

- Tế Công Cộng; 2013.
7. **Tae Ho Kim, Ki Hong Chun, Hae Jin Kim, Seung Jin Han, Dae Jung Kim và cộng sự.** Direct medical costs for patients with type 2 diabetes and related complications: a prospective cohort study based on the Korean National Diabetes Program 2012.
  8. **Ltd. Journal of Diabetes Investigation published by Asian Association for the Study of Diabetes (AASD) and John Wiley & Sons Australia.** Direct medical cost of diabetes in rural China using electronic insurance claims data and diabetes management data 2018
  9. **Shengsheng Yu, Biju Varughese, Zhiyi Li, Pam R Kushner.** Healthcare Resource Waste Associated with Patient Nonadherence and Early Discontinuation of Traditional Continuous Glucose Monitoring in Real-World Settings: A Multicountry Analysis 2018
  10. **Lê Văn Phó.** Chi phí điều trị trực tiếp cho người bệnh đái tháo đường ngoại trú tại phòng khám Nội tiết bệnh viện Đa khoa Trung tâm Tiền Giang năm 2021 [Luận văn Chuyên khoa II Tổ chức Quản lý Y tế]: Trường Đại Học Y Tế Công Cộng; 2021.

## ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ BAN ĐẦU SỬ DỤNG LUCENTIS TIÊM NỘI NHÃN ĐIỀU TRỊ THOÁI HÓA HOÀNG ĐIỂM TUỔI GIÀ THỂ TÂN MẠCH TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ

Lê Việt Cường<sup>1</sup>, Thẩm Trương Khánh Vân<sup>2</sup>, Nguyễn Thanh Hà<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả ban đầu sử dụng Lucentis tiêm nội nhãn điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch tại bệnh viện Hữu Nghị. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu can thiệp không đối chứng tiến hành trên 40 mắt thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch tại khoa Mắt, bệnh viện Hữu Nghị từ 1/2018 đến 31/5/2021. Tất cả các bệnh nhân đều được tiêm nội nhãn Lucentis 3 mũi liên tiếp cách nhau 1 tháng và theo dõi hàng tháng về mặt giải phẫu và chức năng. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình là 78,88; 72,5% là nam, bệnh nhân đến chủ yếu với triệu chứng nhìn mờ (100%), thị lực trước điều trị của bệnh nhân rất kém. Độ dày võng mạc trung tâm trung bình là  $300.06 \pm 48.05 \mu\text{m}$ , số mũi tiêm trung bình là 3,4 mũi; có 90% bệnh nhân chỉ cần 3 mũi tiêm để ổn định và duy trì tốt thị lực. Độ dày võng mạc trung tâm trung bình giảm xấp xỉ  $52.67 \mu\text{m}$  (từ  $300.06 \mu\text{m}$  xuống  $247.92 \mu\text{m}$ ) trong thời gian nghiên cứu. Tại thời điểm cuối theo dõi độ dày võng mạc trung tâm đã trở về gần như bình thường và khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước khi điều trị ( $p < 0.05$ ). Thị lực trung bình tăng 4.75 chữ sau điều trị, 7.5 % mắt có mức cải thiện thị lực tốt, không có mắt nào giảm thị lực. **Kết luận:** Tiêm Lucentis nội nhãn điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch là phương pháp điều trị an toàn, ít tai biến và có hiệu quả.

**Từ khóa:** Tiêm nội nhãn Lucentis, thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch.

### SUMMARY

#### RESULTS USING LUCENTIS INTRAOCULAR

<sup>1</sup>Bệnh viện Hữu Nghị

<sup>2</sup>Bệnh viện Mắt Trung Ương

Chịu trách nhiệm chính: Lê Việt Cường

Email: vietcuong1311@gmail.com

Ngày nhận bài: 11.4.2023

Ngày phản biện khoa học: 24.5.2023

Ngày duyệt bài: 16.6.2023

### INJECTION TO TREAT WET AGED-RELATED MACULAR AT HUU NGHİ HOSPITAL

**Objective:** Evaluation of initial results using Lucentis intraocular injection to treat Wet Aged-related macular at Huu Nghi hospital. **Methodology:** An uncontrolled intervention study was conducted on 40 eyes with Wet Aged-related macular at the Department of Ophthalmology, Huu Nghi Hospital from January 2018 to May 2021. All patients received 3 consecutive intravitreal injections of Lucentis 1 month apart and were followed up monthly for anatomical and functional outcomes. **Results:** The average age is 78.88; 72.5% were male, the patient came mainly with blurred vision (100%), the patient's pre-treatment vision was very poor. The average central retinal thickness was  $300.06 \pm 48.05 \mu\text{m}$ , the average number of injections was 3.4 injections; 90% of patients only need 3 injections to stabilize and maintain good vision. The mean central retinal thickness decreased by approximately  $52.67 \mu\text{m}$  (from  $300.06 \mu\text{m}$  to  $247.92 \mu\text{m}$ ) during the study period. At the end of follow-up, the central retinal thickness had returned to almost normal and the difference was statistically significant compared to before treatment ( $p < 0.05$ ). Average visual acuity increased by 4.75 words after treatment, 7.5% of eyes had good visual improvement, no eyes had decreased vision. **Conclusion:** Intraocular Lucentis injection for the treatment of Wet Aged-related macular is a safe, low-risk and effective treatment method.

**Keywords:** Lucentis intraocular injection, neovascular age-related macular degeneration.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa hoàng điểm tuổi già (AMD: Aged-related macular degeneration) là nguyên nhân gây mù lòa hàng đầu đối với người trên 50 tuổi ở các nước phát triển và là nguyên nhân gây mù lòa hay gặp ở các nước đang phát triển<sup>1</sup>. Bệnh được chia làm 3 giai đoạn: sớm, trung bình và

muộn; đặc biệt ở giai đoạn muộn với biểu hiện đặc trưng bởi các đám teo hắc võng mạc hình địa đồ và tân mạch ở hậu cực – là nguyên nhân gây mù không hồi phục. Trên lâm sàng, một số thuốc chống tăng sinh tân mạch đã được chứng minh có giá trị tích cực trong việc điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch. Ranibizumab (Lucentis) - một loại kháng thể đơn dòng là thuốc chống tăng sinh tân mạch đầu tiên được FDA (Food and Drug Administration) cho phép sử dụng tiêm nội nhãn điều trị phù hoàng điểm năm 2006 vì có hiệu quả điều trị cao, nồng độ thuốc trong huyết thanh thấp, an toàn trên bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân mắc các bệnh lý toàn thân kèm theo<sup>2</sup>. Nhằm đánh giá hiệu quả của phương pháp tiêm Lucentis nội nhãn trong điều trị tân mạch vùng hoàng điểm do thoái hóa hoàng điểm tuổi già, chúng tôi tiến hành đề tài: "*Đánh giá kết quả ban đầu sử dụng Lucentis tiêm nội nhãn điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch tại Bệnh viện Hữu Nghị*" với mục tiêu sau: *Đánh giá kết quả ban đầu sử dụng Lucentis tiêm nội nhãn điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu.** Nghiên cứu được tiến hành tại khoa Mắt, Bệnh viện Hữu Nghị từ 1/2018 đến 5/2021.

**Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân** là 40 mắt của 40 bệnh nhân bị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch hoạt tính.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** chúng tôi loại trừ khỏi nghiên cứu các bệnh nhân đã có tiền sử điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già trước đó bằng các thuốc chống tăng sinh tân mạch khác; bệnh nhân già yếu, có bệnh toàn thân nặng, không phối hợp thăm khám; bệnh nhân có tổn thương các môi trường trong suốt gây khó khăn cho khám và chụp ảnh đáy mắt.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu:** Đây là nghiên cứu can thiệp không nhóm chứng. Chúng tôi chọn toàn thể, liên tục các bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già đáp ứng được tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu. Tất cả các bệnh nhân đều được hỏi bệnh, thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng để chẩn đoán xác định sau đó được tiêm nội nhãn Lucentis theo kiểu tiêm liều nạp và liều tùy biến: 3 mũi đầu tiên cách nhau 1 tháng, sau đó bệnh nhân được theo dõi về mặt giải phẫu và chức năng để tiêm tùy biến theo đáp ứng của bệnh nhân. Bệnh nhân được dừng tiêm khi ổn định về thị lực và giải phẫu 2 lần khám liên tiếp và được theo dõi tiếp sau 3

tháng. Bệnh nhân được đo thị lực Snellen (có bảng quy đổi sang logMAR) trước và sau quá trình điều trị:

Thị lực tốt: <0.3 logMAR (Snellen > 20/40)

Thị lực trung bình: 0.3-0.6 logMAR (Snellen: 20/80-20/40)

Thị lực kém: 0.6-1.0 logMAR (Snellen: 20/200-20/80)

Thị lực rất kém: > 1.0 logMAR (Snellen: <20/200)

Mức độ cải thiện thị lực:

Cải thiện tốt: LogMAR giảm > 0.3 hay thị lực tăng trên 3 hàng

Cải thiện trung bình: LogMAR giảm 0 - 0.3 hay thị lực tăng từ 1 chữ đến 3 hàng

Giảm: LogMAR tăng hay thị lực giảm từ 1 chữ trở lên.

Chiều dày võng mạc trung tâm trước điều trị ( $\mu\text{m}$ ). Chiều dày trung bình vùng hoàng điểm bình thường là 200- 250 $\mu\text{m}$ , trên 275 $\mu\text{m}$  là tăng.

Mức độ cải thiện chiều dày võng mạc trung tâm: đánh giá hiệu quả cải thiện chiều dày võng mạc: Tốt: khi chiều dày võng mạc trung tâm < 250  $\mu\text{m}$  hoặc giảm 50  $\mu\text{m}$  so với trước điều trị; Trung bình: 250 – 400  $\mu\text{m}$ ; Xấu: > 400 $\mu\text{m}$ .

Đánh giá các tai biến, biến chứng của tiêm nội nhãn như: xuất huyết kết mạc, chạm thể thủy tinh, xuất huyết dịch kính, bong rách võng mạc...

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm nhóm bệnh nghiên cứu

Tuổi trung bình là: 78,88  $\pm$  6,61 năm (thấp nhất là 63 tuổi, cao nhất là 94 tuổi).

Nhóm tuổi hay gặp nhất là nhóm >75 gồm 29/40 bệnh nhân (chiếm 72,5%); tiếp theo là nhóm 60-75 gồm 11/40 bệnh nhân (chiếm 27,5%); không có bệnh nhân nào < 60 tuổi.

Số lượng bệnh nhân nam gặp nhiều hơn nữ, chiếm tỷ lệ 72,5%. Tỷ lệ nam/ nữ  $\approx$  2,64 /1.

Tất cả bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đều có triệu chứng nhìn mờ (100%), tỷ lệ ám điểm và méo hình lần lượt là 45% và 35%.

Thị lực trung bình nhóm nghiên cứu là 0.975  $\pm$  0.21 LogMAR. Thị lực trước điều trị của bệnh nhân rất kém, không có bệnh nhân nào có thị lực tốt, chủ yếu là bệnh nhân có thị rất kém với 22 bệnh nhân (chiếm 55%), thị lực kém có 13 bệnh nhân (chiếm 32.5%) và thị lực trung bình chỉ có 5 bệnh nhân (chiếm 12.5%).

Độ dày võng mạc trung tâm trung bình là 300.06  $\pm$  48.05 $\mu\text{m}$ , trong đó nhỏ nhất là 260 $\mu\text{m}$  và lớn nhất là 439  $\mu\text{m}$

Số mũi tiêm trung bình là 3.4 mũi, số mũi

tiêm nhiều nhất: 10 mũi. Trong đó chỉ có 4 bệnh nhân có số mũi tiêm > 3 (chiếm 10%), đa số bệnh nhân (90%) chỉ cần đến 3 mũi tiêm

### 3.2. Kết quả điều trị

#### 3.2.1. Kết quả điều trị về mặt giải phẫu

Độ dày võng mạc trung tâm nhóm nghiên cứu trước khi can thiệp là 300,06  $\mu\text{m}$ , sau khi can thiệp là 248,05  $\mu\text{m}$ . Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước can thiệp ( $p < 0,05$ ). Hiệu quả giảm phù hoàng điểm được thể hiện rõ ngay sau khi tiêm mũi đầu tiên và được duy trì tốt. Tại thời điểm cuối theo dõi, độ dày võng mạc trung tâm giảm được trung bình là 52,67  $\mu\text{m}$ .

**Bảng 3.1: Giá trị trung bình độ dày võng mạc trung tâm theo thời gian**

Thời gian	Độ dày võng mạc trung bình ( $\mu\text{m}$ )
Trước điều trị	300,06
Sau tiêm mũi 1	261,64
Sau tiêm mũi 2	252,02
Sau tiêm mũi 3	248,05
Thời điểm cuối theo dõi	247,92
<b>Mức độ giảm chiều dày võng mạc trung tâm</b>	<b>52,67</b>

Trong nhóm nghiên cứu 100% số mắt có cải thiện về độ dày võng mạc trung tâm, tuy nhiên có tới 72,5% số mắt có mức cải thiện độ dày võng mạc trung bình và kém, chỉ có 11 mắt (27,5%) có mức cải thiện độ dày võng mạc tốt > 50  $\mu\text{m}$ .

**3.2.2. Kết quả điều trị về mặt chức năng.** 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. Tại thời điểm trước khi điều trị thị lực (logMAR) là 0.975, tại thời điểm cuối sau can thiệp chỉ số logMAR là 0.880. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (t-ghép cặp,  $p < 0,01$ ).

**Bảng 3.2: Kết quả thị lực sau tiêm**

Thời gian	Thị lực trung bình (logMAR)
Trước điều trị	0.975
Sau tiêm mũi 1	0.965
Sau tiêm mũi 2	0.938
Sau tiêm mũi 3	0.880
<b>Thời điểm cuối theo dõi</b>	<b>0.880</b>

Sau điều trị mặc dù có cải thiện thị lực tuy nhiên chỉ có 1 mắt có thị lực tốt (chiếm 2,5%), có đến 82,5% thị lực ở mức kém và rất kém (42,5% thị lực rất kém; 40% thị lực kém) chỉ có 6 mắt (15%) có thị lực ở mức trung bình.

Kết quả cải thiện thị lực của nhóm chủ yếu ở mức trung bình với 37 mắt, chiếm tỷ lệ 92,5%; chỉ có 3 mắt (7,5%) cải thiện thị lực ở mức tốt

(không có trường hợp nào giảm thị lực). Trung bình sau khi điều trị thị lực tăng lên 4,75 chữ.

**3.3. Biến chứng tiêm nội nhãn.** Tai biến có tỉ lệ nhiều nhất là xuất huyết kết mạc chiếm 15%, tiếp theo là trào ngược thuốc tại chỗ tiêm chiếm 7,5%. Các tai biến khác không gặp trong nghiên cứu.

## IV. BÀN LUẬN

### 4.1. Kết quả điều trị về mặt 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 võng mạc trung tâm giảm trung bình 52,67  $\mu\text{m}$ , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước can thiệp ( $p < 0,05$ ). Tại thời điểm cuối theo dõi võng mạc trung tâm tại thời điểm cuối can thiệp về gần như bình thường, tuy nhiên chỉ có 11 mắt (chiếm 27,5%) có mức giảm độ dày võng mạc tốt > 50  $\mu\text{m}$ . Điều này đã cho thấy việc tiêm nội nhãn chất ức chế tăng sinh tân mạch 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.

Trong nghiên cứu của Đặng Trần Đạt (2017)<sup>3</sup>: độ dày võng mạc trung tâm của nhóm nghiên cứu giảm trung bình 98  $\mu\text{m}$  so với trước can thiệp. Nghiên cứu CATT (2011)<sup>4</sup>: Tại thời điểm 1 năm, 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  $\mu\text{m}$ ).

Mức độ giảm phù nề võng mạc trung tâm trong nghiên cứu kém các tác giả khác có thể do độ dày võng mạc trung tâm trước điều trị của nhóm nghiên cứu (300,06  $\mu\text{m}$ ) thấp hơn so với nghiên cứu của Đặng Trần Đạt <sup>3</sup>(352,32  $\mu\text{m}$ ) và CATT <sup>4</sup> (458,05  $\mu\text{m}$ ).

### 4.2. Kết quả điều trị về mặt chức năng.

Sau khi điều trị với 3,4  $\pm$  1,41 mũi tiêm thị lực trung bình của cả nhóm là 0,88  $\pm$  0,27 logMar. Sự cải thiện này có ý nghĩa thống kê rõ ràng so với trước điều trị đã cho thấy tác dụng của phương pháp can thiệp. Sự cải thiện về mặt chức năng được thể hiện rõ nhất trong 3 tháng đầu của điều trị và có xu hướng ổn định dần trong quá trình theo dõi. Điều này là hoàn toàn hợp lý về cơ chế bệnh sinh do việc cắt đứt vòng xoắn bệnh lý của thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể

ướt bởi sự ức chế ngay lập tức và trực tiếp vào yếu tố chủ chốt gây tăng sinh tân mạch dưới tác động của thuốc Lucentis.

Mức độ cải thiện thị lực chủ yếu ở mức trung bình với 37 mắt (chiếm 92,5%). Thị lực trung bình tăng lên 4,75 chữ sau khi điều trị và không có mắt nào bị giảm thị lực. 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 CATT (2011)<sup>4</sup>: tại thời điểm 1 năm, thị lực tăng trung bình 6,8 chữ và 28% mắt có mức độ cải thiện thị lực tốt, 72% mắt ở mức độ cải thiện thị lực trung bình ở nhóm tiêm Ranibizumab.

Kết quả nghiên cứu của RIVAL (2019)<sup>5</sup>: sau 1 năm theo dõi thị lực tăng trung bình 6,9 chữ so với trước khi điều trị, có 22% mắt có mức độ cải thiện thị lực tốt và có đến 23,6 % mắt bị giảm thị lực so với trước điều trị.

Nghiên cứu LUMINOUS (2020)<sup>6</sup>: tại thời điểm 1 năm thị lực tăng lên trung bình là 3,1 chữ so với trước điều trị, có 21 % mắt có mức độ cải thiện thị lực tốt và có 32,3 % mắt giảm thị lực so với trước điều trị.

Nghiên cứu MARIA (2006)<sup>7</sup> là nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm chứng với thuốc giả được nghiên cứu 716 bệnh nhân (giả tiêm: 238; Lucentis 0,3 mg: 238; Lucentis 0,5 mg: 240). Các dữ liệu được ghi nhận đến cuối tháng thứ 24. Sau 24 tháng có 90% bệnh nhân duy trì được thị lực, có 33% bệnh nhân có mức độ cải thiện thị lực tốt và thị lực trung bình tăng 6,6 chữ so với trước điều trị.

Kết quả cải thiện cả về giải phẫu và chức năng này cho thấy việc tiêm nội nhãn Lucentis 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.

#### 4.3. Tai biến tiêm Lucentis nội nhãn.

Các tai biến chủ yếu liên quan đến kĩ thuật tiêm nội nhãn. Các tai biến trong nghiên cứu có tỉ lệ nhiều nhất là xuất huyết kết mạc (15%) và trào ngược thuốc tại chỗ tiêm do bơm thuốc quá nhanh. Những tai biến khác trong khi tiêm như: tắc, gãy kim, chạm thể thủy tinh chúng tôi không gặp trường hợp nào. Những biến chứng như: tăng nhãn áp, đục thể thủy tinh, xuất huyết dịch kính, bong võng mạc, viêm màng bồ đào, viêm nội nhãn cũng không xảy ra trong quá trình chúng tôi điều trị. Chúng tôi cũng không gặp biến chứng toàn thân nào trong nhóm bệnh nhân điều trị.

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 mù nội nhãn.

#### V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 40 bệnh nhân bị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể ướt chúng tôi nhận thấy tiêm nội nhãn Lucentis điều trị tân mạch võng mạc cho kết quả phục hồi tốt về mặt chức năng và giải phẫu. Sau điều trị độ dày võng mạc trung tâm trung bình giảm xấp xỉ 52.67  $\mu$ m (từ 300.06  $\mu$ m xuống 247.92  $\mu$ m) trong thời gian nghiên cứu. Tại thời điểm cuối theo dõi độ dày võng mạc trung tâm đã trở về gần như bình thường và khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước khi điều trị ( $p < 0.05$ ). Thị lực cũng được cải thiện rõ rệt, trung bình tăng 4.75 chữ sau điều trị, 7.5 % mắt có mức độ cải thiện thị lực tốt, không có mắt nào giảm thị lực.

Tiêm Lucentis nội nhãn điều trị tân mạch vùng hoàng điểm do thoái hóa hoàng điểm tuổi già là phương pháp điều trị an toàn, ít tai biến và có hiệu quả.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bressler NM.** Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness.. JAMA. 2004;291(15):1900-1901.
2. **FDA Approves Genentech's Lucentis®** (Ranibizumab Injection) Prefilled Syringe.
3. **Đặng Trần Đạt.** Nghiên Cứu Kết Quả Sử Dụng Benvacizumab Tiêm Nội Nhãn Điều Trị Bệnh Thoái Hóa Hoàng Điểm Tuổi Già Thể Tân Mạch, Luận An Tiển Sý y Khoa, Trường Đại Học Y Hà Nội, Hà Nội.; 2017.
4. **CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al.** Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2011;364(20):1897-1908.
5. **Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, et al.** Effect of Ranibizumab and Aflibercept on Best-Corrected Visual Acuity in Treat-and-Extend for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol. 2019;137(4):372-379.
6. **Holz FG, Figueroa MS, Bandello F, et al.** RANIBIZUMAB TREATMENT IN TREATMENT-NAIVE NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. Retina Phila Pa. 2020;40(9):1673-1685.
7. **Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al.** Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. N Engl J Med. 2006;355(14):1419-1431.