

Tác động biến đổi nhãn áp của Ganfort trên mắt glôcôm góc mở

Impact of Ganfort on intraocular pressure changing in angle open primary glaucoma

Bùi Thị Vân Anh*,
Phùng Thị Thúy Hằng**

**Bệnh viện Mắt Trung ương*
***Bệnh viện Bạch Mai*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả biến đổi nhãn áp của thuốc phối hợp cố định Ganfort trong điều trị glôcôm góc mở. *Đối tượng và phương pháp:* Nghiên cứu được thực hiện dưới dạng mô tả lâm sàng tiến cứu sử dụng thuốc Ganfort (Timolol maleate 0,5% - bimatobrost 0,03%) tra 1 lần/ngày vào 7 giờ sáng. Nghiên cứu thực hiện trên những mắt glôcôm góc mở (đã hoặc chưa phẫu thuật) đang được điều trị bằng thuốc nhóm β blocker hoặc prostaglandine nhưng nhãn áp trên 21mmHg (nhãn áp kế Goldmann); những mắt điều trị bằng thuốc phối hợp khác nhưng nhãn áp chưa đạt mức nhãn áp đích. *Kết quả:* Tỷ lệ đáp ứng điều trị thành công của thuốc là 84,44%. Nhãn áp trung bình sau 2 tuần điều trị $16,21 \pm 3,154\text{mmHg}$, sau 3 tháng điều trị $14,57 \pm 2,535\text{mmHg}$. Mức độ hạ nhãn áp trung bình $13,58\text{mmHg}$ tương đương 47,44%, ổn định qua các tháng điều trị. Dao động nhãn áp trung bình ban ngày $1,348 - 1,437\text{mmHg}$ nằm trong giới hạn sinh lý bình thường. *Kết luận:* Ganfort có hiệu quả trong hạ nhãn áp và ổn định nhãn áp trong ngày.

Từ khóa: Ganfort, hạ nhãn áp, dao động nhãn áp.

Summary

Objective: To evaluate the effectiveness of Ganfort on intraocular pressure (IOP) in angle open primary glaucoma (AOPG). *Subject and method:* The study was conducted in a prospective, clinical trial using Ganfort (Timolol maleate 0.5% - bimatobrost 0.03%) once daily at 7am. Studies performed on open-angle glaucoma was being treated with β -blockers or prostaglandin but with ocular pressure above 21mmHg; or was being treated with other fix combination glaucoma medications but IOP had not reached the target IOP. *Result:* The successful result was 84.44%. The mean follow-up was 2 weeks $16.21 \pm 3.154\text{mmHg}$, after 3 months of treatment $14.57 \pm 2.535\text{mmHg}$. The average IOP reduced glaucoma was 13.58mmHg , equivalent to 47.44%, stable through treatment months. Daily intraocular pressure fluctuations of $1.348 - 1.437\text{mmHg}$ was within normal physiological limits. *Conclusion:* Ganfort is effective in lowering intraocular pressure and reduce IOP fluctuation during the day.

Ngày nhận bài: 01/03/2018, ngày chấp nhận đăng: 07/03/2018

Người phản hồi: Bùi Thị Vân Anh, Email: buivananh@yahoo.com - Bệnh viện Mắt Trung ương

Keywords: Ganfort, IOP fluctuation, IOP reduce.

1. Đặt vấn đề

Glôcôm là bệnh lý mạn tính điều trị thuốc phải đều đặn, liên tục và suốt đời vì vậy chế độ điều trị hợp lý thuận tiện là quan trọng. Xuất phát từ mục tiêu tăng khả năng tuân thủ điều trị, giảm số lần tra thuốc trong ngày, trong những năm gần đây nhiều nghiên cứu đã cố gắng phát triển các thuốc mới ở dạng kết hợp cố định 2 loại thuốc trong 1 chế phẩm như Combigan, Duotrav, Ganfort,... điều này cũng giúp cho thầy thuốc có nhiều lựa chọn thuốc phù hợp cho bệnh nhân (BN).

Ganfort là một chế phẩm phối hợp cố định giữa timolol maleate 0,5% - bimatobrost 0,03% của Allergan ra đời năm 2006. Nhìn chung các kết quả nghiên cứu trên thế giới về Ganfort đều cho thấy thuốc không những có hiệu quả hạ nhãn áp, khả năng dung nạp tốt, mà còn làm tăng độ tuân thủ điều trị của BN. Việc ứng dụng điều trị của Ganfort ở Việt Nam vẫn chưa được nghiên cứu nào thực hiện, vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài nhằm 2 mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả biến đổi nhãn áp của thuốc phối hợp cố định Ganfort trong điều trị glôcôm góc mở.*

Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Glôcôm, Bệnh viện Mắt Trung ương từ tháng 02/2014 đến tháng 9/2014.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Những mắt glôcôm góc mở (đã hoặc chưa phẫu thuật) đang được điều trị bằng thuốc nhóm β blocker hoặc prostaglandine nhưng nhãn áp trên 21mmHg (nhãn áp kế Goldmann); những mắt điều trị bằng thuốc phối hợp khác nhưng nhãn áp chưa đạt mức nhãn áp đích. Tất cả các bệnh nhân đều đã được giải thích và đồng ý tham gia nghiên cứu. Chúng tôi loại khỏi nhóm nghiên cứu những BN có bệnh khác tại mắt, có

bệnh toàn thân, có thai hoặc cho con bú, BN dưới 18 tuổi, dị ứng với các thành phần của thuốc, không phối hợp, không có điều kiện dùng thuốc và không theo dõi định kỳ.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu được thực hiện dưới dạng mô tả lâm sàng tiến cứu. Thuốc điều trị: Ganfort (Timolol maleate 0,5% - bimatobrost 0,03%) tra 1 lần/ngày vào 7 giờ sáng.

Đánh giá trước điều trị

Hỏi bệnh: Tuổi, giới, bệnh sử, các thuốc hạ nhãn áp đang dùng (số lượng, đường dùng, liều dùng) các bệnh lý toàn thân kèm theo (đái tháo đường, tăng huyết áp, lupus ban đỏ hệ thống, bệnh thận...), tiền sử dùng thuốc, các bệnh tại mắt và toàn thân,...

Khám mắt: Khám sinh hiển vi đánh giá tình trạng nhãn cầu. Soi góc tiền phòng, soi đáy mắt đánh giá tình trạng gai thị, võng mạc.

Đo nhãn áp bằng nhãn áp (NA) kế Goldmann tại 3 thời điểm trong ngày là 8 giờ, 12 giờ, 16 giờ và theo dõi 2 ngày liên tiếp.

BN được hẹn lịch khám mắt định kỳ sau dùng thuốc: 2 tuần, 1, 2 và 3 tháng: Đo nhãn áp và các biến đổi nhãn áp. Ghi nhận các tác dụng phụ của thuốc mỗi lần khám vào bệnh án nghiên cứu.

Đánh giá kết quả

Kết quả nhãn áp: Kết quả NA dựa vào phân loại của AGIS VII: Điều trị thành công: $NA < 21\text{mmHg}$; tương đối: $18 \leq NA < 21\text{mmHg}$, tuyệt đối: $NA < 18\text{mmHg}$. Điều trị thất bại: $NA \geq 21\text{mmHg}$.

Mức độ NA hạ so với trước điều trị: Mức hạ nhãn áp trung bình, % hạ nhãn áp, so sánh tại các thời điểm, dao động NA trong ngày, đỉnh NA (thời điểm NA cao nhất trong ngày), thời điểm NA thấp nhất trong ngày.

Xử lý số liệu: Xử lý theo các thuật toán thống kê.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm bệnh nhân trước điều trị

Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Glôcôm, Bệnh viện Mắt Trung ương từ tháng

02/2014 đến tháng 9/2014. Nhóm nghiên cứu gồm 29 BN gồm 9 BN nữ (31,0%) và 20 BN nam (69,0%). Tuổi trung bình $39,10 \pm 14,29$ tuổi, thấp nhất là 18, cao nhất là 71.

Bảng 1. Đặc điểm mắt nghiên cứu

Đặc điểm		n	Tỷ lệ %	Đặc điểm		n	Tỷ lệ %
Hình thái	Glôcôm nguyên phát	28	62,2	Dấu hiệu cơ năng	Nhức mắt	4	8,9
	Glôcôm thứ phát	17	37,8		Mờ mắt	15	33,3
Giai đoạn bệnh	Sơ phát	2	4,4		Nhức mắt + mờ mắt	26	57,8
	Tiến triển	24	53,3	Điều trị trước đây	Prostaglandin	21	46,7
	Trầm trọng	16	35,6		Betoptic S	6	13,3
	Gần mù	3	6,7		Thuốc phối hợp khác	11	24,4
Thời gian bắt đầu điều trị bệnh	≤ 3 tháng	22	48,9	Phẫu thuật lỗ dò +1 thuốc tra	Phẫu thuật lỗ dò +1 thuốc tra	7	15,6
	3 - 6 tháng	11	24,4	Bệnh toàn thân	Có	5	11,1
	6 tháng - 1 năm	3	6,7		Không	40	88,9
	> 1 năm	9	20,0			45	100,0

3.2. Kết quả sau điều trị

Tình trạng nhãn áp trước điều trị

Nhãn áp trung bình trước điều trị của nhóm nghiên cứu là $28,64 \pm 2,57$ mmHg, cao nhất là 34mmHg, thấp nhất là 20mmHg, 88,9% trường hợp có mức NA trước điều trị nằm trong khoảng 24 - 30mmHg.

Tỷ lệ điều chỉnh nhãn áp sau dùng thuốc

Bảng 2. Tỷ lệ điều chỉnh nhãn áp sau dùng thuốc

Nhãn áp	(NA < 18)		(18 ≤ NA < 21)		(NA ≥ 21)		Tổng	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Sau 2 tuần	37	82,2	3	6,7	5	11,1	45	100,0
Sau 1 tháng	30	78,9	7	18,4	1	2,6	38	100,0
Sau 2 tháng	29	82,9	6	17,1	0	0,0	35	100,0
Sau 3 tháng	31	88,6	4	11,4	0	0,0	35	100,0

45 mắt thuộc nhóm nghiên cứu được điều trị bằng Ganfort với liều ngày 1 giọt vào 7 giờ

sáng. Sau 2 tuần chúng tôi nhận thấy có 37 mắt NA điều chỉnh tốt < 18mmHg chiếm 82,2%. Chỉ

có 3 mắt NA đạt mức 18 - 21 (6,7%) và trong đó 2 mắt ở giai đoạn bệnh nặng nên mức NA đạt được chưa đạt nhãn áp đích nên chúng tôi phải phối hợp thêm thuốc thứ 3. Tất cả 5 mắt có NA thuộc nhóm cao trên 21mmHg (11,1%) đều được bổ sung thêm thuốc tra nhưng không điều chỉnh nhãn áp nên đều phải chuyển phẫu thuật lỗ dò. Sau 2 tuần, tỷ lệ điều trị thành công của nhóm nghiên cứu chiếm 84,44%

Nhãn áp trung bình, mức hạ nhãn áp

Bảng 3. Nhãn áp trung bình trước và sau điều trị

Thời điểm	n	Nhãn áp trung bình	NA hạ trung bình (mmHg)	% hạ nhãn áp trung bình	p
Trước điều trị	45	28,64 ± 2,596 (20 - 34)			
Sau 2 tuần	45	16,21 ± 3,154 (12 - 24)	12,44	43,43	<0,05
Sau 1 tháng	38	14,87 ± 3,155 (9 - 22)	13,79	48,11	<0,05
Sau 2 tháng	35	14,66 ± 2,363 (10 - 18)	14,06	49,16	<0,05
Sau 3 tháng	35	14,57 ± 2,535 (10 - 20)	14,03	49,05	<0,05

Mặc dù nhãn áp trung bình trước điều trị tương đối cao là 28,64mmHg, nhưng ở tất cả các thời điểm sau điều trị nhãn áp đều hạ trên 40% so với nhãn áp ban đầu. Tỷ lệ này đảm bảo tương đối an toàn cho người bệnh kể cả trường hợp có nguy cơ tổn thương cao nhất (theo hướng dẫn về điều trị glôcôm của Hiệp hội Glôcôm châu Á). Lượng nhãn áp hạ trung bình ở tất cả các thời điểm đều giảm trên 12mmHg. Điều này thực sự có ý nghĩa khi theo các nghiên cứu AGIS (AGIS 7) thì cứ giảm 1mmHg có khả năng giảm 10% khả năng bị tổn thương thêm của thị trường. Mặt khác, chúng tôi nhận thấy với Ganfort, nhãn áp nhanh chóng hạ và tương đối ổn định sớm từ ngay sau điều trị 2 tuần (NA trung bình sau 2 tuần, 1, 2, 3 tháng lần lượt là 16,21mmHg, 14,87; 14,66 và 14,57mmHg). So với nghiên cứu của Hommer A [3] cho NA trung

tương đương với kết quả đạt được của Macky TA (2013) là 90,8% (36/40 mắt) [1]. Sau 3 tháng, tỷ lệ mắt đạt NA < 18mmHg là 68,9% (31/45). Kết quả này cũng không có sự khác biệt khi so với Curran MP (2009) [2] là 64,8%. Kết quả này cho thấy tác dụng kiểm soát tốt NA của Ganfort và giúp tăng khả năng lựa chọn thuốc cho các bác sĩ trên lâm sàng.

bình sau điều trị 3 tuần là 16,1mmHg cũng tương đương như kết quả của chúng tôi, mặc dù NA trung bình trước điều trị thấp hơn là 24,9mmHg (min 24 - max 34mmHg) và nghiên cứu trên 178 BN. Trong các thời điểm theo dõi lâu dài hơn chúng tôi nhận thấy lúc đầu nhóm nghiên cứu có 45 mắt, tuy nhiên sau dùng thuốc 2 tuần có 5 mắt chuyển phẫu thuật lỗ dò và 2 mắt phải phối hợp thêm thuốc thứ 3 vì thế mà chỉ còn 38 mắt tiếp tục được dùng thuốc và theo dõi tại các thời điểm sau 1, 2, 3 tháng. Chúng tôi nhận thấy NA ở các thời điểm này đều ở mức điều chỉnh ổn định khoảng 14 - 15mmHg và sự khác biệt giữa các tháng có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Tác dụng hạ NA sau điều trị đến tháng thứ 3 vẫn điều chỉnh, hạ ở mức an toàn < 18mmHg.

Bảng 4. So sánh nhãn áp trung bình sau các tháng điều trị

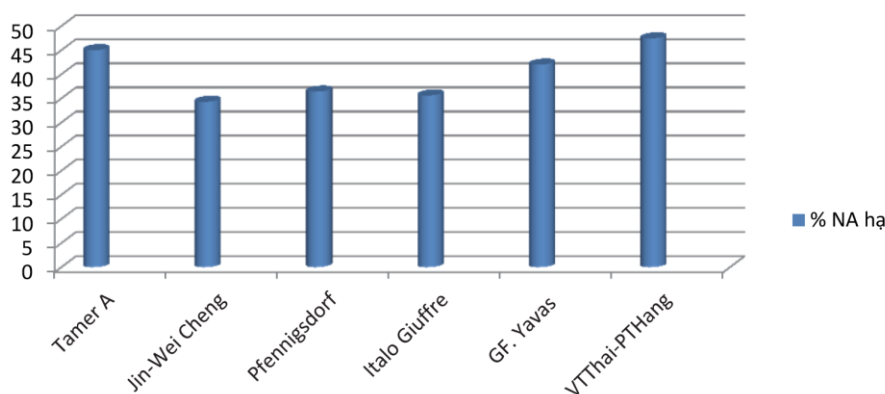
Tác giả	n	Nhãn áp trung bình (mmHg)			
		Trước điều trị	1 tháng	2 tháng	3 - 6 tháng

Tamer A - 2013	40	24,78 ± 3,53	12,83 ± 2,77	13,28 ± 2,72	13,44 ± 2,64
C Feuerhake - 2009	1012	20,7 ± 3,5	16,6 ± 2,7		16,1 ± 2,6
P.T.Hang, VT Thai; BTV Anh	45	28,64 ± 2,6	14,87 ± 3,16	14,66 ± 2,63	14,57 ± 2,54

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với nghiên cứu của Tamer A về tỷ lệ hạ NA sau điều trị và sự ổn định NA qua các tháng điều trị. Nghiên cứu của C Feuerhake và cộng sự năm 2009 được thiết kế đa trung tâm, trên toàn bộ BN glôcôm [4], tăng NA đang điều trị một loại thuốc tra hạ NA bất kỳ trên 1012 mắt, NA trước điều trị trong nghiên cứu này là

20,7 ± 3,5mmHg, sau điều trị thuốc tại thời điểm 1 tháng (16,6 ± 2,7mmHg) và 3 tháng (16,1 ± 2,6mmHg) NA đều hạ < 18mmHg tương đồng với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi.

So sánh % hạ nhãn áp trung bình sau điều trị với các giả khác được thể hiện qua biểu đồ dưới đây.



Biểu đồ 1. Phần trăm NA hạ sau điều trị

Biểu đồ trên cho thấy phần trăm hạ NA trung bình trong nghiên cứu khác nằm trong khoảng 35% đến 45%, còn kết quả của chúng tôi cao hơn 47,44%, sự chênh lệch không nhiều. Sự khác biệt về tỷ lệ % hạ NA có thể là do đặc điểm nhóm nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình trẻ hơn (tuổi trung bình 39,10 ± 14,29), chỉ chọn BN được chẩn đoán glôcôm góc mở, NA trung bình trước điều trị cao hơn vì thế

đáp ứng với thuốc có thể hạ NA tốt hơn, tỷ lệ % hạ nhãn áp cao hơn. Các nhóm nghiên cứu khác có tuổi trung bình > 60 tuổi, BN được lựa chọn vào nhóm nghiên cứu bao gồm cả glôcôm góc mở và tăng nhãn áp. Tuy nhiên chúng tôi mới có một nghiên cứu về thuốc, số lượng BN không lớn vì thế đây mới chỉ là nhận xét bước đầu và cũng cần có nghiên cứu thêm.

NA trung bình tại các thời điểm trong ngày sau 2 tuần điều trị

Bảng 5. Nhãn áp trung bình tại các thời điểm trong ngày

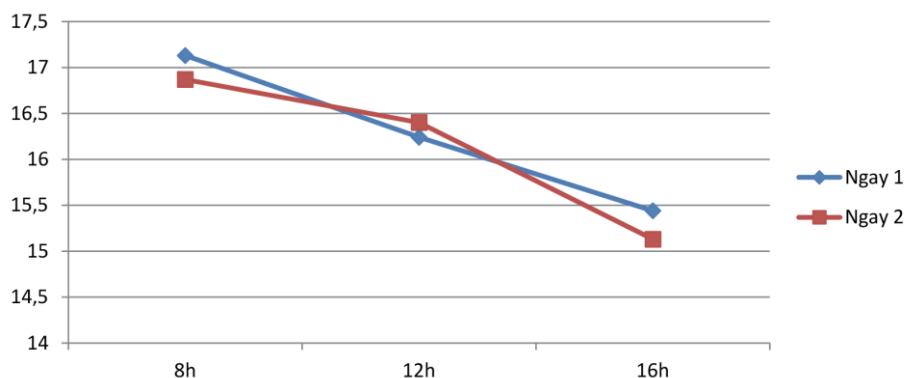
Thời gian	Nhãn áp trung bình				Dao động NA trung bình
	8 giờ	12 giờ	16 giờ	Cả ngày	
Ngày 1	17,13 (13 - 27)	16,24 (12 - 26)	15,44 (10 - 25)	16,27 ± 3,46 (12 - 25)	1,348 ± 1,049
Ngày 2	16,87 (14 - 24)	16,40 (11 - 24)	15,13 (10 - 23)	16,13 ± 2,91 (12 - 23)	1,437 ± 0,852

Nhận thấy NA trung bình trong ngày tại các thời điểm theo dõi trong cả 2 ngày liên tiếp thì

sáng lúc 8 giờ là cao nhất, giảm dần về chiều 4 giờ nhưng mức độ chênh lệch NA không nhiều,

ngày 1 chênh trung bình sáng - chiều là 1,69mmHg; ngày 2 là 1,74mmHg. Nhãn áp trung bình theo dõi 2 ngày liên tiếp là tương đương

nhau không có sự khác biệt là 16,27mmHg và 16,13mmHg.



Biểu đồ 2. Nhãn áp trung bình tại các thời điểm trong ngày.

Dao động NA trung bình của từng ngày theo dõi sau 2 tuần

Nhãn áp dao động lớn trong ngày dẫn đến tổn thương thị trường tiến triển xấu dần và dao động nhãn áp trong ngày là nguyên nhân gây bệnh glôcôm tiến triển trong vòng 5 năm. Vì thế trong mục tiêu điều trị ngoài vấn đề hạ nhãn áp tốt ($< 18\text{mmHg}$) còn lưu ý kiểm soát tránh dao động nhãn áp lớn trong ngày.

Để khảo sát dao động nhãn áp trong ngày, sau 2 tuần dùng thuốc chúng tôi tiến hành đo nhãn áp trong ngày tại 3 thời điểm 8, 12, 16 giờ và trong 2 ngày liên tiếp (Biểu đồ 3). Chúng tôi nhận thấy nhãn áp trung bình tại các thời điểm trong 2 ngày là ổn định, tương đương nhau và có xu hướng giảm dần trong ngày, buổi sáng 8 giờ cao hơn buổi chiều 16 giờ, mặc dù tại thời điểm trưa 12 giờ có khác biệt nhỏ giữa ngày 1 và ngày 2. Kết quả trên cho thấy thuốc giúp duy trì ổn định nhãn áp ban ngày tốt và sự đáp ứng với điều trị là khác nhau giữa các bệnh nhân. Khi so sánh với Hommer (2007) nghiên cứu trên 178 mắt cũng đánh giá nhãn áp 3 thời điểm trong ngày 8 giờ, 12 giờ và 16 giờ có nhãn áp trung bình lần lượt là: 16,5; 16,2 và 15,4mmHg; nghiên cứu của chúng tôi có NA trung bình lần lượt là 17,0; 16,32 và 15,3mmHg [3].

Kết quả của chúng tôi cũng giống như các tác giả khác về NA trung bình không chênh lệch nhau nhiều giữa các thời điểm và kiểm soát tốt NA ban ngày. Trị số NA trung bình ngày 1 là $16,27 \pm 3,462\text{mmHg}$, ngày 2 là $16,13 \pm 2,911\text{mmHg}$ cũng đảm bảo NA điều chỉnh tốt $< 18\text{mmHg}$ là cơ sở để quyết định BN tiếp tục theo dõi điều trị.

Nghiên cứu của chúng tôi có dao động NA trung bình ngày 1 là $1,348 \pm 1,049\text{mmHg}$ và ngày 2 là $1,437 \pm 0,852\text{mmHg}$ giá trị dao động nhỏ nhất là 0, lớn nhất là 4mmHg. Dao động NA không lớn, trong giới hạn sinh lý đảm bảo hạn chế sự tiến triển của bệnh theo thời gian, giảm sự chết dần tế bào hạch thần kinh, giảm tổn thương thị trường. Thời gian tác dụng của thuốc Ganfort kéo dài 24 giờ và thuốc có tác dụng ngay vào ban đêm đã đảm bảo cho mức dao động nhãn áp trong nghiên cứu của chúng tôi tương đối thấp.

4. Kết luận

Ganfort (Bimatoprost 0,03% /Timolol 0,5%) có tác dụng hạ nhãn áp hiệu quả. Tỷ lệ đáp ứng điều trị thành công của thuốc là 84,44%. Nhãn áp trung bình sau 2 tuần điều trị $16,21 \pm 3,154\text{mmHg}$, sau 3 tháng điều trị $14,57 \pm 2,535\text{mmHg}$. Mức độ hạ nhãn áp trung bình

13,58mmHg tương đương 47,44%, ổn định qua các tháng điều trị. Dao động nhãn áp trung bình ban ngày 1,348 - 1,437mmHg nằm trong giới hạn sinh lý bình thường.

Tài liệu tham khảo

1. Macky TA (2013) *Bimatoprost/timolol versus travoprost/timolol fixed combination in an Egyptian population: A hospital-based prospective randomized study*. J Glaucoma, 2014 Oct-Nov 23(8): 561-566.
2. Curran MP and Orman JS (2009) *Bimatoprost/timolol A review of its use in Glaucoma and ocular hypertension*. Drugs Aging 26(2): 169-184.
3. Hommer A et al (2007) *A double-masked, randomized, parallel comparison of a fixed combination of bimatoprost 0.03%/ timolol 0.5% with non-fixed combination use in patients with glaucoma or ocular hypertension*. European Journal of Ophthalmology 17: 53-62.
4. Feuerhake C, Buchholz P, Friedemann K (2009) *Efficacy, tolerability and safety of the fixed combination of bimatoprost 0.03% and timolol 0.5% in a broad patient population: Multicenter, open-label observational study*. Current Medical Research Opinion 25.