số biến chứng toàn thân. Các biến chứng được mô tả bao gồm trợt xước giác mạc, tổn thương thể thủy tinh, viêm mủ nội nhãn, bong võng mạc hoặc viêm màng bồ đào, đục thể thủy tinh tiến triển, mất thị lực đột ngột, tắc động mạch võng mạc, xuất huyết dưới võng mạc, rách biểu mô sắc tố, tăng huyết áp động mạch, cơn thiếu máu thoáng qua, tai biến mạch não hoặc tử vong. Trong nghiên cứu toàn cầu về mức độ an toàn của tiêm nội nhãn Bevacizumab này, các biến chứng toàn thân có thể gặp nhiều nhất là tăng huyết áp nhẹ chiếm khoảng 0,21% với 15 ca, thiếu máu

thoáng qua với 1 bệnh nhân (0,01%). Các biến chứng tại mắt do quá trình tiêm như xước giác mạc, tổn thương thể thủy tinh, xuất huyết kết mạc hay khó chịu mắt nhẹ đều rất thấp với 1-3 ca (0,01%-0,03%). Các biến chứng nặng do tiêm như bong võng mạc 3 ca (0,04%) viêm nội nhãn 1 ca (0,01%). Các biến chứng liên quan đến thuốc đáng kể nhất là phản ứng viêm màng bồ đào với 10 ca (0,14%) và đục thủy tinh thể tiên triển 1 ca. Nghiên cứu đã đưa ra kết luận tiêm nội nhãn bevacizumab an toàn trong thời gian nghiên cứu bước đầu [46]. Điều này càng được khẳng định theo thời gian khi gần đây, năm 2009 khi Jan Schutsen và cộng sự đã công bố kết quả đánh giá hệ thống tất cả 3 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng lớn và 23 nghiên cứu trước và sau điều trị bằng Bevacizumab cho thấy các tác dụng phụ của điều trị là hiếm gặp trong số 1396 bệnh nhân được điều trị [47]. Các tỷ lệ biến chứng gặp trong tiêm nội nhãn Bevacizumab cũng không có sự khác biệt đáng kể so với các tỷ lệ gặp trong điều trị bằng tiêm nội nhãn ranibizumab ở 2 thử nghiệm lâm sàng lớn là MARINA và ANCHOR. Biến chứng do thủ thuật tiêm thuốc gây ra nặng nhất là viêm nội nhãn. Phản ứng viêm nội nhãn sau khi tiêm vào dịch kính của bevacizumab là rất thấp 0,01% - 0,08% (Todd 2010). Phản ứng viêm có đặc điểm giống với hội chứng nhiễm độc phân trước gây phản ứng viêm vô trùng sau tiêm đôi khi nặng với mù tiền phòng. Các kết quả này đã được khẳng định sau 12 tháng theo dõi trên 1265 bệnh nhân với nhiều chẩn đoán, bao gồm cả thoái hóa hoàng điểm tuổi già với 4303 mũi tiêm nội nhãn bevacizumab [48]. Các tác giả cũng nhấn mạnh rằng, một vài biến chứng có thể là kết quả của bệnh lý đã có sẵn trước đó. Gần đây trong nghiên cứu CATT, các biến cố bất lợi nghiêm trọng tại thời điểm 1

năm cao hơn ở nhóm điều trị bevacizumab (24%) so với nhóm điều trị ranibizumab nhưng không có ý nghĩa thống kê. Tại thời điểm 2 năm của nghiên cứu tỷ lệ tử vong ở cả nhóm điều trị là tương tự nhau. Một điểm lưu ý là xu hướng tuổi già hơn ở nhóm điều trị bevacizumab so với nhóm điều trị ranibizumab (80,1 tuổi so với 79,2 tuổi) và tỷ lệ có các bệnh toàn thân mắc kèm cũng như có tiền sử tim mạch trước điều trị cao hơn ở nhóm điều trị bevacizumab so với nhóm điều trị ranibizumab có thể ảnh hưởng xu hướng gia tăng biến cố bất lợi ở nhóm này [43].

1.4.5. Vai trò điều trị của bevacizumab trong bệnh lý thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch

Các nghiên cứu tiêm nội nhãn bevacizumab điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch đã cung cấp những bằng chứng cho thấy cải thiện thị lực trong mọi thể tân mạch. Kể từ khi được thực hiện lần đầu vào năm 2005, việc sử dụng bevacizumab trong điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch ngày càng trở nên phổ biến. Tuy mới chỉ được FDA chấp nhận cho điều trị ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn dưới dạng truyền tĩnh mạch nhưng hiện nay thuốc đã được sử dụng off-label rất phổ biến trong nhãn khoa để điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch. Liều tiêm nội nhãn của Bevacizumab trong các nghiên cứu đều dao động từ 1mg - 2,5mg, nhưng nghiên cứu PACORES so sánh hiệu quả điều trị của liều 1,25mg và liều 2,5mg đã kết luận rằng tác dụng điều trị của 2 liều là như nhau nhưng liều 2,5mg có thể đi kèm với tỷ lệ các tác dụng không mong muốn cao hơn. Điều này cũng hoàn toàn phù hợp với ghi nhận trong các nghiên cứu khác [49]. Do vậy hiện nay liều thường được sử dụng là 1,25mg. Hiệu quả điều trị tốt của bevacizumab trong thoái hóa hoàng

điểm tuổi già thể tân mạch đã được nhiều nghiên cứu khẳng định. Nghiên cứu ABC còn cung cấp bằng chứng cho thấy sử dụng bevacizumab tiêm nội nhãn có hiệu quả tốt hơn các điều trị chuẩn trước đó như PDT hay pegaptanib. Nghiên cứu CATT so sánh đối đầu giữa ranibizumab và bevacizumab mặc dù còn một số hạn chế nhưng đã cung cấp bằng chứng khoa học cao nhất cấp độ 1 chứng minh hiệu quả điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch tương tự nhau của 2 thuốc. Điều này đã dẫn tới sự chấp thuận phê duyệt sử dụng bevacizumab điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch trong bệnh viện tại một số quốc gia như Ấn Độ, Thái Lan và gần đây nhất là Pháp.

Tại Việt nam, nhận thức được tầm quan trọng và những thách thức trong điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già nên từ nhiều năm qua **ngành nhãn** khoa đã tiến hành một số nghiên cứu về đặc điểm hình thái của bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già trên người Việt nam và từng bước thực hiện một số phương pháp điều trị tiên tiến. Từ năm 2010 một số báo cáo nghiên cứu nhỏ lẻ về việc sử dụng Bevacizumab trong điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch đã cho thấy những kết quả bước đầu rất khả quan. Nhu cầu về một nghiên cứu toàn diện về phương pháp điều trị mới này ngày càng trở nên cấp thiết khi số lượng bệnh nhân ngày càng tăng và việc sử dụng bevacizumab ngày càng trở nên phổ biến trên **thế giới** cũng như tại Việt Nam đồng thời được thử nghiệm trong cả bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh và bệnh võng mạc trẻ đẻ non.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. 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 1/2012 đến 12/2014.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch hoạt tính theo tiêu chuẩn chẩn đoán được mô tả ở phần dưới.
- Bệnh nhân từ 50 tuổi trở lên.
- Bệnh nhân có tân mạch/ tổn thương do tân mạch phải bao trùm vùng hố hoàng điểm.
- Bệnh nhân có các môi trường tại mắt phải trong & đồng tử giãn đủ để chụp đáy mắt tốt.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có mắt đục nhất.
- Bệnh nhân đã được điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch bằng các phương pháp khác.
- Bệnh nhân có tổn thương xơ hoặc teo võng mạc, rách BMST vùng hoàng điểm.
- Bệnh nhân có tiền sử mổ bong võng mạc, lỗ hoàng điểm, cắt dịch kính.
- Bệnh nhân bị cận thị ở mắt nghiên cứu ≥ 6 đi-ốp.

2.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán tân mạch

Tiêu chuẩn chẩn đoán tân mạch hoạt tính theo Cohen Y dựa trên các tiêu chí sau [50]:

Trên lâm sàng khi có xuất tiết và/hoặc xuất huyết võng mạc và test Amler dương tính.

Chẩn đoán xác định khi bệnh nhân có dò thuốc trên chụp kí mạch huỳnh quang và có biến đổi trên chụp OCT: phù hoàng điểm hay có dịch dưới võng mạc, bong biểu mô sắc tố, nang dưới võng mạc.

2.1.4. Chia nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bệnh nhân trong nghiên cứu được phân bổ ngẫu nhiên vào 2 nhóm với hai liệu trình tiêm tùy biến theo cá thể (PRN) và tiêm liều nạp và tùy biến (LD) nhằm đánh giá hiệu quả điều trị chung của thuốc và của từng liệu trình sử dụng bevacizumab tiêm nội nhãn điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch.

Tiêm tùy biến theo cá thể (PRN)

- Bệnh nhân được tiêm một mũi đầu tiên và được theo dõi đánh giá định kỳ hàng tháng về giải phẫu và chức năng và tiêm theo đáp ứng của bệnh nhân.
- Bệnh nhân được dừng tiêm khi ổn định về giải phẫu và chức năng sau 2 lần khám liên tiếp.

Tiêm liều nạp và tùy biến (LD):

- Bệnh nhân được tiếp liên tiếp 3 mũi đầu tiên hàng tháng và sau đó được theo dõi và đánh giá về giải phẫu và chức năng để tiêm tùy biến theo đáp ứng của bệnh nhân.

- Bệnh nhân được dùng tiêm khi ổn định về thị lực và giải phẫu sau 2 lần khám liên tiếp.

2.1.5. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Đáy mắt - màng bồ đào thuộc Bệnh viện Mắt Trung ương trong thời gian từ 1/2012 - 12/2014.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng có phân bổ ngẫu nhiên.

2.2.2. Cỡ mẫu và chọn mẫu

Cỡ mẫu được tính dựa trên công thức so sánh mẫu hai tỷ lệ.

$$n = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu tối thiểu cho một nhóm $z_{1-\alpha/2}$: hệ số tin cậy.

α : mức ý nghĩa $1-\beta$: lực mẫu

P_1 : ước lượng tỉ lệ cải thiện thị lực trong nhóm 1.

P_2 : ước lượng tỉ lệ cải thiện thị lực trong nhóm 2.

\bar{P} : $(P_1 + P_2)/2$

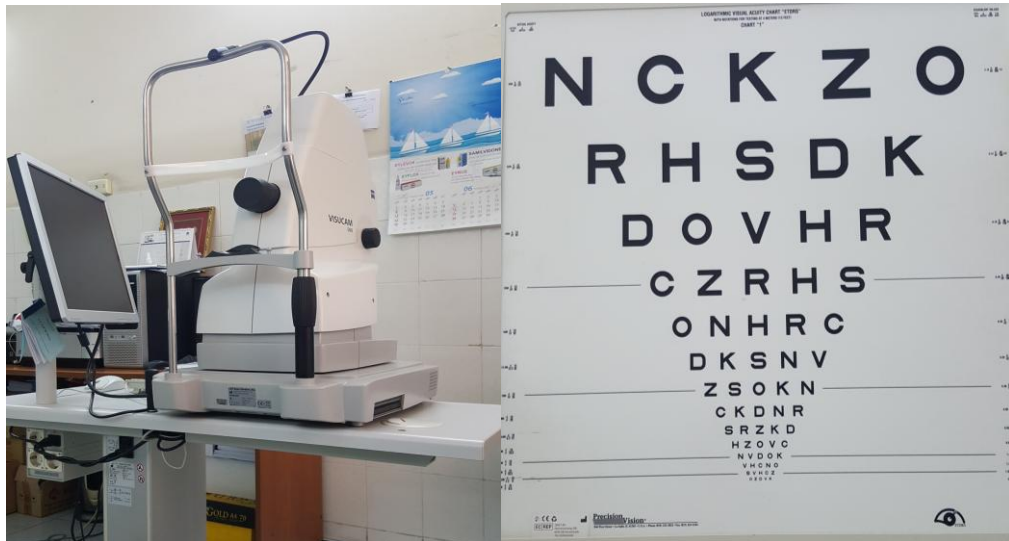
Thay các hệ số với $\alpha = 0,95$; $P_1 = 0,90$; $P_2 = 0,72$; $1-\beta = 0,80$ thì cỡ mẫu $n = 50$.

Do vậy số bệnh nhân cho nghiên cứu cả 2 nhóm là $50 \times 2 = 100$.

Lựa chọn bệnh nhân: bệnh nhân được lựa chọn khi đến thăm khám tại khoa Đáy mắt trong thời gian nghiên cứu.

2.2.3. Phương tiện nghiên cứu

Gồm có bảng thị lực LogMAR ETDRS 4m; Test Amsler, Sinh hiển vi đèn khe để khám bệnh cùng với kính soi đáy mắt Volk NC, Kính soi đáy mắt đảo ngược; Máy chụp mạch huỳnh quang kỹ thuật số Carl Zeiss; Máy OCT Circus; thuốc Bevacizumab (Avastin) và bộ dụng cụ tiêm nội nhãn.



A

B



C

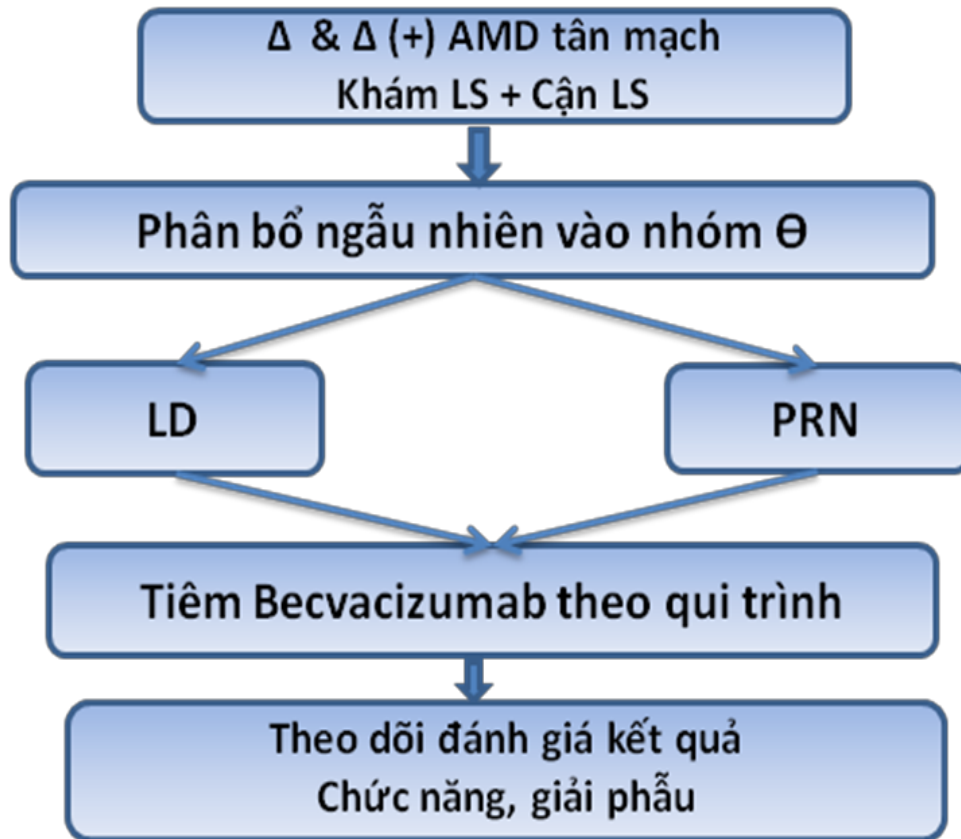
D

Hình 2.1. Các phương tiện nghiên cứu (A: máy chụp mạch huỳnh quang; B: bảng đo thị lực ETDRS; C và D: máy chụp OCT)

(Nguồn: Ảnh chụp thực tế các thiết bị tại Bệnh viện Mắt Trung ương)

2.2.4. Quy trình tiến hành nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo quy trình được thể hiện trong sơ đồ sau:



Hình 2.2. Quy trình nghiên cứu

Cụ thể các bước trong quy trình được thực hiện như sau:

Bước 1: Lựa chọn bệnh nhân và chẩn đoán xác định tân mạch thể hoạt tính.

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 qui đổi theo bảng LogMax, đo nhãn áp bằng nhãn áp kế Maclakov, làm test Amsler, khám bán phần trước, soi đáy mắt với đồng tử giãn để đánh giá các tổn thương thoái hóa hoàng điểm tuổi già.

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 theo qui chuẩn trước điều trị.

Bước 2: Phân bổ ngẫu nhiên vào nhóm điều trị.

Các bệnh nhân sau khi đã được khám nghiệm lâm sàng và cận lâm sàng đầy đủ và chẩn đoán xác định thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được lựa chọn vào nghiên cứu. Các bệnh nhân đã được lựa chọn vào nghiên cứu được chia ngẫu nhiên thành hai nhóm lẻ và chẵn sau khi bốc thăm ngẫu nhiên từ hòm phiếu kín gồm 100 số. Các bệnh nhân nhóm lẻ được điều trị theo liệu trình tiêm tùy biến PRN: tiêm nội nhãn Bevacizumab ở lần khám đầu tiên sau đó được theo dõi và tiêm khi cần. Các bệnh nhân trong nhóm chẵn sẽ được điều trị theo liệu trình tiêm liều nạp LD: tiêm nạp 3 liều liên tiếp trong 3 tháng đầu và sau đó được theo dõi và tiêm khi cần.

Bước 3: Tiêm nội nhãn Bevacizumab

Toàn bộ bệnh nhân đều được tiêm nội nhãn Bevacizumab 1,25mg/0,05ml với qui trình điều trị chuẩn như sau:

Chuẩn bị:

Kíp tiêm gồm một bác sĩ nhãn khoa và một điều dưỡng chuyên khoa mắt đã được đào tạo về phụ tiêm nội nhãn.

Điều dưỡng phụ tiêm sẽ chuẩn bị bàn thủ thuật và các dụng cụ vô khuẩn cần thiết cho việc thực hiện thủ thuật gồm có mũ, khẩu trang, găng tay vô khuẩn, hộp đựng dụng cụ vô khuẩn, vành mi vô khuẩn, tấm bông, gạc vô khuẩn, bơm kim tiêm vô khuẩn.

Kiểm tra về hồ sơ bệnh án và các xét nghiệm cận lâm sàng về chẩn đoán hình ảnh và phiếu cung cấp thông tin và cam kết chấp thuận tham gia nghiên cứu.

Bệnh nhân: được khám mắt toàn diện có giãn đồng tử (nếu không có chống chỉ định) theo quy trình khám chuẩn chung và được tư vấn trước thủ thuật tiêm bevacizumab (Avastin) về các lợi ích cũng như nguy cơ của phương pháp điều trị và các bước theo dõi kiểm tra trong suốt quá trình điều trị.

Các bước tiến hành:

Thủ thuật tiêm được tiến hành tại phòng tiêm của khoa tuân thủ nguyên tắc vô khuẩn tuyệt đối. Bác sĩ thực hiện thủ thuật rửa tay theo quy trình rửa tay vô khuẩn tại phòng mổ, thủ thuật và đi găng tay vô khuẩn để tiến hành thủ thuật.

Bệnh nhân được vô cảm bằng nhỏ thuốc tê bề mặt của nhãn cầu trước khi tiến hành thủ thuật 10 phút.

Toàn bộ mi mắt và kết mạc sẽ được sát trùng bằng povidone iod trước khi tiến hành tiêm.

Thuốc tiêm được lấy vô khuẩn vào trong kim tiêm insulin 30 gauge với liều lượng là 1,25mg/0,05ml.

Bệnh nhân được đặt vành mi và tiêm ở phần từ thái dương dưới trên vùng pars plana cách rìa 3,5mm bằng kim 30 gauge.

Yêu cầu bệnh nhân cố định mắt bằng cách nhìn vào một điểm tiêu cố định.

Khi tiêm hướng mũi kim vuông góc với củng mạc và đâm sâu ít nhất 2/3 chiều dài mũi kim tiêm.

Bơm thuốc từ từ vào trong buồng dịch kính đến khi hết thuốc và từ từ rút mũi kim tiêm ra để tránh trào ngược thuốc. Chú ý nên luân chuyển vị trí tiêm ở các lần tiêm khác nhau.

Sau khi tiêm bệnh nhân được khám đáy mắt để loại trừ các biến chứng và kiểm tra mức độ lưu thông máu của động mạch trung tâm võng mạc.

Bệnh nhân được tra thuốc nhỏ kháng sinh sau khi tiêm và băng che tạm thời trong ngày đầu.

Dặn dò bệnh nhân báo ngay cho bác sĩ về các triệu chứng bất thường sau tiêm như giảm thị lực, đau nhức mắt hay đỏ mắt đặc biệt lưu ý trong tuần đầu sau tiêm. Dặn và hẹn bệnh nhân tuân thủ lịch tái khám theo định kì.

Bước 4: Theo dõi và đánh giá kết quả điều trị

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 μ m.
- Xuất hiện các xuất huyết vùng hoàng điểm mới.

2.2.5. Biến số/chỉ số chính của nghiên cứu

Nghiên cứu có 3 nhóm biến số/chỉ số chính theo các mục tiêu nghiên cứu.

Nhóm biến số về hình thái lâm sàng của bệnh gồm có

- Tuổi: các bệnh nhân trong nghiên cứu được chia thành 3 nhóm tuổi:

- Từ 50 - 59 tuổi
- Từ 60 - 75 tuổi
- Trên 75 tuổi

- Giới

- Chỉ số cơ thể BMI

- Nghề nghiệp liên quan đến mức độ tiếp xúc ánh sáng được chia thành 2 nhóm: Nhóm có nghề nghiệp làm việc trong nhà và nhóm có nghề nghiệp làm việc ngoài trời.

- Tiền sử bệnh tật có liên quan đến các yếu tố nguy cơ gây bệnh gồm có:

- Tiền sử hút thuốc lá.
- Tiền sử tăng huyết áp.
- Tiền sử đái tháo đường.
- Tiền sử gia đình có người bị thoái hóa hoàng điểm tuổi già.

- Các chỉ số lâm sàng:

○ Các triệu chứng cơ năng: gồm có nhìn mờ, ám điểm trung tâm, nhìn méo hình, rối loạn sắc giác.

○ Các dấu hiệu thực thể: gồm có drusen cứng, mềm; biến đổi BMST, bong BMST, bong thanh dịch võng mạc (TDVM), xuất huyết võng mạc trung tâm, phù hoàng điểm, sẹo xơ, xuất tiết cứng và tình trạng thể thủy

ting. Kích thước của xuất huyết và của toàn bộ tổn thương trên võng mạc sẽ được đo theo đơn vị đường kính gai thị.

○ Tình trạng thể thủy tinh được phân loại theo bảng chia độ đục thể thủy tinh theo phân loại WHO với các mức độ như sau:

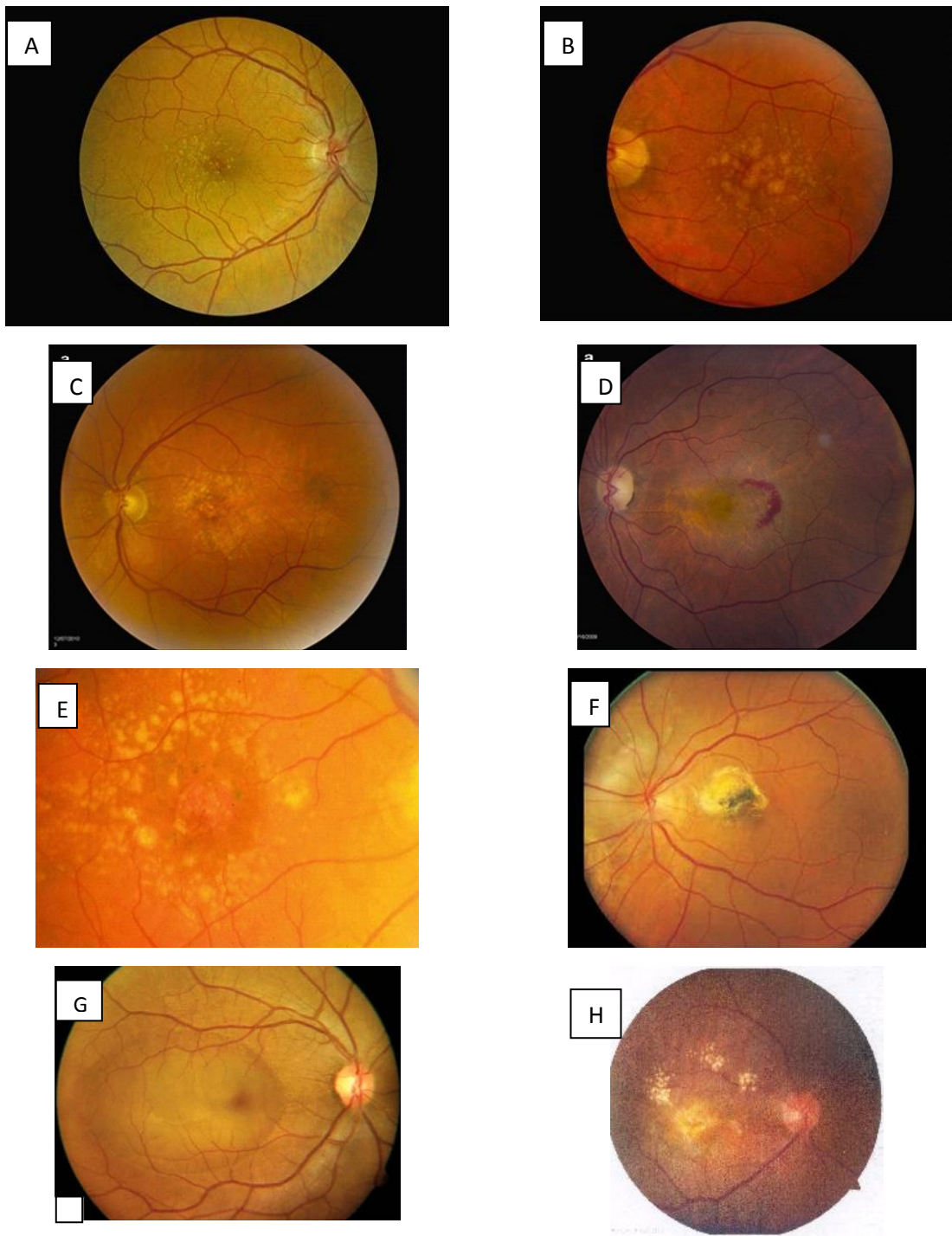
Biểu hiện 1: khu vực nhân phôi trở nên kém trong suốt hơn bình thường nhưng ranh giới giữa nhân phôi phía trước và nhân phôi phía sau vẫn còn trong suốt.

Biểu hiện 2: khu vực nhân phôi trở nên tương đối đồng nhất, khoảng trong suốt phân cách giữa nhân phôi trước và nhân phôi sau không còn thấy rõ, ánh hồng đồng tử bị nhạt đi.

Biểu hiện 3: khu vực nhân phôi đục hoàn toàn, các cấu trúc của nhân phôi không còn thấy được, ánh đồng tử tối.

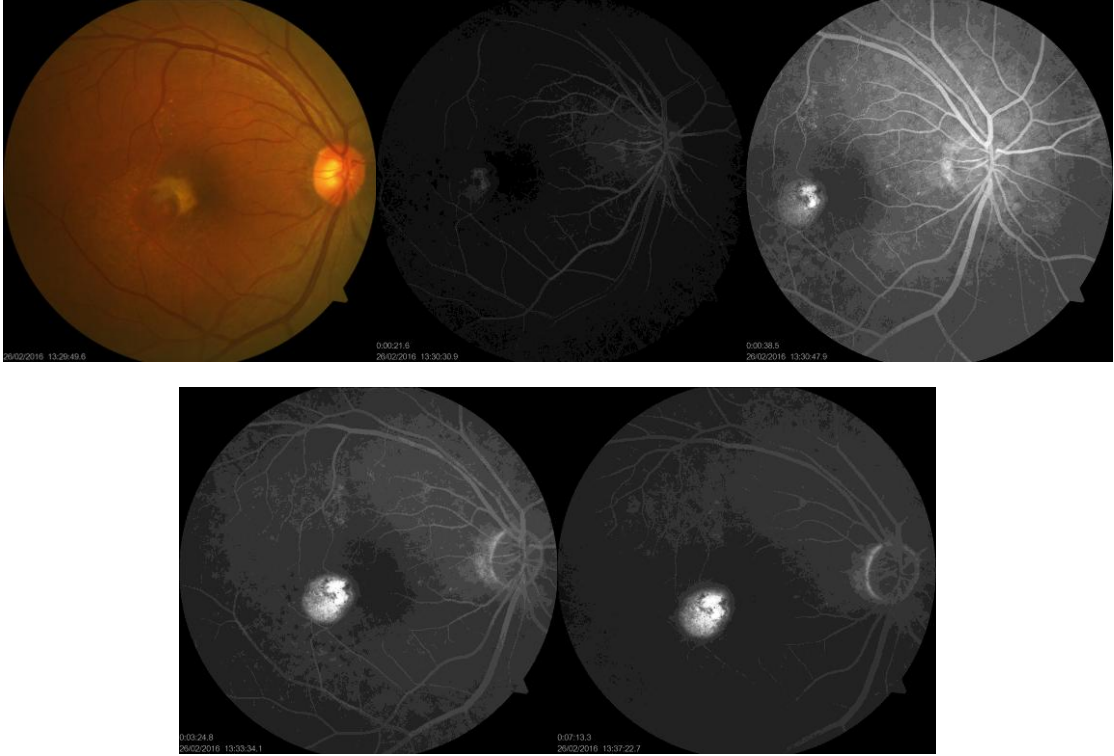
Năm mức độ đục nhân được xác định dựa vào so sánh với ba biểu hiện trên:

- + Đục nhân độ 0: tổn thương chưa đạt mức biểu hiện 1.
- + Đục nhân độ 1: tổn thương bằng hoặc nặng hơn so với biểu hiện 1 nhưng chưa bằng biểu hiện 2.
- + Đục nhân độ 2: tổn thương bằng hoặc nặng hơn so với biểu hiện 2 nhưng chưa bằng biểu hiện 3.
- + Đục nhân độ 3: tổn thương bằng hoặc nặng hơn so với mức biểu hiện 3.
- + Đục nhân độ 4: không thể chia độ do sẹo giác mạc, vẫn đục ở tiền phòng hoặc tình trạng đục Morgani. Trường hợp ánh sáng không thể chiếu xuyên qua thể thủy tinh được để đánh giá mức độ đục vỏ và đục dưới bao sau (do nhân trung tâm đục quá nhiều) cũng được xếp vào mức độ này.



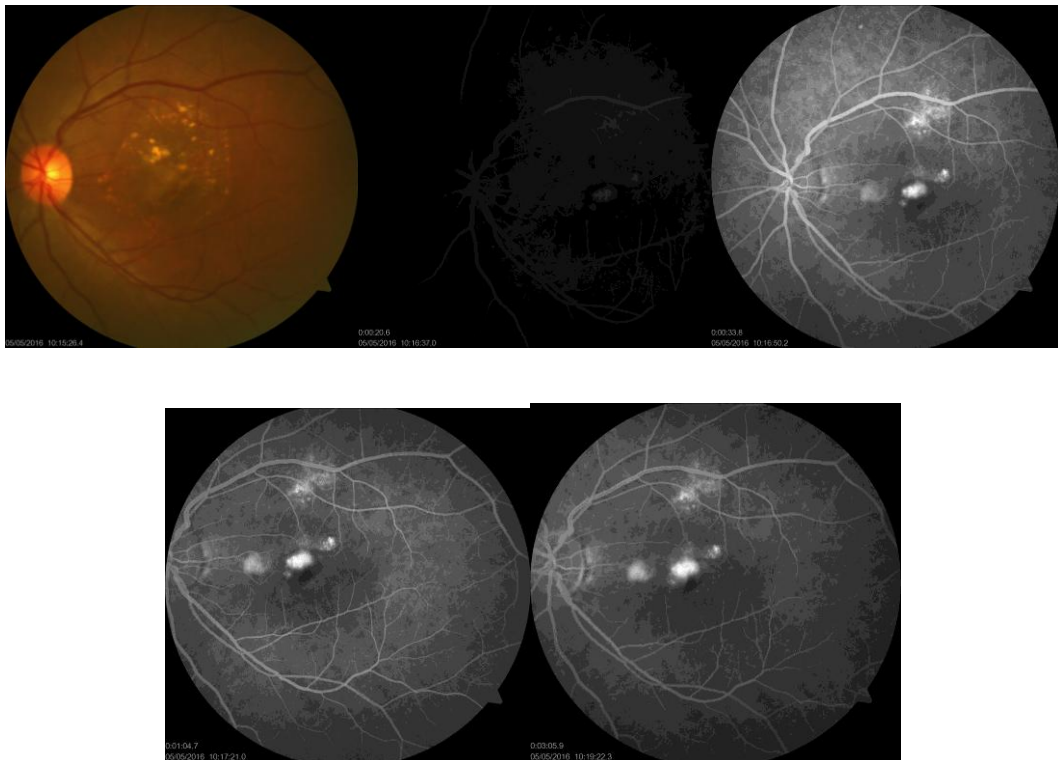
Hình 2.3. Các triệu chứng thực thể (A: Drusen cứng; B: Drusen mềm; C: Biến đổi BMST; D: Xuất huyết võng mạc; E: Drusen mềm và biến đổi BMST; F: Sẹo võng mạc; G: Bong BMST; H: Xuất tiết và sẹo xơ võng mạc)
 (Nguồn: Allen C. Ho and Carl D. Regillo (2011). *Age-related macular degeneration diagnosis and treatment*, và ảnh của bệnh nhân nghiên cứu)

- Các triệu chứng trên cận lâm sàng: gồm có drusen cứng, mềm; bong BMST, bong thanh dịch võng mạc.



Hình 2.4. Bong biểu mô sắc tố

(Nguồn: Ảnh chụp thực tế bệnh nhân tại khoa Đáy mắt- màng bồ đào,
Bệnh viện Mắt Trung ương)



Hình 2.5. Bong thanh dịch võng mạc

(Nguồn: Ảnh chụp thực tế bệnh nhân tại khoa Đáy mắt – màng bồ đào, Bệnh viện Mắt Trung ương)

○ Thị lực: được đánh giá theo thang thị lực LogMar sau khi bệnh nhân được đo bằng bảng thị lực ETDRS LogMar 4 m. Thang thị lực được đánh giá từ 0-2 đơn vị LogMar với mỗi chữ trong bảng thị lực tương đương 0,02 đơn vị LogMar. Thị lực LogMar đo được càng nhỏ thì thị lực bệnh nhân càng tốt.

○ Giải phẫu: đánh giá dựa vào độ dày võng mạc trung tâm đo trên OCT tính theo đơn vị μm .

- Độ dày võng mạc trung tâm bình thường từ 220-260 μm .
- Độ dày võng mạc trung tâm phù khi $> 260 \mu\text{m}$.

○ Các hình thái tân mạch: Dựa trên các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của các bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già mà chia thành 3 hình thái tân mạch:

▪ Tân mạch hiện/nhìn thấy:

- Triệu chức cơ năng: Thị lực giảm nhanh, ám điểm và méo hình rõ
- Các dấu hiệu thực thể: phù; bong thanh dịch võng mạc; xuất huyết võng mạc.
- Dấu hiệu trên chụp mạch huỳnh quang: Hình ảnh vùng tăng huỳnh quang ở thì sớm thường trước giây thứ 30 và ngấm tối đa ở thì muộn.
- Dấu hiệu trên chụp OCT: tăng độ dày của lớp được tạo bởi các thụ thể cảm quang và biểu mô sắc tố; phù hoàng điểm; bong thanh dịch võng mạc.

▪ Tân mạch ẩn:

- Triệu chứng cơ năng: thị lực giảm từ từ, nhìn biến dạng tăng dần nên bệnh nhân không nhớ chính xác thời gian xuất hiện triệu chứng.
- Dấu hiệu thực thể: xuất huyết hoặc xuất tiết cứng trên võng mạc. Xuất tiết thường gặp ở thể tân mạch ẩn.
- Dấu hiệu trên chụp mạch huỳnh quang: tân mạch thường không rõ ràng ở thì sớm tuy nhiên nó cho thấy hình ảnh huỳnh quang không đồng nhất tiến triển kèm theo tỏa lan huỳnh quang muộn. Các dấu hiệu huỳnh quang thường gặp nhất là các điểm tăng huỳnh quang nhỏ rải rác gọi là pin-points.

- Dấu hiệu trên OCT: phù hoàng điểm hoặc bong thanh dịch võng mạc kín đáo. Tân mạch có thể tạo nên hình ảnh tăng phản quang ở lớp được tạo bởi biểu mô sắc tố và thụ thể cảm quang. Trên OCT tân mạch ẩn thường kèm theo bong BMST.
- Tân mạch hỗn hợp: Pha trộn các đặc điểm triệu chứng học của cả hai hình thái tân mạch kể trên.

Nhóm biến số về kết quả điều trị:

- Kết quả về chức năng thị lực: Thị lực sau can thiệp điều trị sẽ được so sánh với thị lực trước can thiệp. Sự thay đổi thị lực được đánh giá theo 3 mức độ:
 - Thị lực cải thiện tốt khi thay đổi thị lực trước sau $\geq 0,3\text{LogMar}$.
 - Thị lực cải thiện trung bình khi thay đổi thị lực trước sau từ 0 đến $0,3\text{ LogMar}$.
 - Thị lực không cải thiện khi thay đổi thị lực $< 0\text{ LogMar}$.
- Kết quả về giải phẫu: Đánh giá theo sự thay đổi của độ dày trung bình vùng võng mạc trung tâm trên OCT trước và sau can thiệp.
- Các tai biến và biến chứng của phương pháp:
 - Các tai biến do qui trình tiêm:
 - ✓ Xuất huyết kết mạc
 - ✓ Xước giác mạc
 - ✓ Chạm thể thủy tinh

- ✓ Trào ngược thuốc
- ✓ Gãy hoặc tắc kim
- Các biến chứng của phương pháp điều trị:
 - ✓ Viêm giác mạc chấm nông
 - ✓ Viêm màng bồ đào
 - ✓ Xuất huyết dịch kính
 - ✓ Đục thể thủy tinh
 - ✓ Bong rách võng mạc
 - ✓ Viêm mủ nội nhãn.

Nhóm biến số về các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị:

○ Yếu tố ảnh hưởng đến kết quả giải phẫu về độ dày trung bình trung tâm võng mạc:

- Nhóm điều trị:
 - Liệu trình tùy biến theo nhu cầu (PRN)
 - Liệu trình tiêm liều nạp và tùy biến (LD).
- Hình thái tân mạch:
 - Tân mạch hiện
 - Tân mạch ẩn
 - Tân mạch hỗn hợp.

- Kích thước tổn thương đo theo đường kính gai thị phân thành 3 nhóm
 - Bé khi < 2 đường kính gai
 - Trung bình khi từ 2- < 3 đường kính gai
 - Lớn khi ≥ 3 đường kính gai.
- Yếu tố ảnh hưởng đến kết quả chức năng về thị lực:
 - Nhóm điều trị:
 - Liệu trình tùy biến theo nhu cầu (PRN)
 - Liệu trình tiêm liều nạp và tùy biến (LD).
 - Hình thái tân mạch: tân mạch hiện, tân mạch ẩn và tân mạch hỗn hợp.
 - Kích thước tổn thương theo cách đo và phân loại như trên

2.2.6. Xử lý dữ liệu và phân tích số liệu

Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập bằng phiếu lấy thông tin từ hồ sơ bệnh án, sau khi thu thập được làm sạch, mã hóa và xử lý các thông tin trên phiếu điều tra.

Số liệu được nhập bằng phần mềm Epi Data 3.0 và quản lý bằng phần mềm SPSS 18.0.

Phân tích số liệu

Phân tích đơn biến được tiến hành để mô tả đặc điểm hình thái lâm sàng của bệnh: Phân tích mô tả tần suất được sử dụng cho các biến phân loại như giới, hình thái lâm sàng của tân mạch...; Mô tả giá trị trung bình,

khoảng tin cậy và phân bố được sử dụng cho các biến liên tục như thị lực trước can thiệp.

Kiểm định ANOVA lặp lại được sử dụng để kiểm tra hiệu quả điều trị của thuốc qua thời gian.

Kiểm định t độc lập được sử dụng để so sánh một số chỉ số hiệu quả điều trị giữa hai nhóm.

Mô hình hồi quy tuyến tính được sử dụng để xác định các nhóm biến số ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị. Biến độc lập là kết quả về thị lực và giải phẫu, biến phụ thuộc là các liệu trình điều trị, hình thái tân mạch và kích thước tổn thương.

2.2.7. 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 TƯ thông qua:

- + Đối tượng nghiên cứu được giải thích rõ về mục đích và nội dung của nghiên cứu trước khi tham gia nghiên cứu. Mọi thông tin cá nhân của đối tượng nghiên cứu được bảo mật.

- + Nhà nghiên cứu tuân thủ chặt chẽ quy trình sử dụng thuốc, theo dõi và kiểm tra hiệu quả điều trị được đề ra trong đề cương nghiên cứu.

- + Các thông tin thu thập chỉ phục vụ cho mục tiêu nghiên cứu.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ

Nghiên cứu trên 100 bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch được điều trị tại khoa Đáy mắt, Bệnh viện Mắt Trung ương trong thời gian từ 1/2012- 12/2014 chúng tôi thu được các kết quả được trình bày dưới đây.

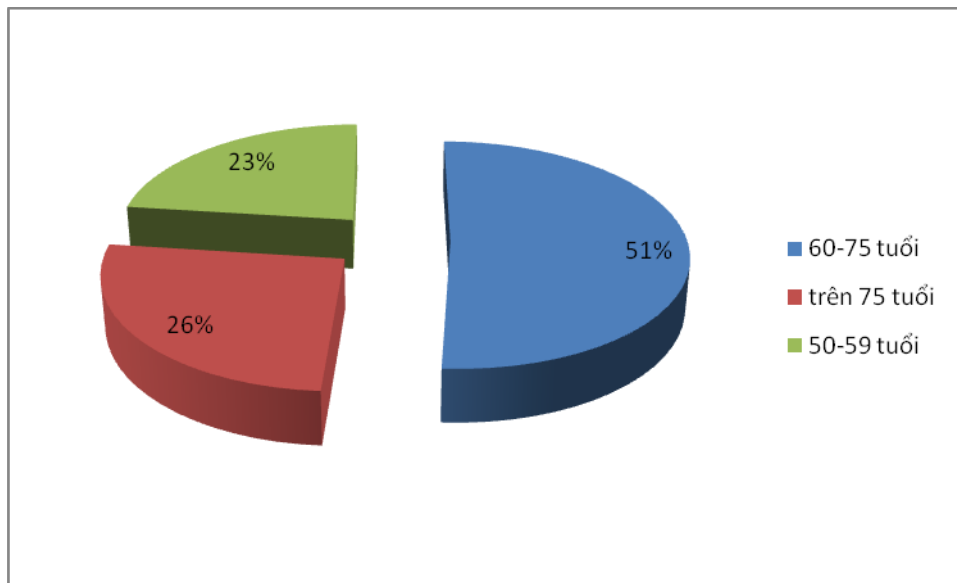
3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Sự phân bố tuổi của bệnh nhân trong nghiên cứu được trình bày trong bảng 3.1:

Bảng 3.1: Độ tuổi trung bình nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đối tượng	Trung bình (Giá trị trung bình)	Độ lệch chuẩn (Std)
Chung (n=100)	67,6	9,29
Nhóm PRN (n=50)	68,7	9,53
Nhóm LD (n=50)	66,5	8,99

Nhận xét: Độ tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 67,6 tuổi (std=9,29). Tuổi thấp nhất là 50 tuổi và cao nhất là 88 tuổi. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ tuổi giữa hai nhóm PRN và nhóm LD.



Biểu đồ 3.1: Phân bố theo nhóm tuổi của bệnh nhân

Trong nghiên cứu nhóm bệnh nhân có độ tuổi 60-75 tuổi là nhóm chiếm nhiều nhất (51%).

Sự phân bố giới và nghề nghiệp của bệnh nhân nghiên cứu được trình bày trong bảng 3.2:

Bảng 3.2: Phân bố giới, nghề nghiệp của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

	Chung	Nhóm PRN	Nhóm LD
Giới			
Nam	69 (69%)	38 (76%)	31 (62%)
Nữ	31 (31%)	12 (34%)	19 (38%)
Nghề nghiệp			
Trong nhà	28 (28%)	15 (30%)	13 (26%)
Ngoài trời	72 (72%)	35 (70%)	37 (74%)

Nhận xét: Phân bố giới tính của bệnh nhân trong nghiên cứu là 69% là nam và 31% là nữ và được phân bố tương đồng về tỷ lệ ở hai nhóm PRN và nhóm LD ($p > 0,05$).

Có 28% đối tượng nghiên cứu làm nghề nghiệp trong nhà và 72% đối tượng nghiên cứu làm ngoài trời. Nghề nghiệp ở hai nhóm PRN là LD là như nhau ($p>0,05$).

Một số đặc điểm toàn thân của bệnh nhân trong nghiên cứu được trình bày trong bảng 3.3:

Bảng 3.3: Một số đặc điểm toàn thân của đối tượng nghiên cứu

Đặc tính	Chung	PRN	LD
HA tối đa	127,1±12,3mmHg	129,8±12,4 mmHg	124,3±11,6 mmHg
HA tối thiểu	79,7±7,2 mmHg	80,1±6,96 mmHg	79,2±7,5 mmHg
BMI	22,4±2,57	22,7±2,3	22,2±2,8

Nhận xét: Trung bình huyết áp tối đa của bệnh nhân trong nghiên cứu là 127,1mmHg (độ lệch chuẩn=12,3). Trung bình huyết áp tối đa của nhóm PRN cao hơn nhóm LD là 5.5mmHg ($p<0,05$).

Trung bình huyết áp tối thiểu của bệnh nhân trong nghiên cứu là 79,7mmHg (độ lệch chuẩn=7,2). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trung bình huyết áp tối thiểu ở hai nhóm PRN và LD.

Trung bình chỉ số khối cơ thể BMI của bệnh nhân trong nghiên cứu là 22,4 (độ lệch chuẩn=2,57). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trung bình chỉ số khối cơ thể ở hai nhóm PRN và LD.

Tiền sử bệnh của nhóm nghiên cứu được trình bày trong bảng 3.4:

Bảng 3.4: Tiền sử bệnh lý của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

	Chung	Nhóm PRN	Nhóm LD
Tiền sử hút thuốc lá			
Có	35 (35%)	19 (38%)	16(32%)
Không	65 (65%)	31 (62%)	34 (68%)
Tiền sử tăng huyết áp			
Có	32 (32%)	21 (42%)	11 (22%)
Không	68 (68%)	29 (58%)	39 (78%)
Tiền sử rối loạn mỡ máu			
Có	11 (11%)	7 (14%)	4 (8%)
Không	89 (89%)	43 (86%)	46 (92%)
Tiền sử đái tháo đường			
Có	9 (9%)	7 (14%)	2 (4%)
Không	91 (91%)	43 (86%)	48 (96%)
Tiền sử gia đình			
Không	100 (100%)	50 (100%)	50 (100%)

Nhận xét: Nhìn chung, bệnh nhân trong nghiên cứu phần lớn có tiền sử hút thuốc lá (35%). Tỷ lệ mắc các bệnh như tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu, đái tháo đường thấp hơn lần lượt là 32%, 11%, 9%. Đặc biệt tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều không có tiền sử bệnh gia đình.

3.2. Hình thái lâm sàng của bệnh nhân trong nghiên cứu

3.2.1. Triệu chứng cơ năng

Các triệu chứng cơ năng của nhóm nghiên cứu được trình bày trong bảng 3.5:

Bảng 3.5: Triệu chứng cơ năng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

	Chung	Nhóm PRN	Nhóm LD
Nhìn mờ	93 (93%)	47 (94%)	46 (92%)
Ám điễm	45 (45%)	19 (38%)	26 (52%)
Méo hình	33 (33%)	15 (15%)	16 (16%)
RL màu	5 (5%)	2 (4%)	3 (6%)

Nhận xét: Nhìn chung, phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu đều có dấu hiệu cơ năng là nhìn mờ (93%). Tỷ lệ các dấu hiệu ám điễm, méo hình, rối loạn màu lần lượt là 45%, 33%, và 5%.

3.2.2. Dấu hiệu thực thể

Các dấu hiệu thực thể của nhóm nghiên cứu được trình bày trong bảng 3.6:

Bảng 3.6: Dấu hiệu thực thể của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

	Chung	Nhóm PRN	Nhóm LD
Drusen cứng	14 (14%)	5 (10%)	9 (18%)
Drusen mềm	13 (13%)	7 (14%)	6 (12%)
Biến đổi biểu mô sắc tố	47 (47%)	20 (20%)	27 (27%)
Bong biểu mô sắc tố	12 (12%)	8 (16%)	4 (8%)
Bong thanh dịch võng mạc	21 (21%)	12 (24%)	9 (18%)
Xuất huyết võng mạc	95 (95%)	47 (94%)	48 (96%)
Phù hoàng điểm	34 (34%)	13 (26%)	21 (42%)
Sẹo xơ	5 (5%)	2 (4%)	3 (6%)
Xuất tiết	25 (25%)	11 (22%)	14 (28%)

Nhận xét: Phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu có dấu hiệu xuất huyết (95%). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các dấu hiệu thực thể ở hai nhóm PRN và LD ($p > 0,05$).

3.2.3. Kết quả về xuất huyết võng mạc và kích thước tổn thương của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Kích thước xuất huyết và kích thước tổn thương của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu được ghi nhận lại bằng cách đo và tính theo đường kính gai thị trên ảnh chụp đáy mắt và được trình bày trong bảng 3.7 và 3.8:

Bảng 3.7: Kích thước xuất huyết của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

	Trung bình (đường kính gai thị)	Độ lệch chuẩn (đường kính gai thị)
Chung (n=100)	1,61	1,40
PRN (n=50)	1,62	1,36
LD (n=50)	1,60	1,46
$t = 0,07, df = 98, p > 0,05$		

Nhận xét: Trung bình kích thước xuất huyết ở nhóm PRN cao hơn nhóm LD là 0,02 đơn vị đường kính gai thị. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về kích thước xuất huyết giữa hai nhóm.

Bảng 3.8: Kích thước tổn thương của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Nhóm	Trung bình (đường kính gai thị)	Độ lệch chuẩn (đường kính gai thị)
Chung (n=100)	2,70	1,59
PRN (n=50)	2,60	1,58
LD (n=50)	2,81	1,61
$t = -0,63, df = 97, p > 0,05$		

Nhận xét: Trung bình kích thước tổn thương ở nhóm PRN thấp hơn nhóm LD 0,2 đường kính gai thị. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về kích thước tổn thương giữa hai nhóm.

3.2.4. Tình trạng thể thủy tinh của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Tình trạng đục thể thủy tinh của nhóm bệnh nhân nghiên cứu trước điều trị được đánh giá dựa theo tiêu chuẩn phân loại của WHO được trình bày trong bảng 3.9:

Bảng 3.9: Tình trạng thể thủy tinh nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Tình trạng TTT		Trong	Đục độ				TTT nhân tạo	Tổng cộng
			1	2	3	4		
PRN	Số lượng BN	1	10	14	16	0	9	50
	Số %	2.1%	20.8%	28%	32%	0%	18.0%	100.0%
LD	Số lượng BN	0	13	21	10	0	6	50
	Số %	0.0%	26.0%	42.0%	20.0%	0.0%	12.0%	100.0%
Tổng cộng	Số BN	1	23	35	26	0	15	100
	Số %	1.0%	23.0%	35.0%	26.0%	0.0%	15.0%	100.0%

Nhận xét: Có duy nhất một bệnh nhân thể thủy tinh còn trong. Có đến 15 bệnh nhân đã đặt thể thủy tinh nhân tạo (IOL). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tình trạng thể thủy tinh giữa hai nhóm.

3.2.5. Tổn thương trên chụp mạch huỳnh quang của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Tổn thương trên chụp mạch huỳnh quang của nhóm bệnh nhân nghiên cứu được trình bày trong bảng 3.10:

Bảng 3.10: Tổn thương trên chụp mạch huỳnh quang của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

	Chung	Nhóm PRN	Nhóm LD
Drusen cứng	9 (9%)	3 (6%)	6 (12%)
Drusen mềm	12 (12%)	6 (12%)	6 (12%)
Biến đổi BMST	61 (61%)	28 (56%)	33 (66%)
Bong BMST	18 (18%)	10 (20%)	8 (16%)
Bong TDVM	22 (22%)	12 (24%)	10 (20%)
Dò huỳnh quang	98 (98%)	48 (48%)	50 (50%)

Nhận xét: Phần lớn tổn thương trên mạch huỳnh quang ở các bệnh nhân trong nghiên cứu là biến đổi BMST với tỷ lệ 61%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các tổn thương trên chụp mạch huỳnh quang giữa hai nhóm PRN và LD ($p > 0,05$).

3.2.6. Phân bố hình thái tân mạch trong nhóm nghiên cứu:

Dựa trên tiêu chuẩn phân loại hình thái và đặc điểm tân mạch đã mô tả trong phần phương pháp nghiên cứu chúng tôi ghi nhận sự phân bố các hình thái tân mạch trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu được trình bày trong bảng 3.11 dưới đây:

Bảng 3.11. Sự phân bố các hình thái tân mạch của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu

Hình thái tân mạch	Nhóm		Tổng cộng
	PRN	LD	
Tân mạch ẩn	17 (34%)	13 (26%)	30 (30%)
Tân mạch hiện	20 (40%)	18 (36%)	38 (38%)
Tân mạch hỗn hợp	13 (26%)	19 (38%)	32 (32%)

Nhận xét: Nghiên cứu ghi nhận sự phân bố đồng đều giữa các hình thái tân mạch trong toàn bộ nhóm bệnh nhân nghiên cứu, không có sự khác biệt về phân bố hình thái tân mạch giữa 2 nhóm điều trị.

3.2.7. Thị lực trước khi điều trị

Thị lực trước điều trị của nhóm nghiên cứu được đo theo bảng thị lực LogMar và được trình bày trong bảng 3.12:

Bảng 3.12: Thị lực trước điều trị của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Nhóm	TL trung bình (logMAR)	Độ lệch chuẩn (Std)	Sai số chuẩn (Std.Error)
Chung (n=100)	1,31	0,48	0,05
Nhóm PRN (n=50)	1,32	0,48	0,07
Nhóm LD (n=50)	1,30	0,48	0,07

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thị lực ban đầu của các đối tượng nghiên cứu trong 2 nhóm LD – PRN ($t=0,17, df=98, p > 0.05$)

3.2.8. Độ dày võng mạc trung bình trước điều trị của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Độ dày võng mạc trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu được đo trên OCT và được ghi nhận lại trong nghiên cứu với kết quả được trình bày trong bảng 3.13:

Bảng 3.13: Độ dày võng mạc trung bình trên OCT trước điều trị

Nhóm	Độ dày trung bình (μm)	Độ lệch chuẩn (μm)	Sai số chuẩn (μm)
Chung (n=100)	352,32	101,27	10,13
Nhóm PRN (n=50)	354,46	99,74	14,11
Nhóm LD (n=50)	350,18	103,74	14,67

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chiều dày võng mạc trung tâm ban đầu giữa 2 nhóm LD – PRN của các đối tượng trong nghiên cứu này ($t= 0,21$, $df=98$, $p>0,05$).

3.3. Kết quả điều trị

3.3.1. Kết quả về mặt giải phẫu của toàn thể nhóm nghiên cứu

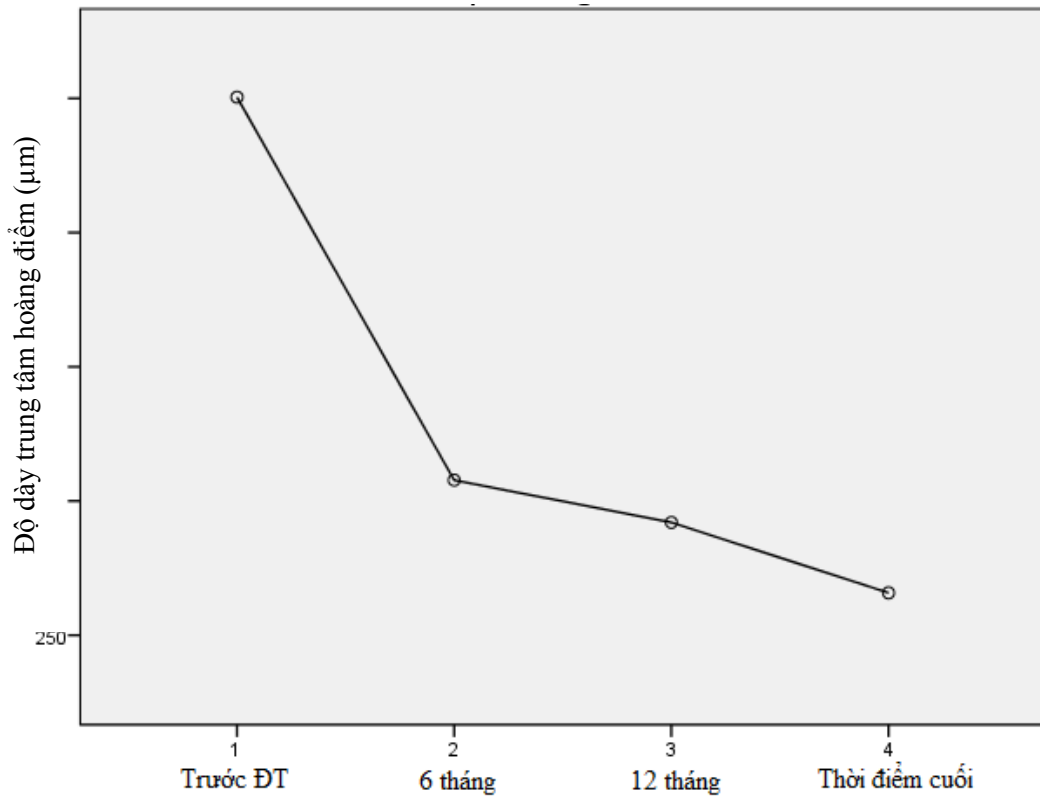
Đánh giá về giải phẫu vùng hoàng điểm trong nghiên cứu được dựa trên đo độ dày võng mạc trung tâm trên OCT. Giá trị trung bình của độ dày võng mạc của toàn thể nhóm bệnh nhân nghiên cứu tại các thời điểm theo dõi được trình bày trong bảng 3.14:

Bảng 3.14: Giá trị trung bình của độ dày võng mạc của toàn thể nhóm bệnh nhân nghiên cứu theo các mốc thời gian

Thời gian	Giá trị trung bình (μm)	Sai số chuẩn (μm)	Khoảng tin cậy 95%	
			Giới hạn dưới (μm)	Giới hạn trên (μm)
Trước ĐT	352.3	10.18	332.13	372.51
Tại 6 tháng	279.9	15.22	249.72	310.14
Tại 12 tháng	271.6	12.34	247.13	296.11
Thời điểm cuối	258.2	10.24	237.93	278.55

Nhận xét: Bảng trình bày trung bình độ dày võng mạc qua thời gian. Tại thời điểm trước can thiệp, trung bình độ dày võng mạc là 325,3 μm đến thời điểm cuối, độ dày võng mạc giảm còn 258,2 μm . So với giá trị của chiều dày võng mạc trung tâm trước can thiệp, tại thời điểm cuối sau can thiệp, chiều dày võng mạc trung tâm giảm 94,1 μm , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (t-ghép cặp, $p<0,01$).

Sự thay đổi chiều dày võng mạc trên OCT theo thời gian được trình bày trong biểu đồ 3.2:



Biểu đồ 3.2: Giá trị trung bình của độ dày võng mạc trên OCT qua thời gian

Nhận xét: Độ dày võng mạc giảm rõ rệt qua mỗi thời điểm điều trị. Kiểm định ANOVA lặp lại so sánh giá trị trung bình của độ dày võng mạc qua 4 điểm đo có ý nghĩa thống kê ($P < 0,01$), cho thấy giá trị trung bình của chiều dày võng mạc trung tâm giảm có ý nghĩa thống kê qua các thời gian điều trị.

3.3.2. Kết quả về thị lực của toàn thể nhóm bệnh nhân nghiên cứu

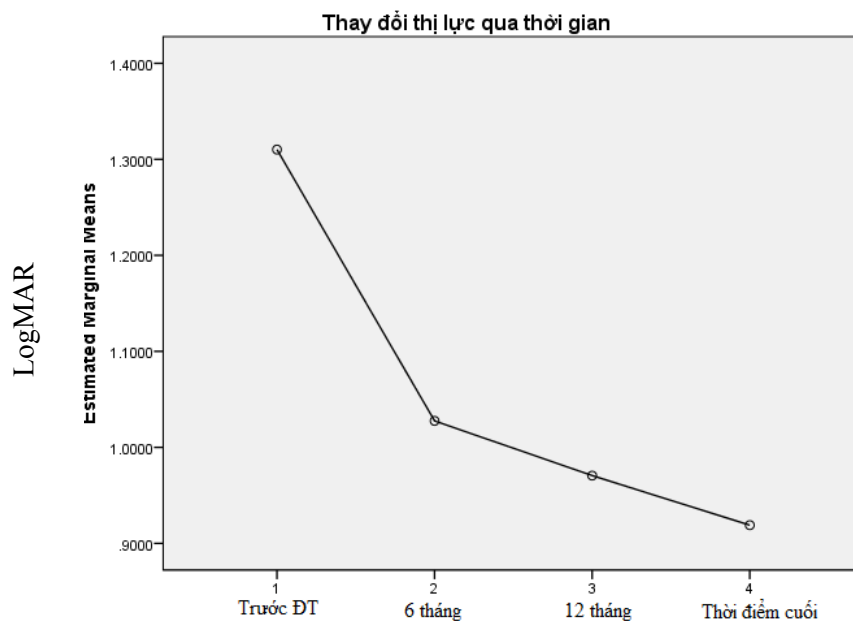
Các giá trị đo đánh giá thị lực theo Bảng Logmar của toàn thể nhóm bệnh nhân nghiên cứu theo các mốc thời gian được trình bày trong bảng 3.15:

Bảng 3.15: Kết quả về thị lực của toàn thể nhóm bệnh nhân nghiên cứu theo các mốc thời gian theo dõi

Thị lực (logMAR)	Giá trị trung bình	Sai số chuẩn	Khoảng tin cậy 95%	
			Giới hạn dưới	Giới hạn trên
Trước ĐT	1.3	0.05	1.22	1.41
Tại 6 tháng	1.0	0.04	0.94	1.11
Tại 12 tháng	1.0	0.05	0.88	1.07
Thời điểm cuối	0.9	0.05	0.82	1.02

Nhận xét: Bảng 3.15 trình bày giá trị trung bình của thị lực (LogMar) tại 4 thời điểm đo lường cùng khoảng tin cậy 95%. Giá trị LogMar càng nhỏ thì thị lực càng tốt. 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.

Sự thay đổi thị lực theo thời gian được trình bày trong biểu đồ 3.3:



Biểu đồ 3.3: Thay đổi thị lực của toàn thể nhóm nghiên cứu theo thời gian

Nhận xét: Kiểm định ANOVA lặp lại so sánh giá trị trung bình thị lực LogMar giảm có ý nghĩa thống kê qua các thời điểm theo dõi ($p < 0.01$), cho thấy thị lực của người bệnh tăng có ý nghĩa thống kê qua các thời gian điều trị so với trước điều trị.

Sự thay đổi thị lực trước và sau can thiệp được thể hiện trong bảng 3.16:

Bảng 3.16: Sự thay đổi thị lực trước và sau điều trị của toàn thể nhóm nghiên cứu

	Số lượng	Phần trăm	Phần trăm có giá trị	Phần trăm cộng dồn
Thị lực giảm/không thay đổi	14	14.0	14.0	14.0
Thị lực tăng trung bình	20	20.0	20.0	34.0
Thị lực thay đổi tốt	66	66.0	66.0	100.0
Tổng cộng	100	100.0	100.0	

Nhận xét: Tính toán hiệu số sự thay đổi thị lực LogMar tại thời điểm trước can thiệp và thời điểm cuối sau can thiệp. Nếu giá trị này > 0.3 , người bệnh được cho là có sự thay đổi thị lực tốt, giá trị này trong khoảng > 0 đến 0.3 người bệnh được cho là có sự thay đổi thị lực trung bình và giá trị này bằng 0 hoặc âm, người bệnh được coi là giảm/không thay đổi. Tỷ lệ người bệnh có cải thiện thị lực là 86% trong đó cải thiện thị lực tốt vào thời điểm theo dõi sau cùng là 66%.

3.3.3. Tai biến, biến chứng của phương pháp

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 tiêm.

Các tai biến của phương pháp được trình bày trong bảng 3.17:

Bảng 3.17: Các tai biến của phương pháp tiêm nội nhãn

	Số lần	Tỉ lệ
Xuất huyết kết mạc	34	8,56%
Trào ngược thuốc	16	4,03%
Gãy, tắc kim	0	0
Chạm thể thủy tinh	0	0

Các tai biến chủ yếu liên quan đến kỹ thuật tiêm nội nhãn. Các tai biến trong nghiên cứu có tỉ lệ nhiều nhất là xuất huyết kết mạc (8,56%) và trào ngược thuốc tại chỗ tiêm do bơm thuốc quá nhanh. Các tai biến khác không gặp trong nghiên cứu.

Các biến chứng của phương pháp được trình bày trong bảng 3.18:

Bảng 3.18: Các biến chứng của phương pháp điều trị

	Số ca	Tỉ lệ %
Viêm giác mạc chấm nông	6	6%
Viêm màng bồ đào	1	1%
Đục thể thủy tinh	4	4,71%

Viêm giác mạc chấm nông là biến chứng gặp nhiều nhất trong nghiên cứu này với tỉ lệ là 6%. Trong nghiên cứu có duy nhất một trường hợp bị viêm màng bồ đào xuất hiện sau điều trị 7 ngày và đáp ứng tốt với điều trị chống viêm tại chỗ. Các biến chứng nặng khác như bong võng mạc, xuất huyết nội nhãn hay viêm mủ nội nhãn đều không gặp trong thời gian thực hiện nghiên cứu.

3.4. Một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị

3.4.1. Yếu tố ảnh hưởng về giải phẫu

3.4.1.1. Thay đổi độ dày võng mạc theo nhóm điều trị

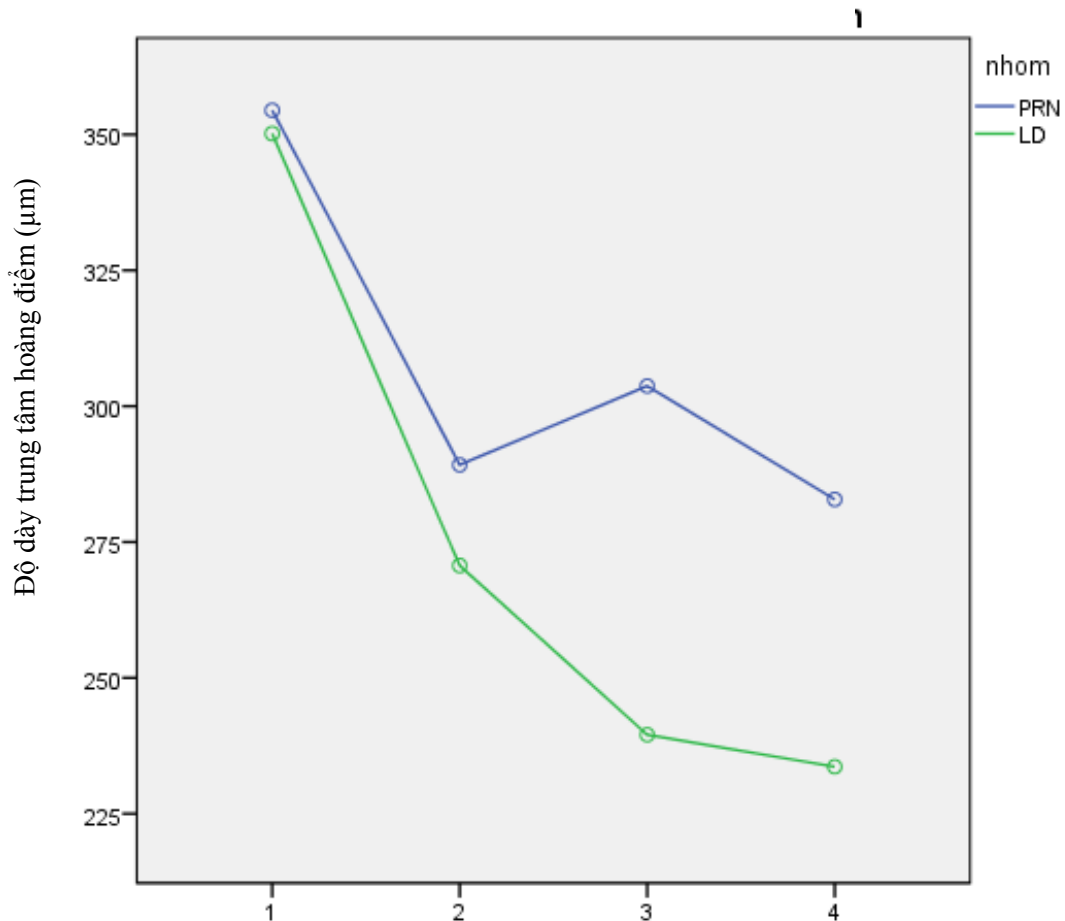
Trong nghiên cứu có phân bố ngẫu nhiên các bệnh nhân nghiên cứu vào hai nhóm nhận hai liệu trình điều trị khác nhau là nhóm PRN và nhóm LD. Sự thay đổi độ dày võng mạc theo nhóm điều trị được trình bày trong bảng 3.19:

Bảng 3.19: Sự thay đổi độ dày võng mạc trung tâm của các nhóm điều trị qua thời gian theo dõi

Độ dày võng mạc Nhóm điều trị		Giá trị trung bình	Sai số chuẩn	Khoảng tin cậy 95%	
				Giới hạn dưới	Giới hạn trên
PRN	Trước điều trị	354.5	14.39	325.90	383.02
	Tại 6 tháng	289.2	21.53	246.48	331.92
	Tại 12 tháng	303.7	17.45	269.08	338.36
	Thời điểm cuối	282.8	14.48	254.11	311.57
LD	Trước điều trị	350.2	14.39	321.62	378.74
	Tại 6 tháng	270.7	21.53	227.94	313.38
	Tại 12 tháng	239.5	17.45	204.88	274.16
	Thời điểm cuối	233.6	14.48	204.91	262.37

Nhận xét: Bảng trình bày sự thay đổi độ dày võng mạc trung tâm đo trên OCT theo hai nhóm điều trị PRN và LD. Có thể thấy giá trị trung bình của OCT trong nhóm PRN luôn cao hơn giá trị này trong nhóm LD. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, kết quả cho thấy thấy chiều dày võng mạc trung tâm sau điều trị của 2 nhóm nói trên lại có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($t=2.403$, $p<0,05$).

Sự thay đổi độ dày võng mạc trung tâm trên OCT theo thời gian của 2 nhóm được trình bày trong biểu đồ 3.4:



Biểu đồ 3.4. Thay đổi độ dày võng mạc trung tâm của hai nhóm điều trị theo thời gian

Nhận xét: Biểu đồ 3.4 cũng cho thấy xu hướng thay đổi của thời gian của chiều dày võng mạc trung tâm có sự khác biệt giữa hai nhóm. Mặc dù cả hai nhóm PRN và LD đều có chiều dày võng mạc trung tâm giảm có ý nghĩa thống kê qua thời gian (Repeated ANOVA $p < 0.01$), tuy nhiên sự thay đổi trong nhóm LD nhanh hơn so với sự thay đổi trong nhóm PRN.

3.4.1.2. Thay đổi độ dày võng mạc trung tâm trên OCT theo hình thái tân mạch

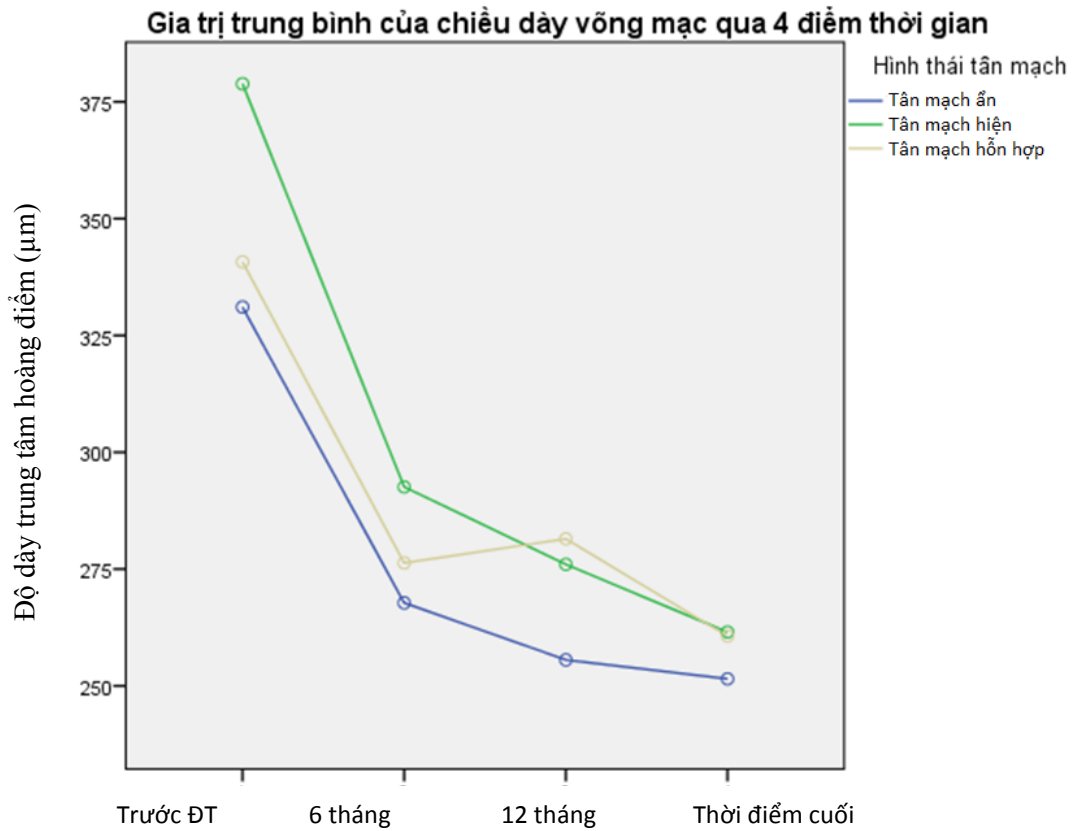
Các hình thái tân mạch trong nghiên cứu được phân 3 hình thái: tân mạch ỉn, tân mạch hiện và tân mạch hỗn hợp. Sự thay đổi độ dày võng mạc trung tâm đo trên OCT theo hình thái tân mạch được trình bày trong bảng 3.20:

Bảng 3.20: Thay đổi độ dày võng mạc trung tâm theo hình thái tân mạch

Hình thái tân mạch		Độ dày võng mạc	Giá trị trung bình (μm)	Sai số chuẩn (μm)	Khoảng tin cậy 95%	
					Giới hạn dưới (μm)	Giới hạn trên (μm)
Tân mạch ỉn	Trước CT		331.1	18.26	294.82	367.32
	Tại 6 tháng		267.8	27.92	212.36	323.18
	Tại 12 tháng		255.6	23.33	209.26	301.87
	Thời điểm cuối		251.5	19.31	213.17	289.83
Tân mạch hiện	Trước CT		378.8	16.23	346.64	411.05
	Tại 6 tháng		292.6	24.81	243.35	341.81
	Tại 12 tháng		276.0	20.73	234.86	317.15
	Thời điểm cuối		261.5	17.16	227.47	295.59
Tân mạch hỗn hợp	Trước CT		340.8	17.68	305.65	375.85
	Tại 6 tháng		276.3	27.03	222.66	329.96
	Tại 12 tháng		281.5	22.59	236.63	326.31
	Thời điểm cuối		260.7	18.70	223.54	297.77

Nhận xét: Bảng trình bày sự thay đổi độ dày võng mạc trung tâm đo trên OCT theo 3 nhóm hình thái tân mạch: tân mạch ỉn, tân mạch hiện và tân mạch hỗn hợp cho thấy giá trị trung bình của độ dày võng mạc trung tâm trung bình của nhóm tân mạch ỉn luôn thấp nhất so với 2 nhóm hình thái tân mạch còn lại. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Giá trị trung bình của chiều dày võng mạc trung tâm qua 4 thời điểm theo dõi của các hình thái tân mạch được trình bày trong biểu đồ 3.5:



Biểu đồ 3.5: Thay đổi chiều dày võng mạc trung tâm qua thời gian theo hình thái tân mạch

Nhận xét: Chiều dày võng mạc trung tâm của cả 3 nhóm hình thái tân mạch đều giảm có ý nghĩa thống kê qua thời gian (kiểm định ANOVA lặp lại, $p < 0.01$). Tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về xu hướng giảm qua thời gian trong 3 nhóm hình thái tân mạch.

3.4.1.3. Thay đổi độ dày võng mạc trung tâm theo kích thước tổn thương

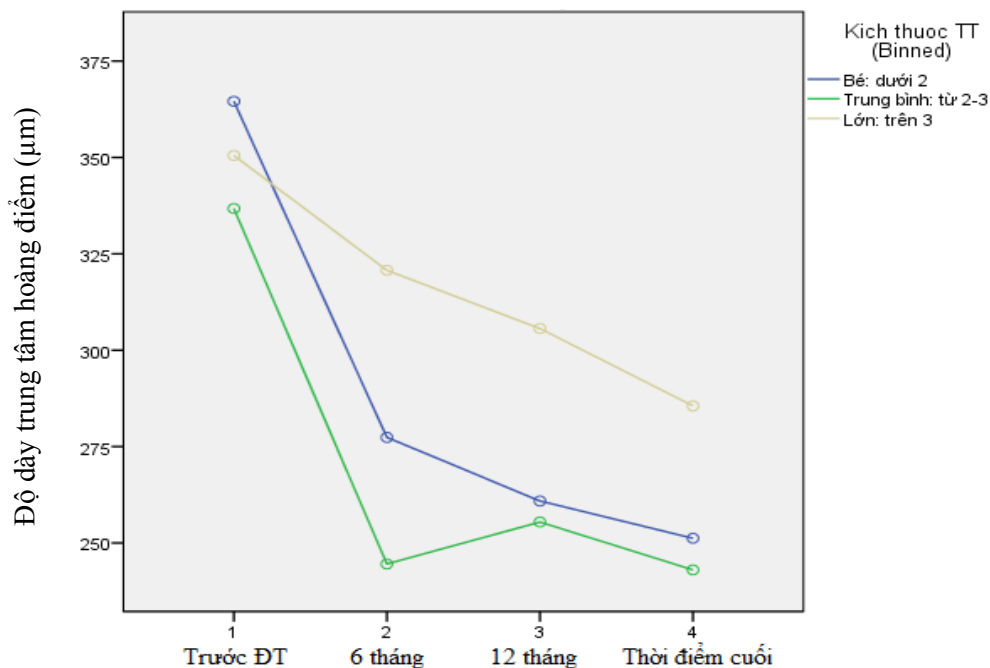
Bệnh nhân nghiên cứu được đo kích thước tổn thương dựa theo đường kính gai thị và phân làm 3 mức độ: bé khi kích thước nhỏ hơn 2 đường kính gai thị, trung bình từ 2 đến dưới 3 đường kính gai thị và lớn là từ 3 đường kính gai thị trở lên. Sự thay đổi độ dày võng mạc trung tâm theo kích thước tổn thương qua thời gian theo dõi được trình bày trong bảng 3.21:

Bảng 3.21: Thay đổi độ dày võng mạc trung tâm theo kích thước tổn thương qua thời gian

Độ dày võng mạc trung tâm		Giá trị trung bình (μm)	Sai số chuẩn (μm)	Khoảng tin cậy 95%	
				Giới hạn dưới (μm)	Giới hạn trên (μm)
Bé	Trước ĐT	364.6	15.76	333.29	395.85
	Tại 6 tháng	277.4	23.30	231.14	323.62
	Tại 12 tháng	260.9	19.57	222.05	299.72
	Thời điểm cuối	251.2	16.16	219.15	283.28
Trung bình	Trước ĐT	336.8	19.30	298.44	375.06
	Tại 6 tháng	244.5	28.53	187.90	301.17
	Tại 12 tháng	255.4	23.96	207.87	302.99
	Thời điểm cuối	243.0	19.79	203.73	282.27
Lớn	Trước ĐT	350.5	18.97	312.87	388.16
	Tại 6 tháng	320.7	28.04	265.07	376.38
	Tại 12 tháng	305.6	23.55	258.88	352.36
	Thời điểm cuối	285.6	19.44	246.96	324.14

Nhận xét: Dựa vào kích thước tổn thương, bệnh nhân được chia thành 3 nhóm: có tổn thương bé (<2 đường kính gai thị), có tổn thương trung bình (2-<3 đường kính gai thị) và có tổn thương lớn (≥ 3 đường kính gai thị). Bảng 3.21 thể hiện giá trị trung bình của độ dày võng mạc trong 3 nhóm này qua các thời điểm đo lường. Có thể thấy nhóm có tổn thương lớn có giá trị độ dày võng mạc trung tâm trung bình đo trên OCT lớn nhất trong 3 nhóm ở tất cả các thời điểm đo lường. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Sự thay đổi chiều dày võng mạc trung tâm đo OCT qua thời gian theo kích thước tổn thương được trình bày trong biểu đồ 3.6:



Biểu đồ 3.6. Thay đổi độ dày võng mạc trung tâm theo kích thước tổn thương

Nhận xét: Chiều dày võng mạc trung tâm của cả 3 nhóm kích thước tổn thương đều giảm có ý nghĩa thống kê qua thời gian (kiểm định ANOVA lặp

lại, $p < 0.01$). Tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về xu hướng giảm qua thời gian trong 3 nhóm kích thước tổn thương.

Mô hình quy hồi đa biến của chiều dày võng mạc trung tâm tại thời điểm cuối được trình bày trong bảng 3.22:

Bảng 3.22: Mô hình hồi quy đa biến của chiều dày võng mạc trung tâm tại thời điểm cuối

	Hệ số hồi quy		p
	B	SE	
Kích thước tổn thương	9.33	6.85	0.18
Tuổi	-0.61	1.18	0.61
Hình thái tân mạch	11.56	13.96	0.41
Nhóm điều trị	-52.00	21.51	0.02
Giới	-7.68	23.54	0.75
Độ dày võng mạc trước điều trị	0.14	0.10	0.18

Nhận xét: Bảng trình bày mô hình hồi quy đa biến của độ dày trung bình võng mạc trung tâm trên OCT tại thời điểm theo dõi sau cùng. Yếu tố liên quan xét trong mô hình này bao gồm: Giá trị OCT tại thời điểm trước can thiệp, hình thái tân mạch, độ tuổi và giới của bệnh nhân, kích thước tổn thương và nhóm điều trị. Mô hình hồi quy chỉ ra biến có ý nghĩa thống kê là nhóm điều trị ($p < 0.02$).

3.4.2. Yếu tố ảnh hưởng đến sự thay đổi thị lực

3.4.2.1. Thay đổi thị lực theo nhóm điều trị

Sự thay đổi thị lực theo nhóm điều trị được trình bày trong bảng 3.23:

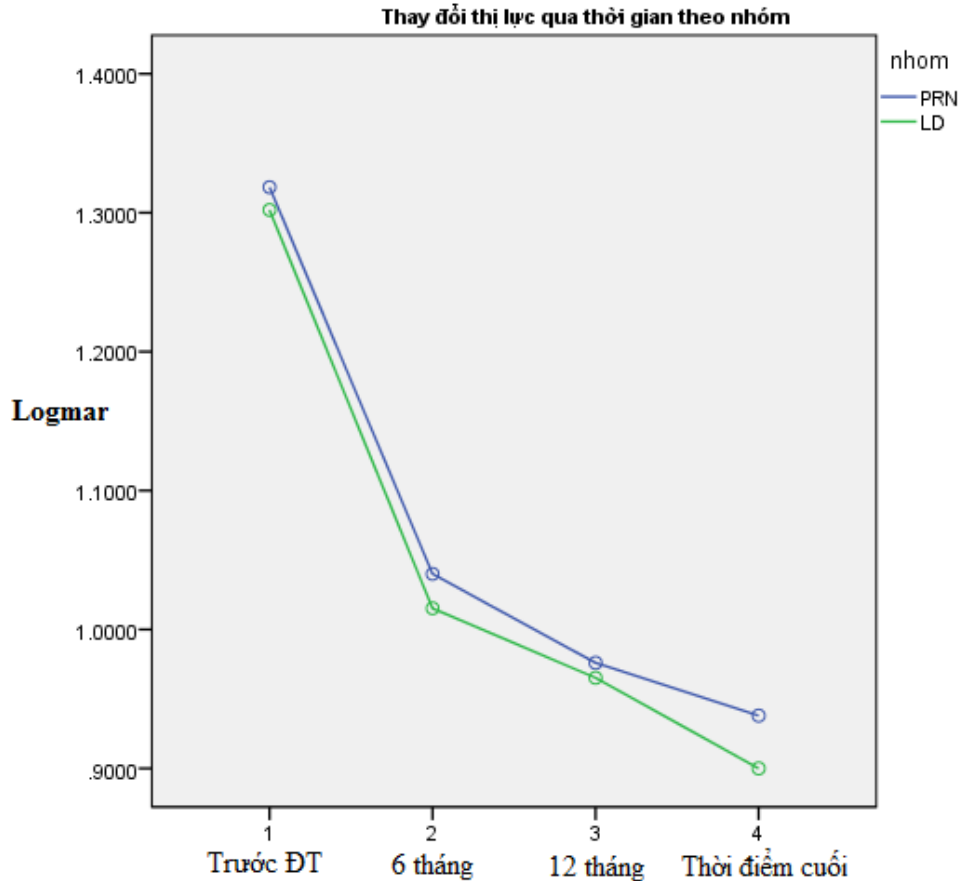
Bảng 3.23: Thay đổi thị lực LogMar theo nhóm điều trị

Thị lực Nhóm điều trị		Giá trị trung bình	Sai số chuẩn	Khoảng tin cậy 95%	
				Giới hạn dưới	Giới hạn trên
PRN	Trước điều trị	1.32	0.07	1.18	1.45
	Tại 6 tháng	1.04	0.06	0.92	1.16
	Tại 12 tháng	0.98	0.07	0.84	1.11
	Thời điểm cuối	0.94	0.07	0.80	1.07
LD	Trước điều trị	1.30	0.07	1.17	1.44
	Tại 6 tháng	1.02	0.06	0.89	1.14
	Tại 12 tháng	0.97	0.07	0.83	1.10
	Thời điểm cuối	0.90	0.07	0.76	1.04

Bảng trình bày sự thay đổi thị lực LogMar theo hai nhóm điều trị PRN và LD. Có thể thấy giá trị trung bình của thị lực LogMar trong nhóm PRN luôn cao hơn giá trị này trong nhóm LD, nghĩa là thị lực của nhóm PRN thấp hơn so với thị lực của nhóm LD. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Kiểm định cho thấy không có sự khác biệt về thị lực sau điều trị của các đối tượng nghiên cứu trong 2 nhóm ($t = -0.221$ với kiểm định về thị lực sau can thiệp, $p > 0.05$).

Sự thay đổi thị lực qua thời gian theo nhóm điều trị được trình bày trong biểu đồ 3.7:



Biểu đồ 3.7: Thay đổi thị lực LogMar theo nhóm điều trị

Nhận xét: Biểu đồ 3.7 cũng cho thấy xu hướng thay đổi của thời gian của thị lực trung bình LogMar trong hai nhóm. Cả hai nhóm PRN và LD đều có thị lực LogMar giảm có ý nghĩa thống kê qua thời gian (Repeated ANOVA $p < 0.01$), tuy nhiên sự thay đổi giữa 2 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.4.2.2. Thay đổi thị lực theo thời gian theo hình thái tân mạch

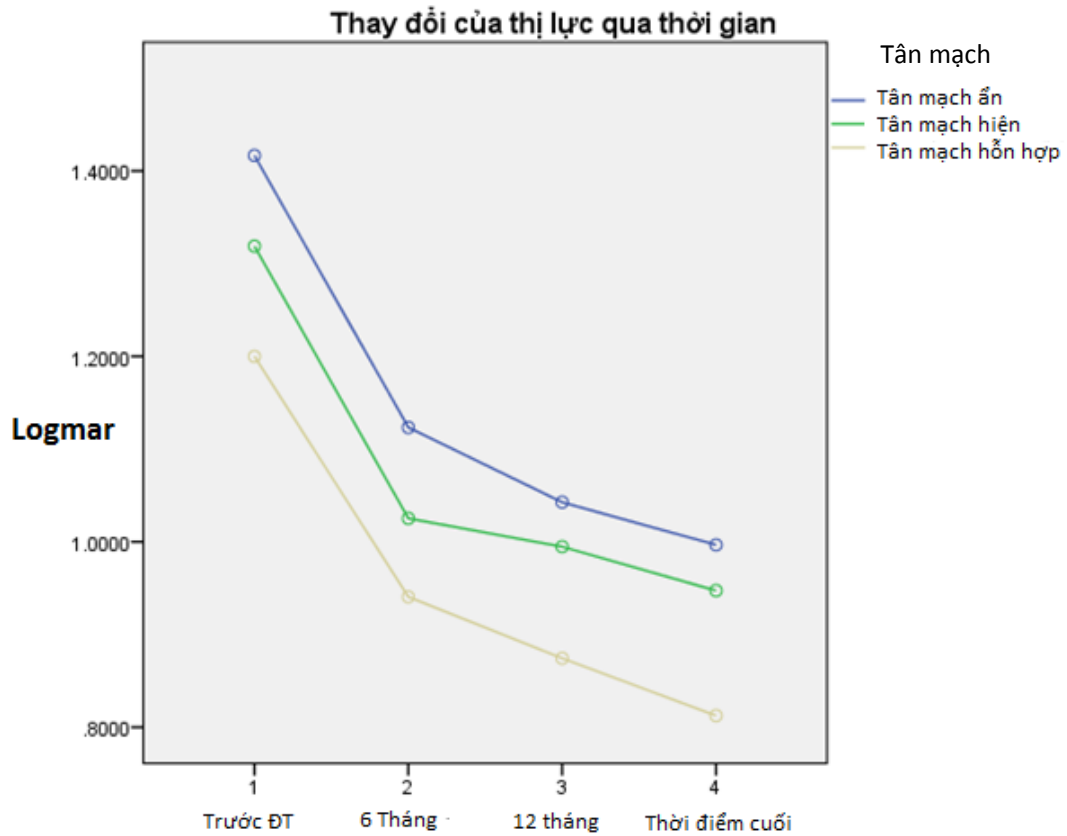
Giá trị trung bình thị lực LogMar theo hình thái tân mạch được trình bày trong bảng 3.24:

Bảng 3.24: Trung bình thị lực LogMar theo hình thái tân mạch

Hình thái tân mạch		Thị lực	Giá trị trung bình	Sai số chuẩn	Khoảng tin cậy 95%	
					Giới hạn dưới	Giới hạn trên
Tân mạch ần	Trước điều trị		1.417	.087	1.245	1.589
	Tại 6 tháng		1.123	.078	.968	1.279
	Tại 12 tháng		1.043	.086	.872	1.214
	Thời điểm cuối		.997	.088	.823	1.171
Tân mạch hiện	Trước điều trị		1.319	.077	1.166	1.472
	Tại 6 tháng		1.025	.070	.887	1.164
	Tại 12 tháng		.995	.077	.843	1.147
	Thời điểm cuối		.947	.078	.793	1.102
Tân mạch hỗn hợp	Trước điều trị		1.200	.084	1.033	1.367
	Tại 6 tháng		.941	.076	.790	1.091
	Tại 12 tháng		.874	.083	.709	1.040
	Thời điểm cuối		.813	.085	.644	.981

Nhận xét: Bảng trình bày sự thay đổi thị lực LogMar theo 3 nhóm hình thức tân mạch: tân mạch ần, tân mạch hiện và tân mạch hỗn hợp. Có thể thấy giá trị trung bình của thị lực LogMar trong nhóm tân mạch ần luôn cao nhất, cho thấy thị lực trung bình của nhóm này luôn thấp hơn so với hai nhóm còn lại. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Sự thay đổi của thị lực qua thời gian theo các hình thái tân mạch được trình bày trong biểu đồ 3.8:



Biểu đồ 3.8. Thay đổi thị lực qua thời gian theo hình thái tân mạch

Nhận xét: Thị lực trung bình LogMar của cả 3 nhóm hình thái tân mạch đều giảm có ý nghĩa thống kê qua thời gian (kiểm định ANOVA lặp lại, $p < 0.01$). Tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về xu hướng giảm qua thời gian trong 3 nhóm hình thái tân mạch.

3.4.2.3. Thay đổi thị lực qua thời gian theo kích thước tổn thương

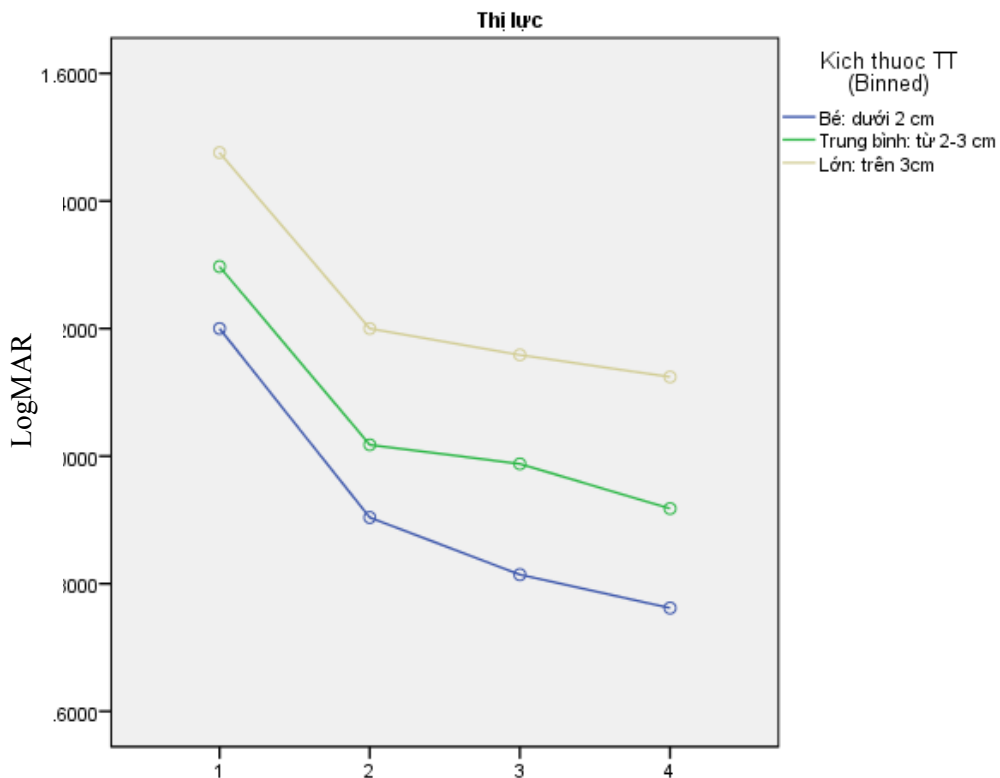
Sự thay đổi thị lực LogMar trung bình theo kích thước tổn thương được trình bày trong bảng 3.25:

Bảng 3.25: Thay đổi thị lực LogMar trung bình theo kích thước tổn thương

Thị lực Kích thước tổn thương		Giá trị trung bình	Sai số chuẩn	Khoảng tin cậy 95%	
				Giới hạn dưới	Giới hạn trên
Bé	Trước điều trị	1.20	0.07	1.06	1.34
	Tại 6 tháng	0.90	0.06	0.78	1.03
	Tại 12 tháng	0.81	0.07	0.68	0.95
	Thời điểm cuối	0.76	0.07	0.62	0.90
Trung bình	Trước điều trị	1.30	0.09	1.12	1.47
	Tại 6 tháng	1.02	0.08	0.86	1.17
	Tại 12 tháng	0.99	0.09	0.82	1.16
	Thời điểm cuối	0.92	0.09	0.75	1.09
Lớn	Trước điều trị	1.48	0.09	1.30	1.65
	Tại 6 tháng	1.20	0.08	1.05	1.35
	Tại 12 tháng	1.16	0.08	0.99	1.33
	Thời điểm cuối	1.12	0.09	0.96	1.29

Nhận xét: Dựa vào kích thước tổn thương, bệnh nhân được chia thành 3 nhóm: có tổn thương bé (<2 đường kính gai thị), có tổn thương trung bình (2-<3 đường kính gai thị) và có tổn thương lớn (≥ 3 đường kính gai thị). Bảng 3.25 thể hiện giá trị trung bình của thị lực trong 3 nhóm này qua các thời điểm đo lường. Có thể thấy nhóm có tổn thương lớn là nhóm có thị lực kém nhất trong 3 nhóm tại mọi thời điểm đo lường và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (Repeated ANOV, $p < 0.05$).

Sự thay đổi thị lực LogMar qua thời gian theo phân nhóm kích thước tổn thương được trình bày trong biểu đồ 3.9:



Biểu đồ 3.9. Sự thay đổi thị lực LogMar qua thời gian theo phân nhóm kích thước tổn thương.

Với cả ba nhóm, giá trị trung bình của thị lực logMar đều giảm có ý nghĩa thống kê qua thời gian (repeated ANOVA $p < 0.05$), có nghĩa là qua các thời điểm điều trị tiêm thuốc, thị lực của người bệnh ở cả 3 nhóm đều được cải thiện có ý nghĩa thống kê so với trước khi can thiệp. Tuy nhiên, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trong giá trị trung bình của thị lực LogMar tại tất cả các thời điểm đo lường giữa 3 nhóm tổn thương, nhóm có kích thước tổn thương lớn là nhóm luôn có giá trị thị lực LogMar lớn nhất, thể hiện thị lực thực sự thấp nhất trong 3 nhóm. Mô hình hồi quy đa biến của thị lực LogMar tại thời điểm cuối sau can thiệp được trình bày trong bảng 3.25:

Bảng 3.26: Mô hình hồi quy đa biến của thị lực LogMar tại thời điểm cuối sau can thiệp

	Hệ số hồi quy		P
	B	SE	
Kích thước tổn thương	0.08	0.03	0.01
Tuổi	0.01	0.01	0.12
Hình thái tân mạch	-0.02	0.06	0.74
Nhóm điều trị	-0.05	0.09	0.58
Giới	0.04	0.10	0.66
Thị lực trước điều trị	0.37	0.09	0.00

Nhận xét: Bảng trình bày mô hình hồi quy đa biến của thị lực LogMar tại thời điểm cuối. Yếu tố liên quan xét trong mô hình này bao gồm: Giá trị thị lực Logmar tại thời điểm trước can thiệp, hình thái tân mạch, độ tuổi và giới của bệnh nhân, kích thước tổn thương và nhóm điều trị. Mô hình hồi quy chỉ ra 2 biến có ý nghĩa thống kê là thị lực trước can thiệp và kích thước tổn thương. Kích thước tổn thương ban đầu càng lớn thì thị lực LogMar đo ở thời điểm theo dõi cuối càng lớn, nghĩa là thị lực càng kém. Tương tự, mô hình chỉ ra mối quan hệ tỷ lệ thuận giữa thị lực trước can thiệp và sau can thiệp, thị lực trước can thiệp càng kém thì thị lực tại thời điểm cuối sau can thiệp càng kém.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

Thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch tuy chỉ chiếm 10% tổng số các ca bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già nói chung nhưng lại nguyên nhân của 90% mù lòa do bệnh.

Phương pháp tiêm nội nhãn các thuốc ức chế VEGF đang dần được trở thành phương pháp được ưu tiên điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch. Pegaptanib, thuốc ức chế VEGF đặc hiệu với isoform 165 đã được FDA chấp thuận cho điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch năm 2004 và cho thấy giảm tình trạng mất thị lực của bệnh nhân [2]. Ranibizumab, kháng thể ức chế VEGF phân mảnh có khả năng ức chế mọi đồng phân của VEGF cũng đã được FDA chấp thuận cho điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch năm 2006 và cho thấy có hiệu quả điều trị tốt trên lâm sàng có cải thiện thị lực của bệnh nhân [3].

Gần đây việc tiêm nội nhãn Bevacizumab, một kháng thể toàn phần có khả năng ức chế mọi đồng phân của VEGF cũng cho thấy có cải thiện về mất thị lực và chức năng trên lâm sàng cho các bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch tương tự như thuốc ranibizumab [29],[39]. Điều này đã đặt ra sự cần thiết phải tiến hành các nghiên cứu đánh giá khoa học các kết quả điều trị của bevacizumab tiêm nội nhãn điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch đặc biệt tại các nước đang phát triển như Việt nam bởi giá thành điều trị bằng bevacizumab phù hợp với điều kiện kinh tế của Việt Nam so với các thuốc điều trị cùng loại.

4.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu trước điều trị

4.1.1. Đặc điểm về tuổi

Tuổi là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến sự hình thành và tiến triển của bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già. Cùng với thời gian sự tích lũy tăng dần các sản phẩm giáng hóa của các tế bào cảm thụ ánh sáng như lipid, hyalin và đặc biệt là lipofuscin ở lớp màng đáy của các tế bào BMST và khoảng giữa màng đáy và màng Bruch sẽ gây tổn hại lớp BMST và đoạn ngoài các tế bào cảm thụ. Thêm vào đó chiều dày của màng Bruch tăng dần theo tuổi cũng sẽ làm cho quá trình dinh dưỡng trao đổi chất giữa hắc mạc và võng mạc trở nên khó khăn ảnh hưởng tới hoạt động của các tế bào cảm thụ ánh sáng của võng mạc. Các nghiên cứu cũng cho thấy có sự giảm khâu kính mạch máu hắc mạc cũng làm giảm lưu lượng máu hắc mạc theo tuổi. Tình trạng chậm tưới máu hắc mạc cũng thấy ở 42% mắt còn lại ở những bệnh nhân bị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch [51].

Nghiên cứu sử dụng ICG- video cũng thấy có sự tăng có ý nghĩa thống kê của các vùng “phân thủy”- vùng thiếu tưới máu - tới 55% ở bệnh nhân bị thoái hóa hoàng điểm tuổi già so với chỉ 15% ở người thường. Hơn nữa, các tân mạch bất thường có nguồn gốc từ những vùng này chiếm đến 92% mắt bị tân mạch hắc mạc [52].

Sử dụng laser Doppler để đánh giá tuần hoàn sau hố trung tâm đã cho thấy có mối liên quan nghịch giữa lưu lượng hắc mạc và tuổi tức là lưu lượng máu hắc mạc giảm dần theo tuổi. Lưu lượng này còn giảm đến 37% ở những bệnh nhân bị thoái hóa hoàng điểm tuổi già so với người bình thường ở cùng độ tuổi. Siêu âm Doppler đánh giá huyết động hậu nhãn cầu

cũng cho thấy có tăng co bóp và giảm tốc độ dòng mạch ở cuối thì tâm trương ở động mạch mi sau và động mạch trung tâm võng mạc trên những bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già so với người khỏe mạnh [53].

Các nghiên cứu gần đây dựa trên OCT thế hệ mới có tạo hình ảnh tăng độ sâu (EDI-OCT) để đánh giá độ dày hắc mạc cho thấy hắc mạc dưới hoàng điểm bị mỏng đi $1,56\mu\text{m}/\text{năm}$ và giảm thể tích khoảng $0,54\text{ mm}^3/10$ năm theo tuổi. Kim và cộng sự đã báo cáo giảm độ dày hắc mạc trên bệnh nhân bị thoái hóa hoàng điểm tuổi già cả 2 thể. Bệnh nhân bị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch có độ dày hắc mạc mỏng hơn một chút so với bệnh nhân bị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể khô [54]. Các yếu tố này đã cộng dồn ảnh hưởng để gây nên tình trạng thiếu máu hắc võng mạc tuần tiến gây hậu quả hình thành tân mạch, tổn thương chính của thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch. Trong nghiên cứu này chúng tôi có nhóm 100 bệnh nhân có độ tuổi rải đồng đều từ 50-88 tuổi với độ tuổi trung bình là 67.6 tuổi (bảng 3.1). Trong số này có đến 51% bệnh nhân có độ tuổi từ 60-75 (biểu đồ 3.1). Kết quả này khá tương đồng với nhận xét của Yuji và cộng sự cho thấy đây là nhóm bệnh nhân chiếm tỉ lệ cao nhất. Khi so sánh với số liệu công bố về tuổi thọ trung bình của người Việt Nam năm 2104 là 75,4 đặc điểm này hoàn toàn phù hợp với dịch tễ của bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già- một bệnh lý của người cao tuổi. Sự phân bố về tuổi cũng khá tương đồng ở cả 2 nhóm PRN và LD cho thấy tính phân bố ngẫu nhiên bệnh nhân vào các nhóm điều trị.

4.1.2. Đặc điểm về giới

Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân nam cao hơn rõ rệt so với bệnh nhân nữ. Sự khác biệt này cũng tương đồng như các nghiên cứu trong và ngoài nước khác như trong nghiên cứu Beaver Dam [53].

4.1.3. Đặc điểm về nghề nghiệp

Trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt rõ rệt về giữa nhóm bệnh nhân có nghề nghiệp ngoài trời thường xuyên tiếp xúc với ánh sáng mặt trời với nhóm có nghề nghiệp làm chủ yếu trong nhà ít phải tiếp xúc trực tiếp với ánh sáng. Sự khác biệt này cũng được thấy rõ ở cả 2 nhóm can thiệp (bảng 3.2). Các tác hại khi phải tiếp xúc với ánh sáng trong thời gian dài lên các tế bào cảm thụ ánh sáng và tế bào BMST đã được đề cập đến từ lâu trong các nghiên cứu thực nghiệm và có thể đóng vai trò nhất định trong cơ chế bệnh sinh của thoái hóa hoàng điểm tuổi già. Một số nghiên cứu đã chứng minh được mối liên quan thuận giữa thời lượng làm việc ở ngoài trời và mối liên quan nghịch với việc đội mũ hay đeo kính râm với tỉ lệ mắc thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch. Nghiên cứu Beaver Dam đã ghi nhận mối liên quan giữa thời gian làm việc ngoài trời và tỉ lệ xuất hiện bệnh lý hoàng điểm liên quan đến tuổi sau 10 năm theo dõi [55].

4.1.4. Đặc điểm về chỉ số khối cơ thể

Thoái hóa hoàng điểm tuổi già là một bệnh lý tuổi già do đó các bệnh nhân bị thoái hóa hoàng điểm tuổi già từ lâu đã được nghiên cứu về các đặc điểm toàn trạng cơ thể với nguy cơ mắc bệnh thoái hóa hoàng điểm

tuổi già. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ số khối cơ thể của các bệnh nhân trong nghiên cứu là 22,4 nằm trong ngưỡng bình thường (18-24) và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm (bảng 3.3). Điều này phù hợp với các chỉ số của người châu Á bình thường thường thấp hơn so với các chủng tộc châu Âu - Mỹ.

4.1.5. Đặc điểm về tiền sử

4.1.5.1. Đặc điểm về tiền sử hút thuốc lá

Trong nghiên cứu của chúng tôi có ghi nhận thấy tỉ lệ khá cao bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá với tỉ lệ là 35% (bảng 3.4). Đặc biệt tiền sử hút thuốc lá này đều ở các bệnh nhân nam và do đó nếu tính tỉ lệ hút thuốc lá theo giới là cao chiếm đến trên 50% số bệnh nhân bị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch. Các nghiên cứu dịch tễ học đã ghi nhận thấy hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ duy nhất và khẳng định mối liên quan nhân quả rõ nét giữa hút thuốc lá và bệnh lý thoái hóa hoàng điểm. Đặc biệt Vingerling và cộng sự đã ghi nhận mối liên quan chặt phụ thuộc vào số điều hút giữa hút thuốc lá và bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch [56]. Rất nhiều cơ chế có thể đóng vai trò trong mối liên quan bệnh lý này. Thuốc lá có thể gây giảm nồng độ các enzym chống oxy hóa ở võng mạc. Những enzym này có vai trò quan trọng trong việc chống lại các gốc tự do sản sinh ra do quá trình tiếp nhận ánh sáng của các tế bào cảm thụ võng mạc. Một số con đường khác như những tác động của thuốc lá gây ảnh hưởng đến lưu lượng máu hắc mạc hay tác động lên yếu tố bổ thể H₂ để gây ra vòng xoắn bệnh lý thoái hóa hoàng điểm tuổi già [57].

4.1.5.2. Đặc điểm về tiền sử tăng huyết áp

Tăng huyết áp là một yếu tố nguy cơ liên quan đến bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già đứng hàng thứ hai được ghi nhận trong nghiên cứu. Tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp là 32% (bảng 3.4). Các nghiên cứu trên thế giới ghi nhận tiền sử tăng huyết áp và bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch có mối liên quan rõ rệt. Nghiên cứu AREDS đã chứng tỏ có mối liên quan có ý nghĩa giữa tăng huyết áp và thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch. Hai nghiên cứu khác (nghiên cứu MPS và Beaver Dam đã rút ra kết luận về mối liên quan giữa tăng huyết áp không kiểm soát và nguy cơ mắc bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch [58].

4.1.5.3. Các đặc điểm về tiền sử bệnh khác

Rối loạn chuyển hóa cũng được coi là một tình trạng phổ biến ở trong các bệnh lý lão khoa và do đó nó cũng được cho là góp phần thúc đẩy tiến triển của bệnh lý thoái hóa hoàng điểm tuổi già. Trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận có 11% bệnh nhân có tiền sử rối loạn mỡ máu và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Đái tháo đường cũng được ghi nhận trong nghiên cứu gặp 9%. Đây là 2 rối loạn chuyển hóa làm cho bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già tiến triển nhanh và gây khó khăn cho quá trình điều trị bệnh nhân.

4.2. Đặc điểm hình thái lâm sàng

4.2.1. Đặc điểm về triệu chứng cơ năng

Thoái hoá hoàng điểm tuổi già là một bệnh lý gây tổn thương trầm trọng vùng hoàng điểm - cấu trúc giải phẫu đặc biệt quan trọng trên võng mạc chịu trách nhiệm đến 90% thị lực của con người. Do vậy hoàn toàn phù hợp khi có đến 93% số bệnh nhân trong nghiên cứu có triệu chứng nhìn mờ suy giảm thị lực (bảng 3.5). Theo các tác giả trong nghiên cứu AREDS các bệnh nhân thường có dấu hiệu cơ năng điển hình bởi hội chứng hoàng điểm được thể hiện bởi 3 triệu chứng cơ năng là nhìn mờ, có ám điểm trung tâm và nhìn méo. Điều này cũng được ghi nhận trong nghiên cứu với tỉ lệ phần trăm của các triệu chứng trên khá cao lần lượt là 93%, 45% và 33%.

4.2.2. Dấu hiệu thực thể

Các drusen là những thay đổi đầu tiên của bệnh lý hoàng điểm do tuổi (thoái hóa hoàng điểm tuổi già giai đoạn sớm) với biểu hiện là những tổn thương hình tròn, màu vàng nhạt, bờ rõ nét hay đúc nhập, có kích thước đa dạng [59]. Các drusen này thường đi kèm với những thay đổi BMST như tăng hay giảm sắc tố. Các nghiên cứu giải phẫu bệnh cho thấy drusen thường xuất hiện trên các cá thể trên 60 tuổi tuy nhiên trên lâm sàng tỉ lệ này chỉ là 15-30%. Điều này cũng phù hợp trong nghiên cứu ghi nhận sự xuất hiện của drusen trên 27% số bệnh nhân (bảng 3.6).

Thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch được đặc trưng bởi sự xuất hiện tân mạch trên nền các tổn thương do quá trình lão hóa tại vùng hoàng điểm. Những biến đổi giải phẫu trong bệnh thoái hóa hoàng điểm

tuổi già như dày màng Bruch, hình thành drusen làm tăng khoảng cách tưới máu giữa hắc mạc và phần trong của các thụ thể cảm quang. Những thay đổi giải phẫu này cùng với sự giảm lưu lượng hắc mạc gây ra thiếu oxy tổ chức kích thích giải phóng các yếu tố tăng sinh mạch. Sự cân bằng giữa các yếu tố ức chế (PEDF) và yếu tố kích thích tăng sinh mạch (VEGF) sẽ bị thay đổi: giảm tiết PEDF và tăng tiết VEGF do thiếu oxy [60]. Dưới tác động của sự mất cân bằng gây tăng sinh mạch này, các nghiên cứu giải phẫu bệnh chứng minh các mạch máu bất thường sẽ phát triển từ hắc mạc, tăng sinh dưới lớp BMST, đâm xuyên qua các liên kết của màng Bruch để phát triển trong khoang giữa lớp BMST và các thụ thể cảm quang. Khi xuất hiện tân mạch cùng với khả năng thích ứng kém của sức cản thành mạch như đã trình bày ở trên thì khi có sự tăng huyết áp (rất thường xảy ra ở người có tuổi) sẽ gây tăng lưu lượng máu ở mô tân mạch. Hiện tượng này dẫn tới sự tăng tưới máu ở các mô này và gây thoát quản hình thành các xuất huyết hay xuất tiết cứng [57]. Như vậy xuất huyết là dấu hiệu cho sự xuất hiện của tân mạch cũng như biểu hiện mức độ hoạt tính của tân mạch. Xuất huyết là triệu chứng thường gặp nhất trong các triệu chứng thực thể được ghi nhận trong nghiên cứu với tỉ lệ rất cao đến 95%. Đi kèm theo xuất huyết là các triệu chứng thực thể liên quan tới sự tổn thương thứ phát do sự phá vỡ cấu trúc giải phẫu bình thường của tân mạch hắc mạc như phù hoàng điểm (34%), bong thanh dịch võng mạc (21%), xuất tiết (25%) (bảng 3.6). Kích thước xuất huyết võng mạc trung bình trong nghiên cứu cũng khá lớn với mức 1,61 đường kính gai thị (bảng 3.7) tương ứng với kích thước trung bình của toàn bộ tổn thương võng mạc là 2,70 đường kính gai thị (bảng 3.8). Đặc điểm này cho thấy

mức độ hoạt tính cao của tân mạch trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu cũng như sự tiến triển nặng của bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch trước khi được chẩn đoán và điều trị.

Các bệnh nhân trong nghiên cứu đều là bệnh nhân cao tuổi với mức tuổi trung bình là 67,6 tuổi. Do vậy đại đa số bệnh nhân có đục thể thủy tinh do tuổi già, chỉ duy nhất có 1 bệnh nhân thể thủy tinh còn trong và có đến 15 bệnh nhân đã đặt thể thủy tinh nhân tạo (bảng 3.9).

4.2.3. Dấu hiệu trên chụp mạch huỳnh quang

Chụp mạch huỳnh quang là khám nghiệm cần thiết để chẩn đoán trong thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch. Dấu hiệu đặc hiệu của tân mạch trên chụp mạch huỳnh quang đó là dò huỳnh quang tỏa lan và tăng dần theo thời gian các thì của vòng tuần hoàn tại mắt. Tân mạch có thể nhìn thấy dưới dạng một màng tân mạch phát triển từ một mạch nuôi. Từ mạch chính này các nhánh sẽ phân ra theo hình giẻ quạt. Màng tân mạch sớm đôi khi được thay thế bởi một vùng tăng huỳnh quang ở thì sớm thường trước giây thứ 30 và ngấm tối đa ở thì muộn. Chụp mạch huỳnh quang cho phép định vị chính xác tân mạch hiện so với vùng hoàng điểm. Đối với các tân mạch ẩn dò huỳnh quang thường không rõ ràng ở thì sớm tuy nhiên nó cho thấy hình ảnh tăng huỳnh quang không đồng nhất tiến triển kèm theo tỏa lan huỳnh quang muộn. Các dấu hiệu huỳnh quang thường gặp nhất là các điểm tăng huỳnh quang nhỏ rải rác gọi là pin-points. Trong nghiên cứu ghi nhận có đến 98% bệnh nhân có dấu hiệu dò huỳnh quang thể hiện tân mạch hoạt tính tại thời điểm trước can thiệp điều trị (bảng 3.10). Hai bệnh nhân còn lại không thấy được dò huỳnh quang trên ảnh chụp là do hiệu ứng che lấp của các đám xuất

huyết dày và rộng. Các bệnh nhân có đủ các hình thái tân mạch từ hiện, ẩn đến hỗn hợp.

Ngoài ra trên chụp mạch huỳnh quang cũng ghi nhận có đến 61% bệnh nhân có biến đổi BMST biểu hiện của sự tiến triển mạn tính và kéo dài của bệnh (bảng 3.10). Điều này cũng phù hợp với các dấu hiệu thực thể như kích thước tổn thương lớn. Đặc điểm này cho thấy các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu thường bị bệnh lâu và kéo dài trước khi được chẩn đoán và can thiệp điều trị.

4.3. Hiệu quả điều trị

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 thoái hóa hoàng điểm tuổi già ở các tuyến còn chưa đủ nên bệnh nhân thường chẩn đoán muộn. Mặt khác thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể 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 $1,31 \pm 0,48$ logMar (bảng 3.11). 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 $352,32 \pm 101,27$ μm (bảng 3.12).

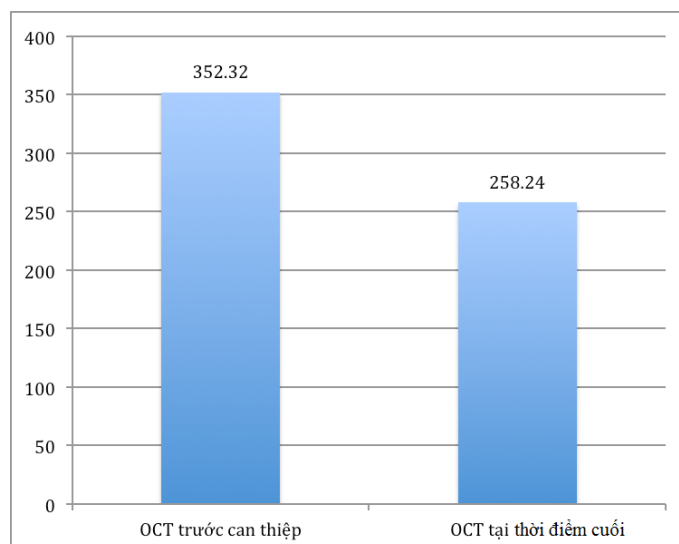
Với phương pháp phân bố ngẫu nhiên các bệnh nhân vào nghiên cứu với 2 nhóm có 2 liệu trình điều trị khác nhau đã cho chúng tôi 2 nhóm bệnh nhân khá tương đồng về các đặc điểm trước điều trị về tuổi ($t=1.562$,

$p > 0.05$) hay giới. Đặc biệt các biến số quan trọng của nghiên cứu như thị lực trước điều trị, độ dày võng mạc trung tâm trước điều trị và kích thước tổn thương cũng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm điều trị (bảng 3.1 đến bảng 3.12). Điều này giúp tăng độ chính xác và tính khoa học của nghiên cứu do loại bỏ được các yếu tố nhiễu.

4.3.1. Kết quả giải phẫu

Kết quả cải thiện về mặt giải phẫu được ghi nhận rõ rệt trong nghiên cứu. 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. Độ dày trung bình vùng võng mạc trung tâm đã giảm được $98\mu\text{m}$ so với trước can thiệp điều trị (biểu đồ 4.1). Điều này đã 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 khỉ Rhesus khỏe mạnh [61]. Tuy nhiên nhưng 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 [24]. Do vậy có thể tin tưởng rằng trên mắt người già bị thoái hóa hoàng điểm tuổi già 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 qua võng mạc vào lớp biểu mô sắc tố cũng như vào mô đích là các tân mạch hắc mạc. 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 [61]. Bevacizumab cũng được vận chuyển qua lớp biểu mô sắc tố, hắc mạc và phần ngoài của lớp thụ thể cảm quang [25]. Những kết quả nghiên cứu này đã làm sáng tỏ được tác động rõ ràng khi tiêm nội nhãn Bevacizumab trong nghiên cứu này. Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận độ dày võng mạc trung tâm trung bình giảm từ 352,32 μm xuống 258,24 μm (bảng 3.13). 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 [62, 63]. Trong nghiên cứu PARCORE độ dày võng mạc trung tâm trước điều trị là $308,4 \pm 127,52 \mu\text{m}$ cũng giảm đi rõ rệt sau khi sử dụng bevacizumab tương ứng $245,91 \pm 89,52 \mu\text{m}$ và $249,27 \pm 89,14 \mu\text{m}$ tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng ($p < 0,001$).



Biểu đồ 4.1: Giá trị trung bình của độ dày võng mạc trung tâm tại điểm bắt đầu can thiệp và thời điểm cuối

4.3.2. Kết quả chức năng

Sau khi điều trị với $3,97 \pm 2,22$ mũi tiêm thị lực trung bình của cả nhóm là $0,92 \pm 0,09$ logMar (bảng 3.14). 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. Sự cải thiện về mặt chức năng được thể hiện rõ nhất trong 6 tháng đầu của điều trị và có xu hướng ổn định dần trong quá trình theo dõi (biểu đồ 3.3). Điều này là hoàn toàn hợp lý về cơ chế bệnh sinh do việc cắt đứt vòng xoắn bệnh lý thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch bởi sự ức chế ngay lập tức và trực tiếp vào yếu tố chủ chốt gây tân mạch VEGF của thuốc Bevacizumab. Cơ chế của tác động này là do bevacizumab ức chế toàn bộ các isoform của VEGF-A thông qua đó ức chế sự tương tác của VEGF với các thụ thể VEGFR-1 và VEGFR-2 gây bất hoạt tyrosine kinase nội bào, ức chế tăng sinh các tế bào nội mạc, ức chế tăng tính thấm cũng như hình thành các sản phẩm nitrit gây độc tế bào. Chính vì vậy mà tân mạch hắc mạc đã bị thoái triển kèm theo sự rút dịch dưới võng mạc đưa đến sự cải thiện độ dày võng mạc trung tâm trung bình. Tiếp theo đó việc điều trị cá thể hóa theo nhu cầu sẽ giúp duy trì kết quả thị lực đạt được trong thời gian theo dõi của nghiên cứu. Trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận có 86% bệnh nhân đã tăng được thị lực trong đó 66% bệnh nhân có tăng thị lực tốt so với trước điều trị (bảng 3.15). Kết quả này cũng khá tương đồng với các tác giả trên thế giới [62,63]. Bashshsur và cộng sự [40] đã nghiên cứu trên 51 mắt được tiêm nội nhãn bevacizumab liều 2,5mg hàng tháng trong 3 tháng đầu và theo nhu cầu (PRN) trong các tháng tiếp theo dựa vào tiến triển trên lâm sàng và cận lâm sàng (OCT, chụp mạch kí

huỳnh quang) trong thời gian 24 tháng. Kết quả tại thời điểm 24 tháng cho thấy, tỷ lệ thị lực ổn định (mắt dưới 15 chữ) là 92,2%. Thị lực trung bình tăng + 8,4 chữ so với thị lực trước điều trị ($p=0,01$). Trong nghiên cứu PARCORE tại thời điểm 1 năm tỷ lệ bệnh nhân có thị lực ổn định (mắt dưới 15 chữ) cao hơn rõ rệt ở nhóm điều trị bevacizumab (91%). Kết quả cải thiện thị lực cũng được thấy rõ trên tất cả các hình thái tân mạch như tân mạch ỉn, tân mạch hiện và tân mạch hỗn hợp tại mọi thời điểm của nghiên cứu. Đặc biệt sự cải thiện thị lực này có ý nghĩa thống kê rõ rệt so với thị lực trước điều trị. Kết quả này một lần nữa khẳng định tính khoa học đúng đắn của phương pháp điều trị này. Đó là phương pháp điều trị “đích” chủ động cho phép tác động lên mọi thể lâm sàng của thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch.

Kết quả cải thiện cả về giải phẫu và chức năng này cho thấy việc tiêm nội nhãn Bevacizumab có thể được coi là phương pháp điều trị đầu tay cho những bệnh nhân bị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch.

4.2.3. Tai biến và biến chứng của phương pháp

Các tai biến của phương pháp mà chúng tôi thường gặp là những tai biến nhẹ như xuất huyết kết mạc (8,56%) và trào ngược thuốc (4,03%) (bảng 3.16). Các tai biến này nhẹ, không cần điều trị bổ xung 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 khi bị. Các biến chứng của phương pháp chúng tôi 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 (bảng 3.17). 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 này. 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 tỉ lệ các biến chứng là thấp. Theo Todd thì tỉ lệ viêm nội nhãn là 1-8 phần nghìn. Nhìn chung các tai biến và biến chứng này thường liên quan đến qui trình tiêm hơn là đến thuốc tiêm. Vì vậy để giảm thiểu các tai biến và biến chứng điều trị cần tuân thủ nghiêm ngặt các bước trong qui trình tiêm chuẩn nhất là công tác vô trùng. Trong nghiên cứu này chúng tôi đặc biệt ghi nhận vai trò quan trọng của việc sử dụng thuốc sát trùng Povidone Iode tại mắt để phòng ngừa các biến chứng nặng như viêm mủ nội nhãn.

4.4. Một số yếu tố liên quan đến hiệu quả điều trị

Việc điều trị bằng VEGF gặp thất bại từ 10-15% số bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch đã cho thấy tồn tại một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Các yếu tố được kể đến bao gồm yếu tố về gen và yếu tố lâm sàng. Có một số gen đã được chứng minh làm tăng nguy cơ phát triển bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già như gen CHF, HTRA1/AMRS2, C3, CFB/C2 và gen APOE. Tuy nhiên các tài liệu y văn hiện có liên quan đến việc ảnh hưởng của các hình thái gen tới đáp ứng điều trị bằng thuốc ức chế VEGF lại không thống nhất. Các kết quả nghiên cứu về gen còn trái ngược nhau về mối liên quan của các gen trong việc ngăn chặn hay thúc đẩy tiến triển của bệnh. Một số các gen kể trên có thể liên quan đến liệu trình điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch

bằng thuốc ức chế VEGF cũng như có thể liên quan đến kết quả thị lực, giải phẫu cũng như số mũi tiêm trong thời gian theo dõi. Cho tới nay các bằng chứng vẫn chưa chứng tỏ được mối liên quan rõ rệt với kết quả điều trị của các yếu tố dược lý di truyền học. Có thể các yếu tố lâm sàng đóng vai trò quan trọng hơn ảnh hưởng tới kết quả điều trị [64].

Đại đa số các nghiên cứu đều báo cáo các kết quả dựa trên sự đánh giá về thị lực, giải phẫu và các biến chứng của phương pháp. Do vậy các yếu tố ảnh hưởng đến có thể đưa thành 2 nhóm là các yếu tố ảnh hưởng đến chức năng, các yếu tố ảnh hưởng đến giải phẫu. Các yếu tố ảnh hưởng đến chức năng thường ảnh hưởng đến sự thay đổi thị lực sau điều trị. Các yếu tố ảnh hưởng đến giải phẫu là các yếu tố dẫn tới sự thay đổi trên OCT hay trên chụp mạch kí huỳnh quang.

4.4.1. Yếu tố liên quan đến kết quả giải phẫu

Trên OCT, phù hoàng điểm dạng nang được báo cáo có liên quan đến việc giảm độ dày trung tâm võng mạc CRT **nhiều hơn** so với các thể phù khác như có dịch dưới võng mạc hay bong BMST. Một nghiên cứu khác cho thấy những ca có phù hoàng điểm dạng nang hay có lớp dày của mô dưới võng mạc trên OCT có nguy cơ không đáp ứng điều trị cao hơn sau 12 tháng theo dõi. Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận thấy có sự liên quan có ý nghĩa thống kê về giải phẫu với các nhóm bệnh nhân điều trị trong thời gian theo dõi (bảng 3.18). Nhóm bệnh nhân được điều trị theo liệu trình liều nạp (LD) có xu hướng giảm độ dày trung bình võng mạc trung tâm nhanh hơn so với nhóm bệnh nhân điều trị theo liều tiêm tùy biến (PRN) tại mọi thời điểm theo dõi. Tại thời điểm cuối có sự khác biệt có ý

nghĩa thống kê về thay đổi độ dày trung bình võng mạc trung tâm giữa 2 nhóm (biểu đồ 3.4). Điều này có thể giải thích bởi việc tập trung nồng độ thuốc cao trong mô đích của bệnh nhân nhóm LD so với nhóm PRN đã dẫn tới khả năng ức chế liên tục VEGF qua đó làm giảm phù võng mạc hơn so với **nhóm PRN. Thuốc** được duy trì tác dụng nên hiệu quả điều trị về giải phẫu theo thời gian ở nhóm LD cũng diễn ra nhanh hơn so với nhóm PRN. Mặc dù sự khác biệt về giải phẫu này không dẫn tới sự khác biệt cải thiện thị lực giữa hai nhóm đã được trình bày trong phần kết quả nghiên cứu nhưng đây là cơ sở khoa học cho việc ủng hộ liệu trình tiêm tùy biến sau khi tiêm liều nạp với khả năng duy trì lâu dài thị lực và giải phẫu sau điều trị tốt hơn so với liệu trình tiêm tùy biến từ đầu.

Kết quả cải thiện về giải phẫu cũng được ghi nhận trên cả ba hình thái tân mạch tại mọi thời điểm của nghiên cứu mặc dù sự cải thiện độ dày trung tâm võng mạc ở thể ẩn có kém hơn không có ý nghĩa thống kê so với hai thể tân mạch còn lại (bảng 3.19). Điều này càng chứng tỏ khả năng xuyên qua toàn bộ chiều dày võng mạc để tới tập trung tại mô đích của thuốc Bevacizumab sau khi tiêm nội nhãn. Trên y văn cũng đã ghi nhận sự cải thiện thị lực đối với các bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch thể ẩn cho dù vị trí tân mạch nằm sâu hơn so với tân mạch hiện. Trong nghiên cứu tiến cứu trên 30 bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch ẩn được điều trị bằng tiêm bevacizumab 1,25mg một mũi, tiêm bổ sung trong vòng 12 tuần nếu cần và được theo dõi từ 12-20 tuần, Aisenbrey đã thu được kết quả độ dày võng mạc trung tâm cũng giảm từ 420 μm xuống 230 μm sau 12 tuần theo dõi [37]. Mặc dù khác với Aisenbrey vì tất cả các bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân

mạch thể ẩn trong nghiên cứu đều chưa điều trị bằng các phương pháp khác nhưng Lazic và cộng sự cũng thu được các kết quả điều trị khả quan tương tự trên 102 mắt với thời gian theo dõi trung bình là 18 tuần [65]. Tất cả các bệnh nhân được chỉ định tiêm nội nhãn bevacizumab 1,25mg 6 tuần/lần cho đến khi hết dịch dưới võng mạc hay hết bong BMST, võng mạc hết phù. Liều tiêm bổ sung khi cần thiết. Thị lực sau điều trị đã tăng trung bình 1,29 hàng ($P= 0,001$), độ dày võng mạc trung tâm giảm trung bình 56 μm ($P= 0,01$) với 64% số bệnh nhân có kết quả điều trị tốt.

Kết quả điều trị về mặt giải phẫu cũng có thể liên quan với kích thước của tổn thương. Lazic và cộng sự đã nhận xét thấy các bệnh nhân có kích thước tổn thương trên 6000 μm không có cải thiện về thị lực và tương ứng với sự giảm không nhiều thể tích vùng hoàng điểm trong khi đó hoàng điểm hết phù thậm chí chỉ sau mũi tiêm đầu trên các bệnh nhân có kích thước tổn thương dưới 1500 μm . Trong nghiên cứu này chúng tôi cũng ghi nhận thấy nhóm bệnh nhân có kích thước tổn thương lớn trên 3 đường kính gai thị có độ dày trung bình võng mạc trung tâm cao nhất so với 2 nhóm có kích thước tổn thương nhỏ hơn (< 2 đường kính gai và 2-3 đường kính gai) tại mọi thời điểm nghiên cứu tuy nhiên sự khác biệt này chưa đạt tới ngưỡng có ý nghĩa thống kê (bảng 3.20). Điều này cũng có thể do cỡ mẫu còn chưa đủ lớn.

Tóm lại trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận thấy có một mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa độ dày trung bình võng mạc trung tâm với nhóm điều trị (bảng 3.21). Nhóm tiêm liều nạp (LD) tỏ ra có kết quả giải phẫu tốt hơn nhóm tiêm liều tùy biến (PRN).

4.4.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả chức năng

Các kết quả thị lực sau điều trị cũng cho thấy có sự cải thiện thị lực so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm nhận hai liệu trình điều trị khác nhau. Chúng tôi cũng ghi nhận thấy trong nghiên cứu nhóm LD luôn có thị lực trung bình Logmar tốt hơn nhóm PRN tại các thời điểm theo dõi nhưng sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê (biểu đồ 3.7). Trên thế giới vấn đề vẫn còn chưa thống nhất được trong điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch nói riêng và các bệnh lý tân mạch tại mắt nói chung bằng thuốc ức chế VEGF là liệu trình điều trị. Hiện tại có 3 liệu trình điều trị đang được áp dụng đó là tiêm liên tục hàng tháng, tiêm tùy biến theo nhu cầu ngay từ đầu và tiêm tùy biến sau khi đã tiêm liều nạp (loading dose) trong 3 tháng đầu. Trong đó liệu trình sau cùng được nhiều ý kiến ủng hộ bởi tính khả thi đỡ tốn kém và phiền hà cho bệnh nhân và nhân viên y tế cũng như vẫn có khả năng duy trì kết quả cải thiện thị lực khả quan sau điều trị. Một trong những trở ngại lớn trong quá trình điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già 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 nhiều. 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 này là 3,97 mũi khá 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 [36, 66]. Liệu

trình tiêm tùy biến này không chỉ giảm số mũi tiêm cho bệnh nhân mà nó còn duy trì nồng độ VEGF ở mức sinh lý cần thiết. Bởi vì 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. Các liệu trình tiêm tùy biến sẽ giúp giảm số mũi tiêm cho bệnh nhân qua đó giảm chi phí điều trị và nguy cơ biến chứng điều trị. Điều này cũng hoàn toàn phù hợp với điều kiện kinh tế y tế ở các nước đang phát triển trong đó có Việt Nam.

Trong nghiên cứu này mặc dù chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về cải thiện thị lực giữa hai liệu trình tiêm LD và PRN (có thể do cỡ mẫu chưa đủ lớn và đặc biệt có thể do thị lực trước điều trị khá thấp của nhóm bệnh nhân nghiên cứu chứng tỏ bệnh đã tiến triển nặng và ảnh hưởng tới sự cải thiện thị lực của bệnh nhân sau điều trị) nhưng cũng đã có những bằng chứng ủng hộ cho việc sử dụng liệu trình LD. Đó là kết quả giải phẫu cải thiện có ý nghĩa thống kê ở nhóm LD so với nhóm PRN như đã trình bày ở trên và xu hướng cải thiện thị lực tốt hơn ở nhóm LD so với nhóm PRN quan sát thấy tại các thời điểm theo dõi.

Các hình thái tân mạch như tân mạch ần, hiện hay chủ yếu ần cũng được báo cáo có đáp ứng khác nhau với điều trị bằng thuốc ức chế VEGF. Các hình thái tân mạch hiện hay hỗn hợp chủ yếu hiện được báo cáo cải

thiện thị lực ít hơn so với tân mạch ần. Tuy nhiên mối liên quan này không được chứng minh ở các nghiên cứu khác. Thậm chí có nghiên cứu báo cáo thấy các hình thái có yếu tố tân mạch hiện (đơn thuần hay hỗn hợp) có thị lực cải thiện tốt hơn tân mạch ần. Rõ ràng vẫn còn có sự chưa thống nhất về mối liên quan giữa các hình thái tân mạch với kết quả thị lực sau điều trị [67]. Trong nghiên cứu này chúng tôi cũng chưa thấy có mối liên quan rõ rệt giữa các hình thái tân mạch với kết quả thị lực. Tuy nhiên tại các thời điểm theo dõi cho thấy thị lực sau điều trị thấp nhất ở hình thái tân mạch ần so với hai hình thái còn lại mặc dù sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (bảng 3.23 và biểu đồ 3.8).

Kích thước tổn thương trong bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch cũng là một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Phân tích kết quả nghiên cứu ghi nhận thấy có mối liên quan giữa kết quả thị lực sau điều trị với kích thước tổn thương tại mọi thời điểm của nghiên cứu (bảng 3.24). Nhóm có kích thước tổn thương lớn nhất là nhóm có thị lực trung bình sau điều trị kém nhất và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê rõ rệt ($p < 0,05$). Điều này cũng hoàn toàn logic vì khi kích thước tổn thương lan rộng sẽ ảnh hưởng trầm trọng tới sự suy giảm về số lượng cũng như chức năng của các tế bào cảm quang dẫn đến sự suy giảm không phục hồi về chức năng sau điều trị. Lazic và cộng sự [65] có nhận xét tương tự cũng nhận thấy có sự khác biệt về kết quả điều trị ở khi nhóm có kích thước tổn thương nhỏ dưới $1500\mu\text{m}$ khi thị lực cải thiện rõ rệt và hết dò dịch sau mũi tiêm đầu tiên trong khi nhóm có tổn thương lớn trên $6000\mu\text{m}$ không thấy có sự cải thiện thị lực (thị lực giữ nguyên) và chỉ giảm nhẹ độ dày võng mạc trong quá trình theo dõi.

Các bằng chứng của các nghiên cứu lớn như MARINA, ANCHOR, CATT đã cho thấy tuổi, thị lực thấp và kích thước tổn thương lớn là các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả chức năng sau điều trị. Nhóm có thị lực trước điều trị tốt thường đi kèm với nguy cơ mất thị lực cao [68]. Trong nghiên cứu này khi phân tích hồi quy đa biến chúng tôi đã ghi nhận có hai mối liên quan tỷ lệ thuận có ý nghĩa thống kê với kết quả thị lực. Thứ nhất thị lực trước can thiệp càng kém thì thị lực sau can thiệp cũng càng kém. Thứ hai, kích thước tổn thương ban đầu càng lớn thị lực Logmar sau điều trị càng lớn tức là thị lực bệnh nhận càng kém (bảng 3.25).

KẾT LUẬN

Sau khi thực hiện nghiên cứu lần đầu tiên tại Việt Nam với tên “Nghiên cứu hiệu quả sử dụng bevacizumab tiêm nội nhãn điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch” trên 100 bệnh nhân tại khoa Đáy mắt- màng bồ đào, Bệnh viện Mắt Trung ương chúng tôi đã rút ra các kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh thoái hoá hoàng điểm tuổi già thể tân mạch

- Đặc trưng là sự xuất hiện các tân mạch hắc mạc vùng hoàng điểm.
- Các bệnh nhân khi bị tân mạch hoạt tính đều biểu hiện trên lâm sàng với hội chứng hoàng điểm và được chẩn đoán xác định bởi sự tăng huỳnh quang trên chụp mạch kí huỳnh quang và phù hoàng điểm trên OCT.
- Có 3 thể tân mạch là tân mạch ẩn, tân mạch hiện và tân mạch hỗn hợp.
- Thị lực trước điều trị của nhóm nghiên cứu rất thấp $1,31 \pm 0,48$ logMar. Tương ứng độ dày vùng hoàng điểm do bị phù nề, xuất huyết, xuất tiết lâu ngày nên cũng khá dày $352,32 \pm 101,27 \mu\text{m}$.

2. Kết quả sử dụng bevacizumab tiêm nội nhãn điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch

- Phương pháp tiêm nội nhãn Bevacizumab điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch có kết quả trên giải phẫu tốt với độ dày võng mạc trung tâm trung bình giảm xấp xỉ $100 \mu\text{m}$ (từ $352,32 \mu\text{m}$ xuống $258,24 \mu\text{m}$) trong thời gian nghiên cứu.

- Kết quả chức năng của bệnh nhân cũng được cải thiện rõ rệt với tỉ lệ thị lực tăng và ổn định trên 86% số bệnh nhân trong thời gian theo dõi.

- Phương pháp điều trị cũng cho thấy có kết quả tốt cả về giải phẫu và chức năng trên tất cả hình thái tân mạch.

- Phương pháp khá an toàn vì có tỷ lệ tai biến và biến chứng thấp và mức độ nhẹ: xuất huyết kết mạc (8,56%); trào ngược thuốc (4,03%); viêm màng bồ đào (1%). Không gặp các biến chứng nặng như viêm nội nhãn, xuất huyết dịch kính hay bong rách võng mạc.

3. Một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị

- Mức độ giảm độ dày võng mạc trung tâm sau điều trị khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm có tiêm liều nạp ($t=2,403$; $p<0,05$) và xu hướng thị lực tốt hơn ở nhóm này quan sát thấy tại các thời điểm theo dõi đã là những bằng chứng khoa học cho xu hướng sử dụng liệu trình tiêm liều nạp trên lâm sàng.

- Nghiên cứu đã chứng tỏ kết quả điều trị về chức năng thị lực có liên quan tuyến tính với kích thước tổn thương và thị lực trước can thiệp cho thấy sự cần thiết của việc phát hiện bệnh sớm nhằm giảm thiểu các tổn thương không phục hồi của bệnh lý thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch.

ĐÓNG GÓP MỚI CỦA NGHIÊN CỨU

1. Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam đánh giá về kết quả sử dụng Bevacizumab tiêm nội nhãn điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch góp phần xây dựng bằng chứng khoa học cho việc sử dụng thuốc trên lâm sàng.

2. Liệu trình tiêm liều nạp nên áp dụng trên thực tế lâm sàng khi sử dụng Bevacizumab tiêm nội nhãn điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm thể tân mạch do có kết quả tốt về giải phẫu, chức năng thị lực và phù hợp với điều kiện kinh tế, y tế tại Việt Nam.

KHUYẾN NGHỊ VÀ HƯỚNG NGHIÊN CỨU TIẾP THEO

1. Thoái hóa hoàng đĩnh tuổi già là một căn bệnh nguy hiểm gây mù lòa với người cao tuổi ở Việt Nam do đó cần nâng cao nhận thức cho nhân viên y tế và người bệnh để phát hiện sớm và điều trị sớm bệnh tránh các tổn thương thị lực không hồi phục.

2. Với kết quả điều trị tốt cả về mặt chức năng và giải phẫu và ít tai biến, biến chứng, phương pháp tiêm nội nhãn bevacizumab điều trị bệnh thoái hóa hoàng đĩnh tuổi già thể tân mạch cần trở thành lựa chọn điều trị đầu tay cho các bác sỹ nhãn khoa tại Việt Nam.

3. Việc lựa chọn liệu trình điều trị tiêm liều nạp vừa giúp đảm bảo duy trì tác dụng điều trị của thuốc vừa phù hợp với điều kiện kinh tế và y tế tại Việt Nam.

4. Để đánh giá hiệu quả lâu dài của phương pháp điều trị cần thực hiện tiếp các nghiên cứu có cỡ mẫu lớn hơn và dài hơn trong tương lai.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Đặng Trần Đạt, Đỗ Như Hôn (2014) "Hiệu quả của tiêm nội nhãn Bevacizumab điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch". *Tạp chí Khoa học Công nghệ Việt Nam*, số 23, trang 42-46.
2. Đặng Trần Đạt, Đỗ Như Hôn (2016) "Kết quả điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch về giải phẫu và chức năng bằng tiêm nội nhãn Bevacizumab". *Tạp chí Nhân khoa Việt Nam*, số 43, tháng 07/2016, trang 3-14.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bressler NM (2004). Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness. *JAMA*, **291**(15), 1900-1901.
2. Friedman DS, O'Colmain BJ, Munoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, Nemesure B, Mitchell P, Kempen J, Eye Diseases Prevalence Research G (2004). Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*, **122**(4), 564-572.
3. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, Mariotti SP (2004). Global data on visual impairment in the year 2002. *Bulletin of the World Health Organization*, **82**(11), 844-851.
4. Chan W-M (2009). Age-related Macular Degeneration in Asia. *Retina Today*.
5. Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, Mitchell P, Zlateva G, Buggage R, Fahrbach K, Probst C, Sledge I (2008). The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology*, **115**(1), 116-126.
6. Ferrara N (2010). Vascular endothelial growth factor and age-related macular degeneration: from basic science to therapy. *Nat Med*, **16**(10), 1107-1111.
7. Ip MS, Scott IU, Brown GC, Brown MM, Ho AC, Huang SS, Recchia FM, American Academy of O (2008). Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for age-related macular degeneration: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, **115**(10), 1837-1846.

8. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr., Feinsod M, Guyer DR (2004). Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, **351**(27), 2805-2816.
9. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA (2005). Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, **36**(4), 331-335.
10. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T (2009). Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*, **116**(1), 57-65 e55.
11. Chen JC, Fitzke FW, Pauleikhoff D, Bird AC (1992). Functional loss in age-related Bruch's membrane change with choroidal perfusion defect. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **33**(2), 334-340.
12. Wang H, Ninomiya Y, Sugino IK, Zarbin MA (2003). Retinal pigment epithelium wound healing in human Bruch's membrane explants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **44**(5), 2199-2210.
13. Schwesinger C, Yee C, Rohan RM, Jousseaume AM, Fernandez A, Meyer TN, Poulaki V, Ma JJ, Redmond TM, Liu S. *et al* (2001). Intrachoroidal neovascularization in transgenic mice overexpressing vascular endothelial growth factor in the retinal pigment epithelium. *Am J Pathol*, **158**(3), 1161-1172.

14. Malek G, Johnson LV, Mace BE, Saloupis P, Schmechel DE, Rickman DW, Toth CA, Sullivan PM, Bowes Rickman C (2005). Apolipoprotein E allele-dependent pathogenesis: a model for age-related retinal degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **102**(33), 11900-11905.
15. Rudolph C, Hegazy AN, von Neuhoff N, Steinemann D, Schrock E, Stripecke R, Klein C, Schlegelberger B (2005). Cytogenetic characterization of a BCR-ABL transduced mouse cell line. *Cancer genetics and cytogenetics*, **161**(1), 51-56.
16. Husain D, Ambati B, Adamis AP, Miller JW (2002). Mechanisms of age-related macular degeneration. *Ophthalmol Clin North Am*, **15**(1), 87-91.
17. Lip PL, Blann AD, Hope-Ross M, Gibson JM, Lip GY (2001). Age-related macular degeneration is associated with increased vascular endothelial growth factor, hemorheology and endothelial dysfunction. *Ophthalmology*, **108**(4), 705-710.
18. Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM, Thach AB, Hinton DR (1996). Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **37**(5), 855-868.
19. Kvanta A, Algvere PV, Berglin L, Seregard S (1996). Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **37**(9), 1929-1934.

20. Abdelhakim MA, Macky TA, Mansour KA, Mortada HA (2011). Bevacizumab (Avastin) as an adjunct to vitrectomy in the management of severe proliferative diabetic retinopathy: a prospective case series. *Ophthalmic Res*, **45**(1), 23-30.
21. Rakic JM, Lambert V, Devy L, Luttun A, Carmeliet P, Claes C, Nguyen L, Foidart JM, Noel A, Munaut C (2003). Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **44**(7), 3186-3193.
22. Ferrara N (2011). From the discovery of vascular endothelial growth factor to the introduction of avastin in clinical trials - an interview with Napoleone Ferrara by Domenico Ribatti. *Int J Dev Biol*, **55**(4-5), 383-388.
23. Ferrara N (2004). Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev*, **25**(4), 581-611.
24. Shahar J, Avery RL, Heilweil G, Barak A, Zemel E, Lewis GP, Johnson PT, Fisher SK, Perlman I, Loewenstein A (2006). Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina*, **26**(3), 262-269.
25. Heiduschka P, Fietz H, Hofmeister S, Schultheiss S, Mack AF, Peters S, Ziemssen F, Niggemann B, Julien S, Bartz-Schmidt KU *et al* (2007). Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **48**(6), 2814-2823.

26. Krohne TU, Eter N, Holz FG, Meyer CH (2008). Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol*, **146**(4), 508-512.
27. Zhu Q, Ziemssen F, Henke-Fahle S, Tatar O, Szurman P, Aisenbrey S, Schneiderhan-Marra N, Xu X, Grisanti S (2008). Vitreous levels of bevacizumab and vascular endothelial growth factor-A in patients with choroidal neovascularization. *Ophthalmology*, **115**(10), 1750-1755, 1755 e1751.
28. Miyake T, Sawada O, Kakinoki M, Sawada T, Kawamura H, Ogasawara K, Ohji M (2010). Pharmacokinetics of bevacizumab and its effect on vascular endothelial growth factor after intravitreal injection of bevacizumab in macaque eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **51**(3), 1606-1608.
29. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Ezzat MK, Singh RJ (2007). Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology*, **114**(12), 2179-2182.
30. Beer PM, Wong SJ, Hammad AM, Falk NS, O'Malley MR, Khan S (2006). Vitreous levels of unbound bevacizumab and unbound vascular endothelial growth factor in two patients. *Retina*, **26**(8), 871-876.
31. Luthra S, Narayanan R, Marques LE, Chwa M, Kim DW, Dong J, Seigel GM, Neekhra A, Gramajo AL, Brown DJ *et al* (2006). Evaluation of in vitro effects of bevacizumab (Avastin) on retinal pigment epithelial, neurosensory retinal, and microvascular endothelial cells. *Retina*, **26**(5), 512-518.

32. Manzano RP, Peyman GA, Khan P, Kivilcim M (2006). Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). *Retina*, **26**(3), 257-261.
33. Kaempf S, Johnen S, Salz AK, Weinberger A, Walter P, Thumann G (2008). Effects of bevacizumab (Avastin) on retinal cells in organotypic culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **49**(7), 3164-3171.
34. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS (2005). Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*, **112**(6), 1035-1047.
35. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA (2005). Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, **36**(4), 336-339.
36. Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal A, Jaafar RF, Saab M, Nouredin BN (2008). Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a one-year prospective study. *Am J Ophthalmol*, **145**(2), 249-256.
37. Aisenbrey S, Ziemssen F, Volker M, Gelisken F, Szurman P, Jaissle G, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU (2007). Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, **245**(7), 941-948.
38. Chen CY, Wong TY, Heriot WJ (2007). Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration: a short-term study. *Am J Ophthalmol*, **143**(3), 510-512.

39. Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM, Jr., Meyerle CB, Yannuzzi LA, Sorenson J, Slakter J, Fisher YL, Cooney MJ (2006). Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*, **26**(4), 383-390.
40. Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal AR, Jaafar RF, Saad A, Nouredin BN (2009). Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: the second year of a prospective study. *Am J Ophthalmol*, **148**(1), 59-65 e51.
41. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, Berrocal MH, Alezzandrini AA, Restrepo N, Maia M, Farah ME, Brito M, Diaz-Llopis M *et al* (2010). Intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration at twenty-four months: the Pan-American Collaborative Retina Study. *Ophthalmology*, **117**(10), 1974-1981, 1981 e1971.
42. Tufail A, Patel PJ, Egan C, Hykin P, da Cruz L, Gregor Z, Dowler J, Majid MA, Bailey C, Mohamed Q *et al* (2010). Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ*, **340**, c2459.
43. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ (2011). Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, **364**(20), 1897-1908.
44. Jaffe GJ, Martin DF, Toth CA, Daniel E, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Huang J (2013). Macular morphology and visual acuity in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*, **120**(9), 1860-1870.

45. Day S, Acquah K, Mruthyunjaya P, Grossman DS, Lee PP, Sloan FA (2011). Ocular complications after anti-vascular endothelial growth factor therapy in Medicare patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, **152**(2), 266-272.
46. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E (2006). The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *The British journal of ophthalmology*, **90**(11), 1344-1349.
47. Schouten JS, La Heij EC, Webers CA, Lundqvist IJ, Hendrikse F (2009). A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, **247**(1), 1-11.
48. Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arevalo JF, Berrocal MH, Farah ME, Maia M, Roca JA, Rodriguez FJ (2008). Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*, **246**(1), 81-87.
49. Modarres M, Naseripour M, Falavarjani KG, Nikeghbali A, Hashemi M, Parvaresh MM (2009). Intravitreal injection of 2.5 mg versus 1.25 mg bevacizumab (Avastin) for treatment of CNV associated with AMD. *Retina*, **29**(3), 319-324.
50. Cohen YS DT (2005). *Dégénérescence maculaire liée à l'age*, Elsevier SAS, Paris.

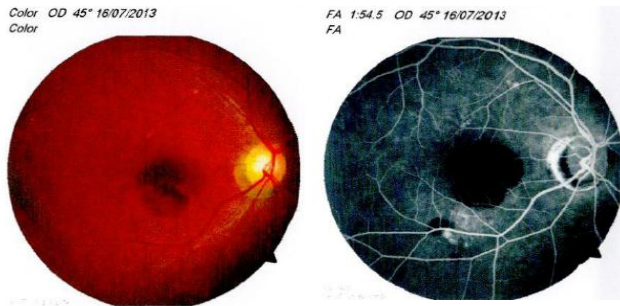
51. Remulla JF, Gaudio AR, Miller S, Sandberg MA (1995). Foveal electroretinograms and choroidal perfusion characteristics in fellow eyes of patients with unilateral neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*, **79**(6), 558-561.
52. Ross RD, Barofsky JM, Cohen G, Baber WB, Palao SW, Gitter KA (1998). Presumed macular choroidal watershed vascular filling, choroidal neovascularization, and systemic vascular disease in patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, **125**(1), 71-80.
53. Grunwald JE, Hariprasad SM, DuPont J (1998). Effect of aging on foveolar choroidal circulation. *Arch Ophthalmol*, **116**(2), 150-154.
54. Kim JH, Kang SW, Kim JR, Kim SJ (2013). Variability of subfoveal choroidal thickness measurements in patients with age-related macular degeneration and central serous chorioretinopathy. *Eye (Lond)*, **27**(7), 809-815.
55. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE, Nondahl DM (2001). Sunlight and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the beaver dam eye study. *Arch Ophthalmol*, **119**(2), 246-250.
56. Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT (1996). Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol*, **114**(10), 1193-1196.
57. Soubrane G (2007). les DMLAs, elsevier masson, paris.
58. Klein ML, Francis PJ, Ferris FL, 3rd, Hamon SC, Clemons TE (2011). Risk assessment model for development of advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, **129**(12), 1543-1550.

59. Garg A, Oll M, Yzer S, Chang S, Barile GR, Merriam JC, Tsang SH, Bearely S (2013). Reticular pseudodrusen in early age-related macular degeneration are associated with choroidal thinning. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **54**(10), 7075-7081.
60. Eichler W YY, Keller T (2004). PDEF derived from glial Muller cells: a possible regulator of retinal angiogenesis. *Exp Cell Res*, **299**, 68-78.
61. Algvere PV, 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), 482-489.
62. 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), 1302-1307.
63. El Matri L, Bouraoui R, Chebil A, Kort F, Bouladi M, Limaiem R, Landoulsi H Bevacizumab injection in patients with age-related macular degeneration associated with poor initial visual acuity. *J Ophthalmol*, **2012**, 861384.
64. Finger RP, Wickremasinghe SS, Baird PN, Guymer RH (2014). Predictors of anti-VEGF treatment response in neovascular age-related macular degeneration. *Survey of ophthalmology*, **59**(1), 1-18.
65. Lazic R, Gabric N (2007). Intravitreally administered bevacizumab (Avastin) in minimally classic and occult choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, **245**(1), 68-73.

66. Wu L, Arevalo JF, Maia M, Berrocal MH, 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), 125-130.
67. Lux A, Llacer H, Heussen FM, Jousseaume AM (2007). Non-responders to bevacizumab (Avastin) therapy of choroidal neovascular lesions. *Br J Ophthalmol*, **91**(10), 1318-1322.
68. Orlin A, Hadley D, Chang W, Ho AC, Brown G, Kaiser RS, Regillo CD, Godshalk AN, Lier A, Kaderli B *et al* (2012). Association between high-risk disease loci and response to anti-vascular endothelial growth factor treatment for wet age-related macular degeneration. *Retina*, **32**(1), 4-9.

HÌNH ẢNH MINH HỌA CỦA NGHIÊN CỨU

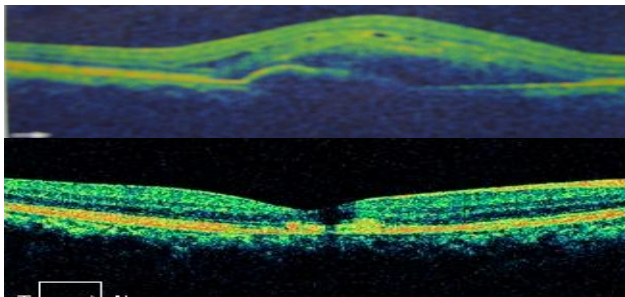
Hình ảnh minh họa của bệnh nhân nhóm tiêm theo liệu trình LD



Bệnh nhân nam, 64 tuổi vào khám vì MP:

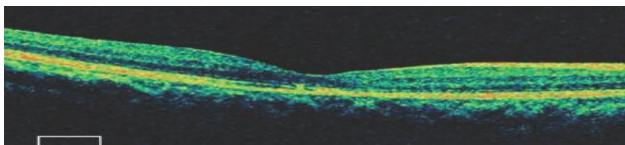
Nhìn mờ và ám điểm;

Thị lực MP: 0,9 LogMar

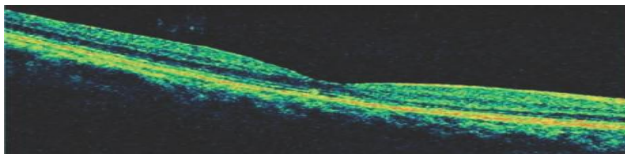


Trước điều trị có hình ảnh XH dưới võng mạc → tiêm theo liệu trình LD

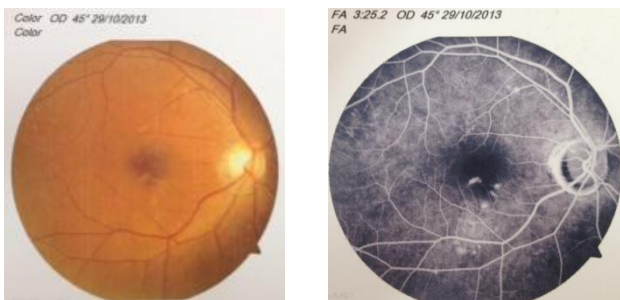
Sau tiêm lần 1



Sau tiêm lần 2

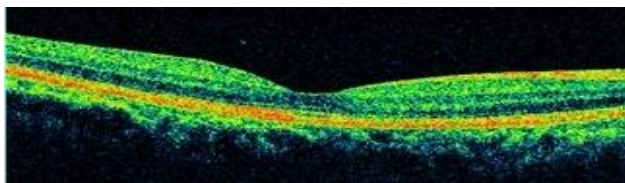


Sau tiêm lần 3 → DỪNG TIÊM

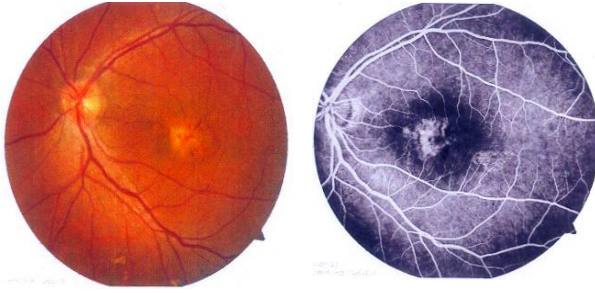


Hình ảnh theo dõi sau điều trị, hết xuất huyết võng mạc, tân mạch thoái triển

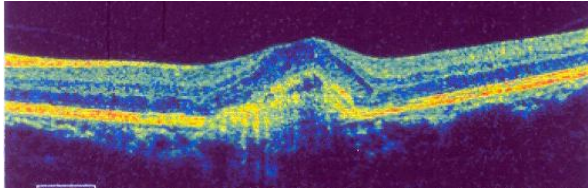
Thị lực MP 0,2 LogMar



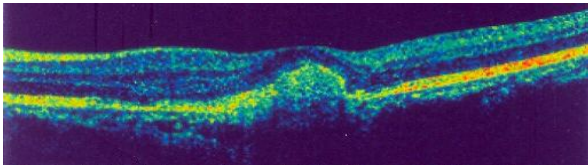
Hình ảnh minh họa của bệnh nhân nhóm tiêm theo lịch trình PRN



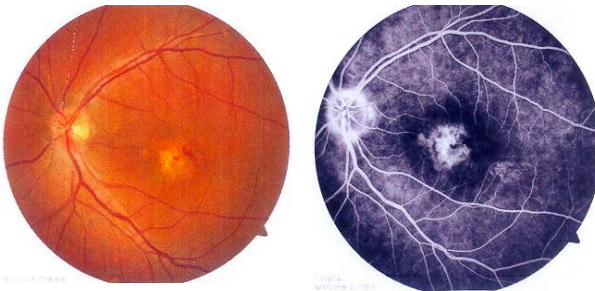
Bệnh nhân nữ, 57 tuổi đến khám vì MT nhìn mờ & ám điểm,
Thị lực MT 0,9 LogMar



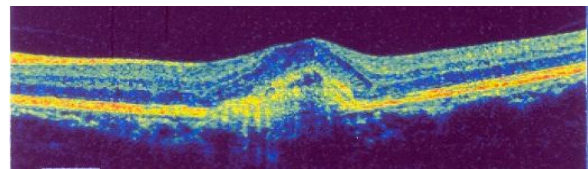
Trước điều trị → tiêm nội nhãn
Bevacizumab lần 1



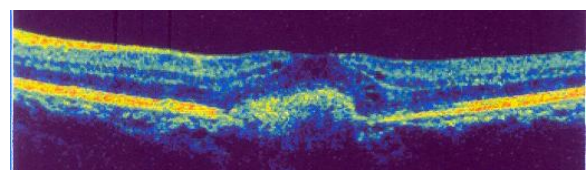
Sau tiêm lần 1, thị lực cải thiện 0,6
LogMar, hết XHVM, phim OCT hết
phù hoàng điểm → DỪNG TIÊM



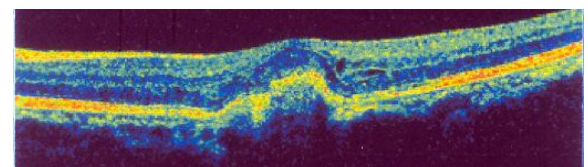
Sau 1 năm, bệnh nhân lại nhìn mờ,
khám có XHVM tái phát; thị lực giảm
0,6 LogMar (Xuất huyết võng mạc
hoàng điểm và tân mạch hoạt tính)



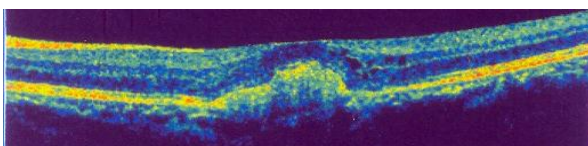
Hình ảnh OCT trước điều trị
→ tiêm lại theo lịch trình LD



Sau tiêm lần 1



Sau tiêm lần 2



Sau tiêm lần 3 → thị lực cải thiện 0,5
LogMar → DỪNG TIÊM, Theo dõi
thêm 1 năm, bệnh ổn định, TL MT: 0,5
LogMar

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

I. HÀNH CHÍNH

1. Họ và tên bệnh nhân: Tuổi: Giới:

2. Nghề nghiệp:

1. Ngoài trời

2. Trong nhà

3. Địa chỉ liên lạc:

4. Ngày khám :

5. Địa dư:

1. Nông thôn

2. Thành thị

II. TIỀN SỬ

1. Hút thuốc lá

2. Tăng huyết áp

3. Rối loạn mỡ máu

4. Đái tháo đường

5. Có bố mẹ, anh, chị, em ruột cũng mắc bệnh này

6. Không có TS gì đặc biệt

III. KHÁM BỆNH

1. Toàn thân

- HA (mmHg) :

- Chiều cao (cm):

- Cân nặng (kg):

- BMI :

2. Khám mắt

- Thị lực (mắt bệnh):

MP: Thị lực không kính :

MT: Thị lực không kính:

Thị lực sau chỉnh kính :

Thị lực sau chỉnh kính :

- Triệu chứng cơ năng:

- | | | |
|---------------------------------------|-----------------|--------------------------|
| 1. Nhìn mờ | 2. ám điểm | 3. Méo hình |
| 4. Nhìn vật nhỏ đi (độ viễn thị tăng) | 5. Rối loạn màu | <input type="checkbox"/> |

- Dấu hiệu thực thể

- | | | |
|----------------|----------------|---|
| 1. Drusen cứng | 2. Drusen mềm | 3. Biến đổi BMST |
| 4. Bong BMST | 5. Bong TDVMTT | 6. Xuất huyết |
| 7. Tân mạch | 8. Phù HĐ | 9. Sẹo xơ võng mạc <input type="checkbox"/> |
| 10. Xuất tiết | | |

- Hình thái xuất huyết

- | | | |
|------------|-------------|------------|
| 1. Dưới VM | 2. Trong VM | 3. Hỗn hợp |
|------------|-------------|------------|

- Vị trí XH

- | | |
|-------------------------|------------------------------|
| 1. Xâm lấn hố trung tâm | 2. Chưa xâm lấn hố trung tâm |
|-------------------------|------------------------------|

- Kích thước XH:đường kính gai thị

- Kích thước tổn thương: đường kính gai thị

- Tình trạng thể thủy tinh

- | | | |
|------------|---------------------------|--------------------------|
| 1. Còn TTT | 2. Đặt IOL/ Đã mổ lấy TTT | <input type="checkbox"/> |
|------------|---------------------------|--------------------------|

- Dấu hiệu tổn thương trên CMHQ

- | | | |
|-----------------------|----------------|--------------------------|
| 1. Drusen cứng | 2. Drusen mềm | 3. Biến đổi BMST |
| 5. Bong BMST | 6. Bong TDVMTT | 7. Xuất huyết |
| 8. Xuất tiết | 9. Phù HĐ | 10. Tân mạch |
| 11. Nghi ngờ tân mạch | | <input type="checkbox"/> |

- Vị trí tân mạch trên mạch ký huỳnh quang

- | | | |
|-------------|-------------|--------------------------|
| 1. Ngoài HĐ | 1. Quanh HĐ | <input type="checkbox"/> |
| 3. Sát HĐ | 4. Sau HĐ | |

- Hình thái tân mạch trên mạch ký huỳnh quang

- | | |
|--------------------|----------------------|
| 1. Tân mạch ần | 2. Tân mạch hiện |
| 3. Tân mạch HH- ần | 4. Tân mạch HH- hiện |

- Dấu hiệu trên OCT

- | | | |
|------------------|----------------------|--------------------------|
| 1. Drusen cứng | 2. Drusen mềm | 3. Biến đổi BMST |
| 4. Bong BMST | 5. Bong TDVM | 6. Phù HÐ |
| 7. Tân mạch | 8. Nghi ngờ tân mạch | 9. Xuất huyết |
| 10. Teo võng mạc | | <input type="checkbox"/> |

- Kích thước hoàng điểm trên OCT

- | | |
|----------------------------|---|
| 1. Chiều dày TT HÐ | : |
| 2. Chiều dày trung bình HÐ | : |

- Hình thái tân mạch ần trên ICG:

1. Hot-spot
2. Mảng

- Hình thái tân mạch chung

- | | | |
|----------------|------------------|--|
| 1. Tân mạch ần | 2. Tân mạch hiện | 3. Tân mạch hỗn hợp <input type="checkbox"/> |
|----------------|------------------|--|

IV. Điều trị và theo dõi

* Lần `1:

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

- Đáy mắt:
- | | |
|------------------|--------------------------------|
| 1. Xuất huyết VM | 2. Bong BMST |
| 3. Bong TDVM | 4. Xuất tiết cứng |
| 5. Phù HÐ | 6. Sẹo HÐ đường kính gai |

OCT: 1. Độ dày VM trung tâm

- | | | | |
|--------------|--------------|--------------|----|
| 2. Bong BMST | 3. Rách BMST | 4. Bong TDVM | 5. |
|--------------|--------------|--------------|----|

Phù HÐ 6. Xuất huyết

Tiêm Avastin: 1. có 2. không

-Tai biến khi tiêm:

1. Xuất huyết kết mạc 2. Chạm T3 3. Xuất huyết DK 4. Gãy kim

- Biến chứng sau tiêm :

1. Đục T3 2. Xuất huyết DK 3. Bong võng mạc 4. Viêm màng bồ đào
5. Viêm nội nhãn

* Tháng 1:

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt: 1. Xuất huyết VM 2. Bong BMST
3. Bong TDVM 4. Xuất tiết cứng
5. Phù HÐ 6. Sẹo HÐ đường kính gai

OCT: 1. Độ dày VM trung tâm

2. Bong BMST 3. Rách BMST 4. Bong TDVM 5.

Phù HÐ 6. Xuất huyết

Tiêm Avastin: 1. có 2. không

-Tai biến khi tiêm:

1. Xuất huyết kết mạc 2. Chạm T3 3. Xuất huyết DK 4. Gãy kim

- Biến chứng sau tiêm :

1. Đục T3 2. Xuất huyết DK 3. Bong võng mạc 4. Viêm màng bồ đào
5. Viêm nội nhãn

* Tháng 2

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt: 1. Xuất huyết VM 2. Bong BMST
3. Bong TDVM 4. Xuất tiết cứng
5. Phù HÐ 6. Sẹo HÐ đường kính gai

OCT: 1. Độ dày VM trung tâm
2. Bong BMST 3. Rách BMST 4. Bong TDVM 5.

Phù HÐ 6. Xuất huyết

Tiêm Avastin: 1. có 2. không

-Tai biến khi tiêm:

1. Xuất huyết kết mạc 2. Chạm T3 3. Xuất huyết DK 4. Gãy kim

- Biến chứng sau tiêm :

1. Đục T3 2. Xuất huyết DK 3. Bong võng mạc 4. Viêm màng bồ đào
5. Viêm nội nhãn

* Tháng 3

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt: 1. Xuất huyết VM 2. Bong BMST
3. Bong TDVM 4. Xuất tiết cứng
5. Phù HÐ 6. Sẹo HÐ đường kính gai

OCT: 1. Độ dày VM trung tâm
2. Bong BMST 3. Rách BMST 4. Bong TDVM 5.

Phù HÐ 6. Xuất huyết

Tổn thương trên chụp MKHQ:

1. Bong BMST 2. Bong TDVMTT 3. Xuất huyết
4. Xuất tiết 5. Phù HÐ

Tân mạch trên chụp mạch huỳnh quang:

1. Tăng hoạt tính 2. Ko thay đổi 3. Thoái triển hoặc ổn định

Tiêm Avastin: 1. có 2. không

-Tai biến khi tiêm:

1. Xuất huyết kết mạc 2. Chạm T3 3. Xuất huyết DK 4. Gãy kim

- Biến chứng sau tiêm :

1. Đục T3 2. Xuất huyết DK 3. Bong võng mạc 4. Viêm màng bồ đào
5. Viêm nội nhãn

* Tháng 4:

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt: 1. Xuất huyết VM 2. Bong BMST
3. Bong TDVM 4. Xuất tiết cứng
5. Phù HÐ 6. Sẹo HÐ đường kính gai

OCT: 1. Độ dày VM trung tâm

2. Bong BMST 3. Rách BMST 4. Bong TDVM 5.
Phù HÐ 6. Xuất huyết

Tiêm Avastin: 1. có 2. không

-Tai biến khi tiêm:

1. Xuất huyết kết mạc 2. Chạm T3 3. Xuất huyết DK 4. Gãy kim

- Biến chứng sau tiêm :

1. Đục T3 2. Xuất huyết DK 3. Bong võng mạc 4. Viêm màng bồ đào
5. Viêm nội nhãn

* Tháng 5

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt: 1. Xuất huyết VM 2. Bong BMST
3. Bong TDVM 4. Xuất tiết cứng
5. Phù HÐ 6. Sẹo HÐ đường kính gai

OCT: 1.Độ dày VM trung tâm

2.Bong BMST 3. Rách BMST 4. Bong TDVM 5.

Phù HĐ 6. Xuất huyết

Tiêm Avastin: 1. có 2. không

-Tai biến khi tiêm:

1. Xuất huyết kết mạc 2. Chạm T3 3. Xuất huyết DK 4. Gãy kim

- Biến chứng sau tiêm :

1. Đục T3 2. Xuất huyết DK 3. Bong võng mạc 4. Viêm màng bồ đào

5. Viêm nội nhãn

* Tháng 6

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt: 1. Xuất huyết VM

2. Bong BMST

3. Bong TDVM

4. Xuất tiết cứng

5. Phù HĐ

6.Sẹo HĐ đường kính gai

OCT: 1.Độ dày VM trung tâm

2.Bong BMST 3. Rách BMST 4. Bong TDVM 5.

Phù HĐ 6. Xuất huyết

Tổn thương trên chụp MKHQ:

1. Bong BMST

2. Bong TDVMTT

3. Xuất huyết

4. Xuất tiết

5. Phù HĐ

Tân mạch trên chụp mạch huỳnh quang:

1. Tăng hoạt tính
2. Ko thay đổi
3. Thoái triển hoặc ổn định

Tiêm Avastin: 1. có 2. không

-Tai biến khi tiêm:

1. Xuất huyết kết mạc
2. Chạm T3
3. Xuất huyết DK
4. Gãy kim

- Biến chứng sau tiêm :

1. Đục T3
2. Xuất huyết DK
3. Bong võng mạc
4. Viêm màng bồ đào
5. Viêm nội nhãn

* Tháng 7:

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

- Đáy mắt:
- | | |
|------------------|--------------------------------|
| 1. Xuất huyết VM | 2. Bong BMST |
| 3. Bong TDVM | 4. Xuất tiết cứng |
| 5. Phù HÐ | 6. Sẹo HÐ đường kính gai |

OCT: 1. Độ dày VM trung tâm

- | | | | |
|--------------|--------------|--------------|----|
| 2. Bong BMST | 3. Rách BMST | 4. Bong TDVM | 5. |
|--------------|--------------|--------------|----|

Phù HÐ 6. Xuất huyết

Tiêm Avastin: 1. có 2. không

-Tai biến khi tiêm:

1. Xuất huyết kết mạc
2. Chạm T3
3. Xuất huyết DK
4. Gãy kim

- Biến chứng sau tiêm :

1. Đục T3
2. Xuất huyết DK
3. Bong võng mạc
4. Viêm màng bồ đào
5. Viêm nội nhãn

* Tháng 8

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

- Đáy mắt:
- | | |
|------------------|--------------|
| 1. Xuất huyết VM | 2. Bong BMST |
|------------------|--------------|

3. Bong TDVM

4. Xuất tiết cứng

5. Phù HÐ

6. Sẹo HÐ đường kính gai

OCT: 1. Độ dày VM trung tâm

2. Bong BMST

3. Rách BMST

4. Bong TDVM 5.

Phù HÐ

6. Xuất huyết

Tiêm Avastin: 1. có

2. không

-Tai biến khi tiêm:

1. Xuất huyết kết mạc 2. Chạm T3 3. Xuất huyết DK 4. Gãy kim

- Biến chứng sau tiêm :

1. Đục T3 2. Xuất huyết DK 3. Bong võng mạc 4. Viêm màng bồ đào

5. Viêm nội nhãn

* Tháng 9

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt: 1. Xuất huyết VM

2. Bong BMST

3. Bong TDVM

4. Xuất tiết cứng

5. Phù HÐ

6. Sẹo HÐ đường kính gai

OCT: 1. Độ dày VM trung tâm

2. Bong BMST

3. Rách BMST

4. Bong TDVM 5.

Phù HÐ

6. Xuất huyết

Tổn thương trên chụp MKHQ:

1. Bong BMST

2. Bong TDVMTT

3. Xuất huyết

4. Xuất tiết

5. Phù HÐ

Tân mạch trên chụp mạch huỳnh quang:

1. Tăng hoạt tính 2. Ko thay đổi 3. Thoái triển hoặc ổn định

Tiêm Avastin: 1. có 2. không

-Tai biến khi tiêm:

1. Xuất huyết kết mạc 2. Chạm T3 3. Xuất huyết DK 4. Gãy kim

- Biến chứng sau tiêm :

1. Đục T3 2. Xuất huyết DK 3. Bong võng mạc 4. Viêm màng bồ đào

5. Viêm nội nhãn

* Tháng 10:

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt: 1. Xuất huyết VM 2. Bong BMST
3. Bong TDVM 4. Xuất tiết cứng
5. Phù HÐ 6. Sẹo HÐ đường kính gai

OCT: 1. Độ dày VM trung tâm

2. Bong BMST 3. Rách BMST 4. Bong TDVM 5.

Phù HÐ 6. Xuất huyết

Tiêm Avastin: 1. có 2. không

-Tai biến khi tiêm:

1. Xuất huyết kết mạc 2. Chạm T3 3. Xuất huyết DK 4. Gãy kim

- Biến chứng sau tiêm :

1. Đục T3 2. Xuất huyết DK 3. Bong võng mạc 4. Viêm màng bồ đào

5. Viêm nội nhãn

* Tháng 11

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt: 1. Xuất huyết VM 2. Bong BMST

3. Bong TDVM

4. Xuất tiết cứng

5. Phù HÐ

6. Sẹo HÐ đường kính gai

OCT: 1. Độ dày VM trung tâm

2. Bong BMST

3. Rách BMST

4. Bong TDVM 5.

Phù HÐ

6. Xuất huyết

Tiêm Avastin: 1. có

2. không

-Tai biến khi tiêm:

1. Xuất huyết kết mạc

2. Chạm T3

3. Xuất huyết DK

4. Gãy kim

- Biến chứng sau tiêm :

1. Đục T3

2. Xuất huyết DK

3. Bong võng mạc

4. Viêm màng bồ đào

5. Viêm nội nhãn

* Tháng 12

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt:

1. Xuất huyết VM

2. Bong BMST

3. Bong TDVM

4. Xuất tiết cứng

5. Phù HÐ

6. Sẹo HÐ đường kính gai

OCT: 1. Độ dày VM trung tâm

2. Bong BMST

3. Rách BMST

4. Bong TDVM 5.

Phù HÐ

6. Xuất huyết

Tổn thương trên chụp MKHQ:

1. Bong BMST

2. Bong TDVMTT

3. Xuất huyết

4. Xuất tiết

5. Phù HÐ

Tân mạch trên chụp mạch huỳnh quang:

1. Tăng hoạt tính 2. Ko thay đổi 3. Thoái triển hoặc ổn định

Tiêm Avastin: 1. có 2. không

-Tai biến khi tiêm:

1. Xuất huyết kết mạc 2. Chạm T3 3. Xuất huyết DK 4. Gãy kim

- Biến chứng sau tiêm :

1. Đục T3 2. Xuất huyết DK 3. Bong võng mạc 4. Viêm màng bồ đào

5. Viêm nội nhãn

* Tháng 13:

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt: 1. Xuất huyết VM 2. Bong BMST
3. Bong TDVM 4. Xuất tiết cứng
5. Phù HÐ 6. Sẹo HÐ đường kính gai

OCT: 1. Độ dày VM trung tâm

2. Bong BMST 3. Rách BMST 4. Bong TDVM 5.

Phù HÐ 6. Xuất huyết

Tiêm Avastin: 1. có 2. không

-Tai biến khi tiêm:

1. Xuất huyết kết mạc 2. Chạm T3 3. Xuất huyết DK 4. Gãy kim

- Biến chứng sau tiêm :

1. Đục T3 2. Xuất huyết DK 3. Bong võng mạc 4. Viêm màng bồ đào

5. Viêm nội nhãn

* Tháng 14

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt: 1. Xuất huyết VM 2. Bong BMST

3. Bong TDVM

4. Xuất tiết cứng

5. Phù HÐ

6. Sẹo HÐ đường kính gai

OCT: 1. Độ dày VM trung tâm

2. Bong BMST

3. Rách BMST

4. Bong TDVM 5.

Phù HÐ

6. Xuất huyết

Tiêm Avastin: 1. có

2. không

-Tai biến khi tiêm:

1. Xuất huyết kết mạc 2. Chạm T3 3. Xuất huyết DK 4. Gãy kim

- Biến chứng sau tiêm :

1. Đục T3 2. Xuất huyết DK 3. Bong võng mạc 4. Viêm màng bồ đào

5. Viêm nội nhãn

* Tháng 15

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt: 1. Xuất huyết VM

2. Bong BMST

3. Bong TDVM

4. Xuất tiết cứng

5. Phù HÐ

6. Sẹo HÐ đường kính gai

OCT: 1. Độ dày VM trung tâm

2. Bong BMST

3. Rách BMST

4. Bong TDVM 5.

Phù HÐ

6. Xuất huyết

Tổn thương trên chụp MKHQ:

1. Bong BMST

2. Bong TDVMTT

3. Xuất huyết

4. Xuất tiết

5. Phù HÐ

Tân mạch trên chụp mạch huỳnh quang:

1. Tăng hoạt tính 2. Ko thay đổi 3. Thoái triển hoặc ổn định

Tiêm Avastin: 1. có 2. không

-Tai biến khi tiêm:

1. Xuất huyết kết mạc 2. Chạm T3 3. Xuất huyết DK 4. Gãy kim

- Biến chứng sau tiêm :

1. Đục T3 2. Xuất huyết DK 3. Bong võng mạc 4. Viêm màng bồ đào

5. Viêm nội nhãn

* Tháng 16:

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt: 1. Xuất huyết VM 2. Bong BMST
3. Bong TDVM 4. Xuất tiết cứng
5. Phù HÐ 6. Sẹo HÐ đường kính gai

OCT: 1. Độ dày VM trung tâm

2. Bong BMST 3. Rách BMST 4. Bong TDVM 5.

Phù HÐ 6. Xuất huyết

Tiêm Avastin: 1. có 2. không

-Tai biến khi tiêm:

1. Xuất huyết kết mạc 2. Chạm T3 3. Xuất huyết DK 4. Gãy kim

- Biến chứng sau tiêm :

1. Đục T3 2. Xuất huyết DK 3. Bong võng mạc 4. Viêm màng bồ đào

5. Viêm nội nhãn

* Tháng 17

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt: 1. Xuất huyết VM 2. Bong BMST

3. Bong TDVM

4. Xuất tiết cứng

5. Phù HÐ

6. Sẹo HÐ đường kính gai

OCT: 1. Độ dày VM trung tâm

2. Bong BMST

3. Rách BMST

4. Bong TDVM 5.

Phù HÐ

6. Xuất huyết

Tiêm Avastin: 1. có

2. không

-Tai biến khi tiêm:

1. Xuất huyết kết mạc 2. Chạm T3 3. Xuất huyết DK 4. Gãy kim

- Biến chứng sau tiêm :

1. Đục T3 2. Xuất huyết DK 3. Bong võng mạc 4. Viêm màng bồ đào

5. Viêm nội nhãn

* Tháng 18

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt: 1. Xuất huyết VM

2. Bong BMST

3. Bong TDVM

4. Xuất tiết cứng

5. Phù HÐ

6. Sẹo HÐ đường kính gai

OCT: 1. Độ dày VM trung tâm

2. Bong BMST

3. Rách BMST

4. Bong TDVM 5.

Phù HÐ

6. Xuất huyết

Tổn thương trên chụp MKHQ:

1. Bong BMST

2. Bong TDVMTT

3. Xuất huyết

4. Xuất tiết

5. Phù HÐ

Tân mạch trên chụp mạch huỳnh quang:

1. Tăng hoạt tính 2. Ko thay đổi 3. Thoái triển hoặc ổn định

Tiêm Avastin: 1. có

2. không

-Tai biến khi tiêm:

1. Xuất huyết kết mạc 2. Chạm T3 3. Xuất huyết DK 4. Gãy kim

- Biến chứng sau tiêm :

1. Đục T3 2. Xuất huyết DK 3. Bong võng mạc 4. Viêm màng bồ đào
5. Viêm nội nhãn

* Tháng 19:

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt: 1. Xuất huyết VM 2. Bong BMST
3. Bong TDVM 4. Xuất tiết cứng
5. Phù HÐ 6. Sẹo HÐ đường kính gai

OCT: 1. Độ dày VM trung tâm

2. Bong BMST 3. Rách BMST 4. Bong TDVM 5.

Phù HÐ 6. Xuất huyết

Tiêm Avastin: 1. có 2. không

-Tai biến khi tiêm:

1. Xuất huyết kết mạc 2. Chạm T3 3. Xuất huyết DK 4. Gãy kim

- Biến chứng sau tiêm :

1. Đục T3 2. Xuất huyết DK 3. Bong võng mạc 4. Viêm màng bồ đào
5. Viêm nội nhãn

* Tháng 20

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt: 1. Xuất huyết VM 2. Bong BMST
3. Bong TDVM 4. Xuất tiết cứng
5. Phù HÐ 6. Sẹo HÐ đường kính gai

OCT: 1. Độ dày VM trung tâm

2. Bong BMST 3. Rách BMST 4. Bong TDVM 5.

Phù HÐ 6. Xuất huyết

Tiêm Avastin: 1. có 2. không

-Tai biến khi tiêm:

1. Xuất huyết kết mạc 2. Chạm T3 3. Xuất huyết DK 4. Gãy kim

- Biến chứng sau tiêm :

1. Đục T3 2. Xuất huyết DK 3. Bong võng mạc 4. Viêm màng bồ đào

5. Viêm nội nhãn

* Tháng 21

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt: 1. Xuất huyết VM

2. Bong BMST

3. Bong TDVM

4. Xuất tiết cứng

5. Phù HÐ

6. Sẹo HÐ đường kính gai

OCT: 1. Độ dày VM trung tâm

2. Bong BMST

3. Rách BMST

4. Bong TDVM 5.

Phù HÐ

6. Xuất huyết

Tổn thương trên chụp MKHQ:

1. Bong BMST

2. Bong TDVMTT

3. Xuất huyết

4. Xuất tiết

5. Phù HÐ

Tân mạch trên chụp mạch huỳnh quang:

1. Tăng hoạt tính 2. Ko thay đổi 3. Thoái triển hoặc ổn định

Tiêm Avastin: 1. có 2. không

-Tai biến khi tiêm:

1. Xuất huyết kết mạc 2. Chạm T3 3. Xuất huyết DK 4. Gãy kim

- Biến chứng sau tiêm :

1. Đục T3 2. Xuất huyết DK 3. Bong võng mạc 4. Viêm màng bồ đào

5. Viêm nội nhãn

* Tháng 22:

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt: 1. Xuất huyết VM 2. Bong BMST
3. Bong TDVM 4. Xuất tiết cứng
5. Phù HÐ 6. Sẹo HÐ đường kính gai

OCT: 1. Độ dày VM trung tâm

2. Bong BMST 3. Rách BMST 4. Bong TDVM 5.

Phù HÐ 6. Xuất huyết

Tiêm Avastin: 1. có 2. không

-Tai biến khi tiêm:

1. Xuất huyết kết mạc 2. Chạm T3 3. Xuất huyết DK 4. Gãy kim

- Biến chứng sau tiêm :

1. Đục T3 2. Xuất huyết DK 3. Bong võng mạc 4. Viêm màng bồ đào

5. Viêm nội nhãn

* Tháng 23

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt: 1. Xuất huyết VM 2. Bong BMST

3. Bong TDVM

4. Xuất tiết cứng

5. Phù HÐ

6. Sẹo HÐ đường kính gai

OCT: 1. Độ dày VM trung tâm

2. Bong BMST

3. Rách BMST

4. Bong TDVM 5.

Phù HÐ

6. Xuất huyết

Tiêm Avastin: 1. có

2. không

-Tai biến khi tiêm:

1. Xuất huyết kết mạc 2. Chạm T3 3. Xuất huyết DK 4. Gãy kim

- Biến chứng sau tiêm :

1. Đục T3 2. Xuất huyết DK 3. Bong võng mạc 4. Viêm màng bồ đào

5. Viêm nội nhãn

* Tháng 24

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt: 1. Xuất huyết VM

2. Bong BMST

3. Bong TDVM

4. Xuất tiết cứng

5. Phù HÐ

6. Sẹo HÐ đường kính gai

OCT: 1. Độ dày VM trung tâm

2. Bong BMST

3. Rách BMST

4. Bong TDVM 5.

Phù HÐ

6. Xuất huyết

Tổn thương trên chụp MKHQ:

1. Bong BMST

2. Bong TDVMTT

3. Xuất huyết

4. Xuất tiết

5. Phù HÐ

Tân mạch trên chụp mạch huỳnh quang:

1. Tăng hoạt tính 2. Không thay đổi 3. Thoái triển hoặc ổn định

Tiêm Avastin: 1. có 2. không

-Tai biến khi tiêm:

1. Xuất huyết kết mạc 2. Chạm T3 3. Xuất huyết DK 4. Gãy kim

- Biến chứng sau tiêm :

1. Đục T3 2. Xuất huyết DK 3. Bong võng mạc 4. Viêm màng bồ đào

5. Viêm nội nhãn

Tổng số mũi tiêm