ĐIỀU TRỊ GLÔCÔM BẰNG THUỐC

TÁC GIẢ

Sarah MacIver: Đại học Waterloo

TÁC GIẢ GÓP PHẦN

Raymond Maeda: Đại học y khoa Western

THẨM ĐỊNH

Jane-Ann Grogg: Đại học Indiana

NỘI DUNG CỦA CHƯƠNG

NỘI DUNG CỦA CHƯƠNG 1
GIỚI THIỆU 1
ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA 2
CÁC PROSTAGLADIN 4
CÁC THUỐC CHẶN BETA ADRENERGIC 15
THUỐC ALPHA ADRENERGIC 19
CÁC THUỐC ỨC CHẾ ANHYDRASE CARBONIC 22
THUỐC CO ĐỒNG TỬ 23
CÁC THUỐC PHỐI HỢP 24
SỰ GẮN BÓ VỚI THUỐC VÀ SỰ TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ 26
KHI NÀO CẦN CHUYỂN BỆNH NHÂN 26
KHI NÀO CẦN KHÁM LẠI 27

GIỚI THIỆU

Thuốc thường là lựa chọn đầu tiên trong điều trị bệnh nhân glôcôm. Các thuốc được dùng để giảm nhãn áp bằng cách làm tăng tốc độ lưu thông thủy dịch và/hoặc giảm sản xuất thủy dịch. Các họ thuốc glôcôm khác nhau có phương thức tác dụng cũng như những tác dụng phụ và chống chỉ định khác nhau.

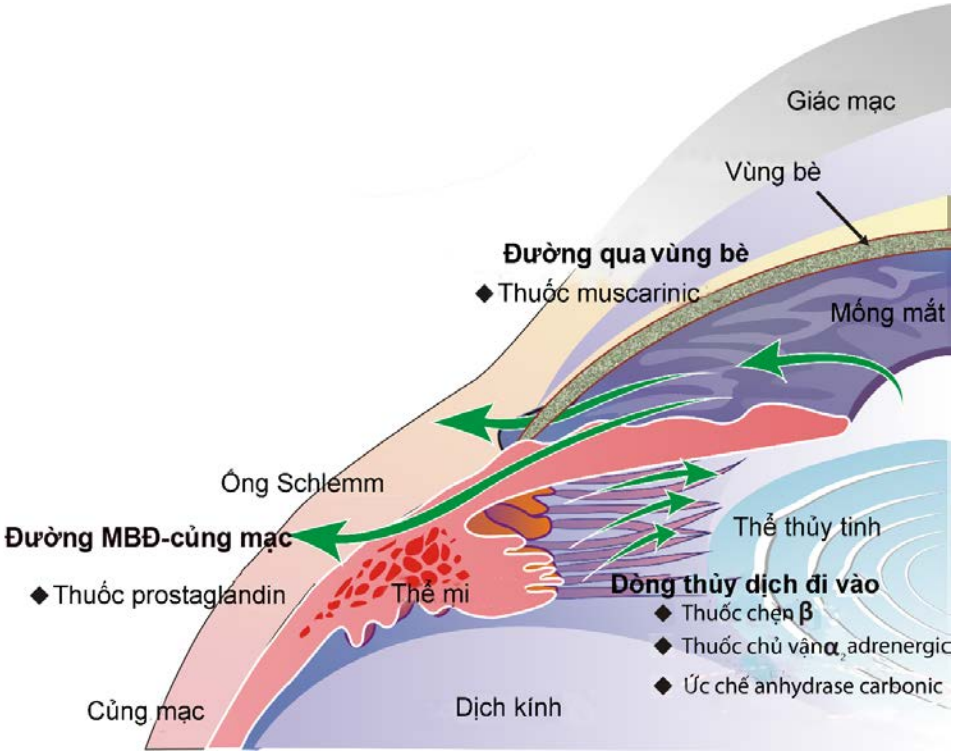
Khi kê đơn thuốc, cần chú ý những điểm quan trọng sau:

- Hoạt lực
- Tác dụng bổ sung
- Tương tác với các thuốc khác
- Các bệnh khác kèm theo
- Tác dụng phụ
- Cách sử dụng và tính dễ sử dụng
- Chi phí

Những bệnh nhân đến khám cấp cứu với góc đóng cấp được cho thuốc để giảm nhãn áp và phù giác mạc và giảm đau. Các thuốc được sử dụng giúp chuẩn bị bệnh nhân cho điều trị laser hoặc phẫu thuật.

ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA

Hiện nay có nhiều lựa chọn để hạ nhãn áp ở những bệnh nhân glôcôm. Trong tương lai còn có những thuốc có khả năng bảo vệ thị thần kinh cũng như sử dụng tế bào gốc trong điều trị glôcôm.



Hình 17.1: *Các thuốc glôcôm và phương thức tác dụng*

XÁC ĐỊNH NHÃN ÁP CHUẨN

Điều trị hiệu quả glôcôm đòi hỏi đo nhãn áp chính xác và nhất quán. Trước khi bắt đầu điều trị, cần xác định một giá trị nhãn áp chuẩn có tính đến dao động nhãn áp trong ngày.

Dao động nhãn áp trong ngày được xác định được bằng cách đo nhãn áp nhiều lần ở các thời điểm khác nhau trong suốt ngày. Nên đo ít nhất 3 lần ở các thời điểm trong ngày (buổi sáng, buổi chiều và buổi tối) để xác định nhãn áp chuẩn.

NHÃN ÁP MỤC TIÊU

Khi bắt đầu điều trị glôcôm, cần đặt ra một nhãn áp mục tiêu để giúp làm chậm tiến triển của bệnh.

Nhãn áp mục tiêu không phải là một giá trị tĩnh: nó phải được đặt lại nếu bệnh nhân tiếp tục tiến triển với tốc độ không chấp nhận được. Nói chung, thị thần kinh càng tổn hại, thì yêu cầu hạ nhãn áp nhiều.

Bảng 17. 1 là một phân loại tổn hại nhẹ, trung bình, và nặng.

Tổn hại	Giảm nhãn áp mục tiêu	Biến đổi thị trường	Tổn hại thị thần kinh
Sớm/nhẹ	20-30%	• MD <-5 dB và • < 18 điểm dưới 5% • < 10 điểm dưới 1% ở PSD • Không có các điểm trung tâm • < 20 dB	• Mỏng vành thị thần kinh ở phía trên hoặc phía dưới • Không có khuyết chữ V hoặc hình chêm
Trung bình	30-40%	• MD -5 đến -10 dB hoặc • 18-36 điểm dưới mức 5% hoặc • 10-20 điểm dưới 1% ở PSD hoặc • Các điểm trung tâm giữa 10-20 dB ở một nửa trường	• Khuyết chữ V sớm ở phía trên hoặc phía dưới • hoặc mỏng ở cả vành phía trên hoặc dưới • Hình chêm sớm
Nặng	40-50%	• MD > -10 dB hoặc • >36 điểm dưới 5% hoặc • >20 điểm dưới 1% ở PSD hoặc • <20 dB ở cả 2 nửa trường trung tâm hoặc • Bất kì điểm nào ở 5° trung tâm < 10 dB	• Khuyết chữ V sớm ở phía trên hoặc phía dưới • Hoặc khuyết chữ V hoàn toàn • Hình chêm hoàn toàn

Bảng 17.1: *Các chỉ số của tổn hại nhẹ, trung bình và nặng*

GIẢM NHÃN ÁP

Các thuốc được dùng để điều trị glôcôm lâu dài có 5 loại:

- Các prostagladin
- Thuốc chẹn beta adrenergic
- Thuốc alpha adrenergic
- Thuốc ức chế anhydrase carbonic
- Thuốc co đồng tử

Thường bắt đầu điều trị bằng một thuốc nhỏ mắt. Việc bổ sung các thuốc khác vào chế độ điều trị tạo ra một phương pháp kết hợp để hạ nhãn áp.

Nhãn áp không điều chỉnh được bằng thuốc thường cần đến tạo hình vùng bè bằng laser. Những xem xét chính cho điều trị laser là:

- Tuổi: Tỉ lệ thành công giảm theo thời gian và có thể cần điều trị bổ sung trong thời gian dưới 2 năm
- Một số hình thái glôcôm thứ phát (hội chứng phân tán sắc tố, giả tróc bao)

Phẫu thuật lỗ rò được chỉ định nếu các phương pháp điều trị glôcôm khác kém hiệu quả. Tuy nhiên, phẫu thuật lỗ rò có nhiều nguy cơ, thí dụ thường cần phẫu thuật thể thủy tinh trong vòng 5 năm.

Hình 17.2: *Các thuốc hạ nhãn áp*

BẮT ĐẦU TỪ ĐÂU?

Phương pháp điều trị một thuốc thường được sử dụng trừ phi nhãn áp rất cao hoặc tổn hại thần kinh mức độ nặng. Thuốc được chọn dựa vào hiệu quả, tính an toàn, và tính dung nạp của thuốc, tình trạng và nhu cầu của bệnh nhân. Một trình tự điều trị đã được chứng minh như sau:

- Thuốc prostagladin: an toàn nhất đối với toàn thân
- Thay đổi trong nhóm trước khi thêm một thuốc khác nếu không đạt được nhãn áp mục tiêu. Các nghiên cứu cho thấy là việc thay đổi trong nhóm prostagladin có thể làm giảm nhãn áp thêm 3 mmHg.
- Thuốc chẹn beta: đôi khi dùng như là một thuốc hàng thứ hai hoặc dùng trong các trường hợp có vấn đề về chi phí.

Các thuốc bổ sung (nếu không đạt nhãn áp mục tiêu):

- Thuốc chủ vận alpha
- Trong glôcôm nhãn áp bình thường, một số người dùng làm thuốc đầu tiên để bảo vệ thị thần kinh
- Thuốc nhỏ mắt ức chế anhydrase carbonic
- Sau đó đến: Các thuốc phối hợp (Combigan, Cosopt hoặc Simbrinza)

Phần này chỉ là hướng dẫn chung về các thuốc. Không nói về tất cả các thuốc, tác dụng phụ và chống chỉ định liên quan đến điều trị glôcôm, mà chỉ đề cập đến những thuốc thích hợp và phổ biến nhất. Các thuốc mới liên tục được phát triển. Trước khi bắt đầu quá trình điều trị thuốc cho một bệnh nhân, thầy thuốc cần đọc kĩ thông tin sản phẩm và cần hỏi thêm ý kiến chuyên gia nếu cần.

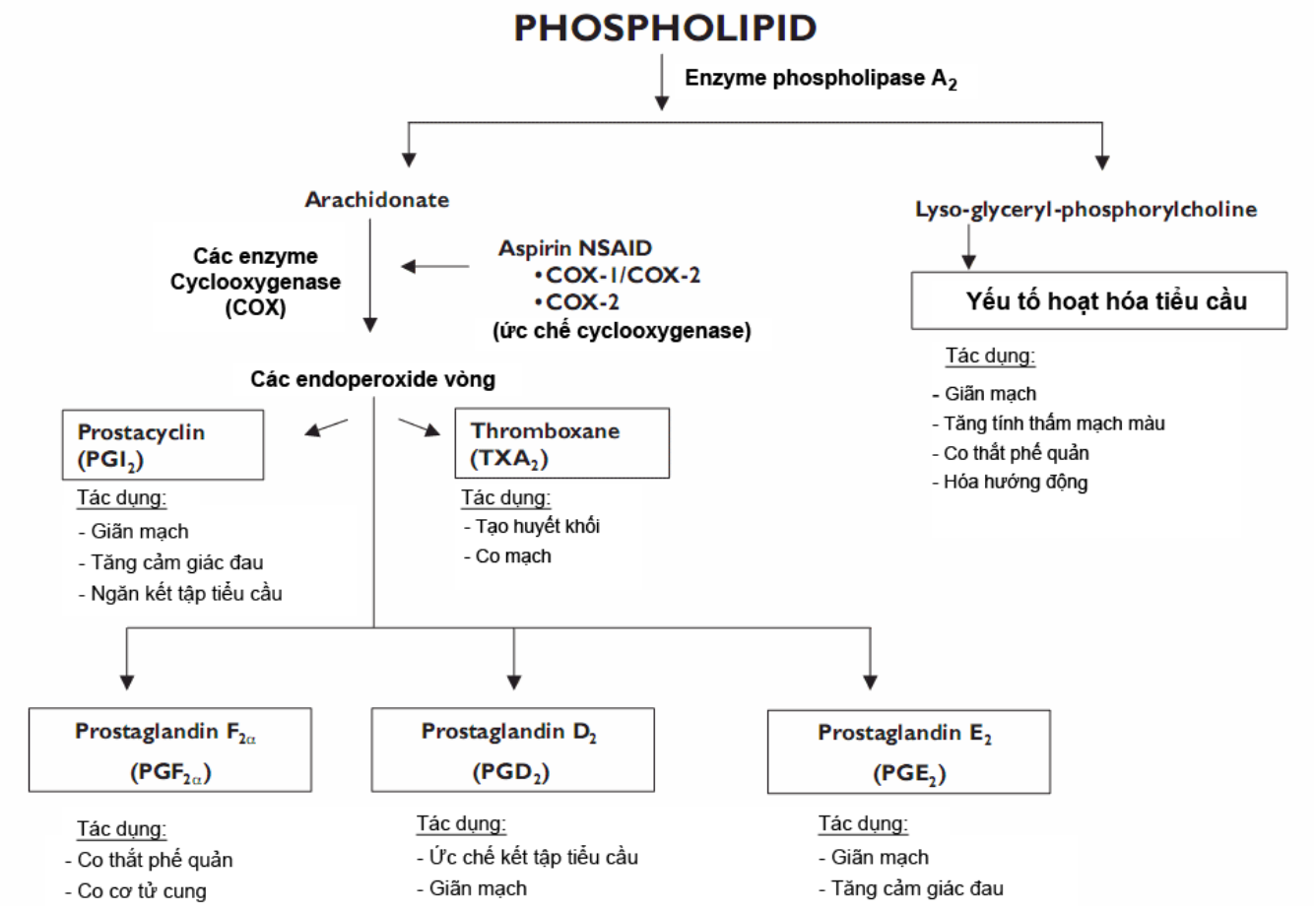
Chú ý: Có thể tìm thêm thông tin dược lí về các thuốc dưới đây ở Học phần Dược lí học mắt, Chương *Điều trị glôcôm.*

CÁC PROSTAGLADIN

Các prostaglandin thường là thuốc hàng đầu để điều trị glôcôm.

Các thuốc này thuộc nhóm eicosanoids và là dẫn xuất của axit arachidonic, đó là là một axit béo đa bất bão hòa. Một số đặc điểm của các thuốc này là:

- Các prostagladin được sử dụng là tiền chất của prostaglandin F2α
- Chọn lọc cho thụ thể prostanoid prostaglandin F2α (FP)
- Được sinh ra như là các chất trung gian của con đường viêm (Hình 17.3)



Hình 17.3: *Con đường viêm*

http://www.anesthesiaprogress.com/identifying-and-treating-patients-at-risk-the-inflammatory-response.html

CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA PROSTAGLANDIN

Các prostagladin (Bảng 17. 2) tác dụng bằng cách làm giãn cấu trúc ở trong mắt để cho phép thủy dịch thoát ra dễ dàng hơn, do đó giảm nhãn áp. Chúng làm tăng lưu thông ở vùng bè mặc dù có sự tăng sản xuất thủy dịch không có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Có nhiều thụ thể prostaglandin ở các tế bào trong vùng bè, cơ thể mi và củng mạc.

Cơ chế tác dụng của prostaglandin như sau:

- Điều chỉnh các proteinase kim loại của chất gian bào và thay đổi cấu trúc lưới ngoại bào: làm lỏng lẻo các khoảng nội bào ở trong thể mi.

Công ty	Tên thương hiệu	Tên thuốc gốc
Pfizer Inc.	Xalatan ™	Latanoprost 0,005%
Alcon, Inc	Travatan™, Travatan™ Z	Travoprost 0,004%
Allergan Inc.	Lumigan™	Bimatoprost 0,03%
Novartis	Rescula ™	Unoprostone Isopropyl 0,15%
Merck	Zioptan ™	Trafluprost 0,0015%

Bảng 17.2: *Danh sách các thuốc tương tự prostaglandin*

XALATAN (0,005%)

Những đặc điểm chính của Xalatan là:

- Còn có tên là latanoprost (Hình 17.4)
- Nhỏ một giọt vào buổi tối
- Có chất bảo quản BAK
- Hạ nhãn áp trung bình từ 27% đến 35%
- Nghiên cứu Scandinavi (Rowe, 2007): dùng latanoprost ban đêm cho nhãn áp trung bình thấp hơn so với dùng vào buổi sáng: buổi tối giảm 35%, buổi sáng giảm 31%
- Dữ liệu 5 năm cho thấy dao động trong ngày và thay đổi lâu dài tối thiểu trong kiểm soát nhãn áp
- Là prostaglandin đầu tiên được FDA chấp nhận là thuốc điều trị hàng đầu
- Bổ sung cho các thuốc điều trị glôcôm khác (trừ pilocarpine)
- Ít nhất tương đương Timolol (tiêu chuẩn vàng)
- Các nghiên cứu cho thấy là latanoprost hiệu quả hơn và dung nạp tốt h ơn

Hình 17.4: *Lọ thuốc Xalatan và đóng gói*

TÁC DỤNG PHỤ CỦA LATANOPROST

Những tác dụng phụ của latanoprost bao gồm:

- Bệnh giác mạc chấm
- Cảm giác dị vật
- Nhìn mờ
- Đau mắt
- Xung huyết kết mạc
- Thay đổi màu mống mắt (Hình 17.5)

- Lông mi dài
- Sắc tố và teo mỡ quanh hốc mắt

Hình 17.5: *Mắt nào được dùng latanoprost 0,005%?*

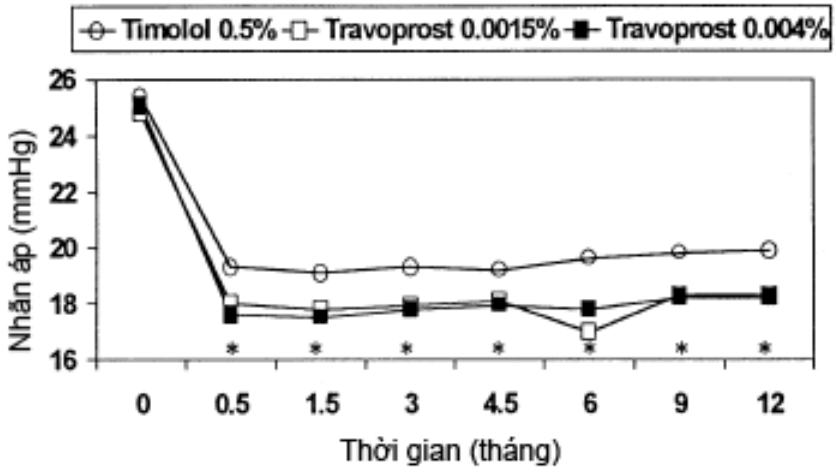
THUỐC GỐC LATANOPROST

- Latanoprost 0,005% gần đây mới trở thành thuốc gốc
  - Hiện nay là thuốc gốc duy nhất tương tự prostaglandin
- Hiệu quả kinh tế hơn nhiều
- Thuốc thương hiệu latanoprost 0,005% có tương đương với thuốc gốc latanoprost không?
- Tương đương sinh học của thuốc nhỏ mắt khác với các thuốc khác
  - Để tương đương sinh học:
    - Phải có hoạt chất bằng nhau (trong khoảng nồng độ 85% đến 125 %)
    - Dựa vào các nguyên lí sinh khả dụng của tốc độ và mức độ hấp thụ
      - Các thuốc toàn thân hấp thụ dễ dàng hơn so với các thuốc mắt, bởi vì chúng ta không thể đo nồng độ ở máu để so sánh
- Có những khác biệt lớn trong sản xuất các thuốc gốc:
  - Các lọ thuốc khác nhau về kích thước, thành phần, đầu nhỏ giọt, kích thước giọt
  - Thành phần không hoạt chất có thể khác nhau
  - Khác nhau về chất tăng cường độ nhớt, chất bảo quản, pH, nồng độ mol, và chất đệm
  - Khác nhau về dược động học: độ hòa tan, độ thâm nhập mắt và chuyển hóa

TRAVATAN

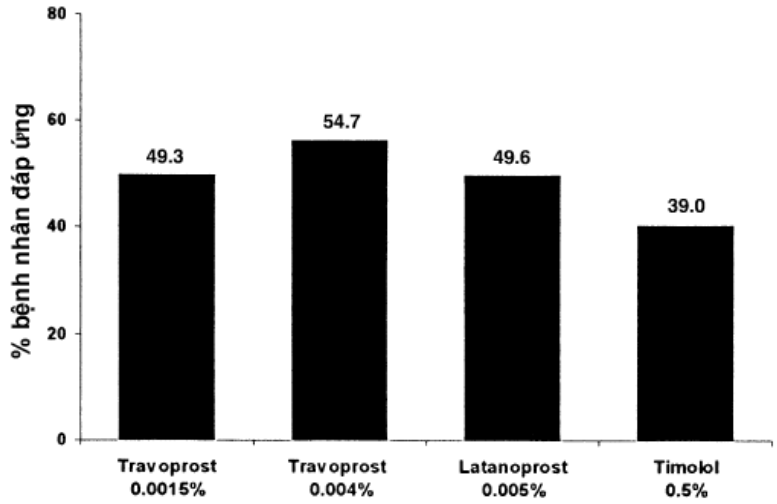
Những đặc điểm chính của Travatan là:

- Còn có tên là travoprost 0,004%
- Nhỏ một giọt vào buổi tối
- Hiệu quả bằng latanoprost (27-35%)
- Có chất bảo quản benzalkonium chloride (BAK)
- Ái lực với thụ thể prostanoid prostaglandin F (FP) lớn hơn so với latanoprost
- So sánh giữa latanoprost 0,005% 1 lần/ngày và Timolol 0,5% 2 lần/ngày (Hình 17.6)



Hình 17.6: *So sánh 3 thuốc glôcôm*

Netland PA, Landry T, Sullivan EK, et al: Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Am J Ophthalmol 2001; 132:472.



Hình 17.7: *Chênh lệch có ý nghĩa thống kê trong đáp ứng của bệnh nhân (khả năng hạ nhãn áp 30%)*

Netland PA, Landry T, Sullivan EK, et al: Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. Am J Ophthalmol 2001; 132:472.

Tác dụng phụ	Travoprost 0,004%	Timolol 0,5%	Latanoprost 0,005%
Xung huyết	49.5	14.0	27.6
Đau	8.0	1.5	3.6
Khó chịu	7.5	7.5	2.6
Ngứa	7.5	2.0	6.1
Cảm giác dị vật	7.0	1.0	3.1
Đục thể thủy tinh	7.0	3.5	3.1
Khô mắt	4.5	1.5	1.0
Viêm bờ mi	3.5	0,5	3.6
Đổi màu mống mắt	3.0	0	5.1

Bảng 17.3: *So sánh tác dụng phụ tại mắt của Travoprost 0,004%, Timolol 0,5%, và latanoprost 0,005%*

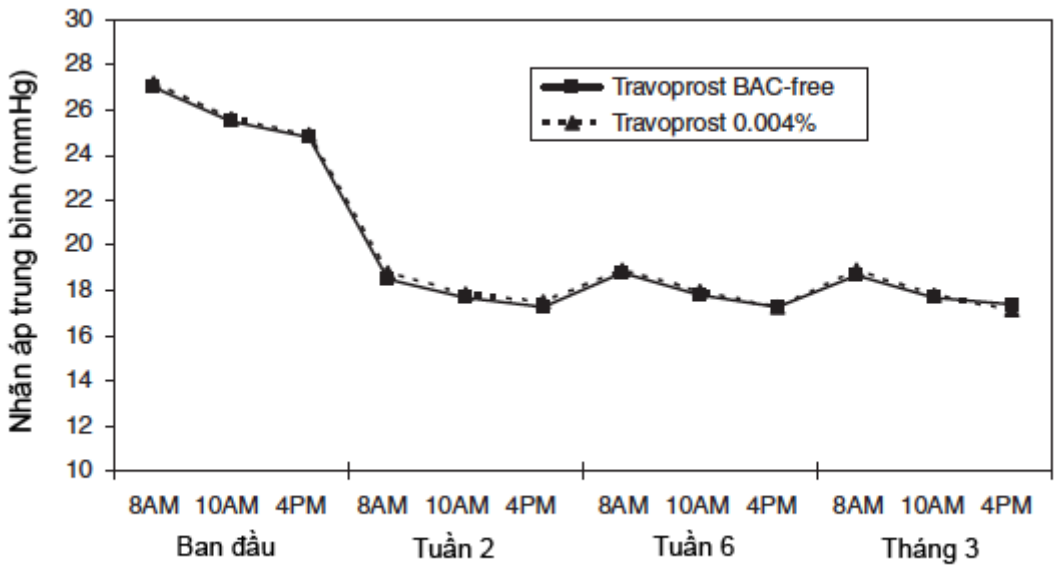
TRAVATAN-Z

Thuốc này có công thức giống Travatan nhưng không có BAK để làm giảm các triệu chứng bề mặt nhãn cầu.

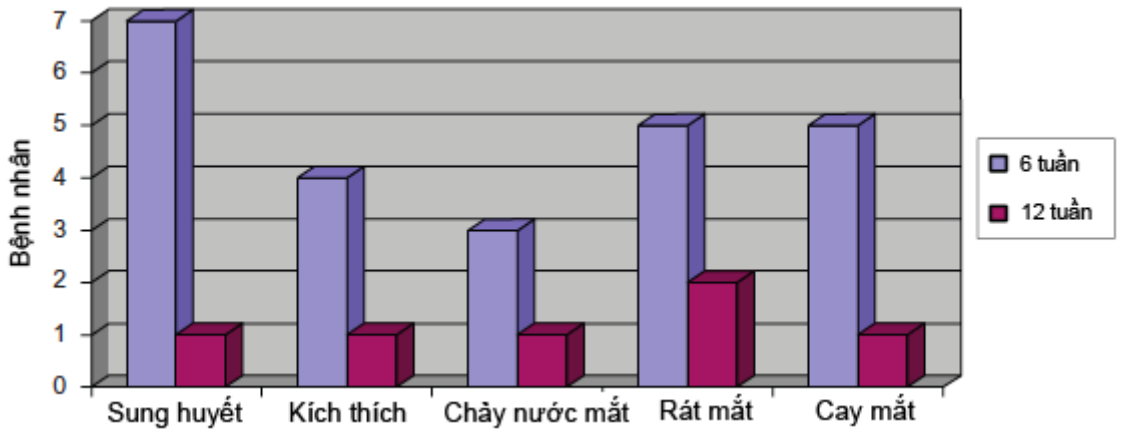
Một số đặc điểm của Travatan-Z (Hình 17.8) là:

- *Có SofZia* là chất bảo quản chứa các nồng độ chọn lọc borate, kẽm và sorbital
- Khi tiếp xúc với màng nước mắt: hệ thống chất bảo quản đệm trở thành bất hoạt
- Các nghiên cứu cho thấy tác dụng tương đương Travatan có chất bảo quản BAK (Hình 17.9) và cải thiện các triệu chứng bề mặt nhãn cầu (Hình 17.10)
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa độc tính với mắt của Travatan-Z và nước mắt nhân tạo không có chất bảo quản

Hình 17.8: *Lọ thuốc Travatan-Z và dạng đóng gói*



Hình 17.9: *Hiệu quả tương đương*



Hình 17.10: *Triệu chứng giảm*

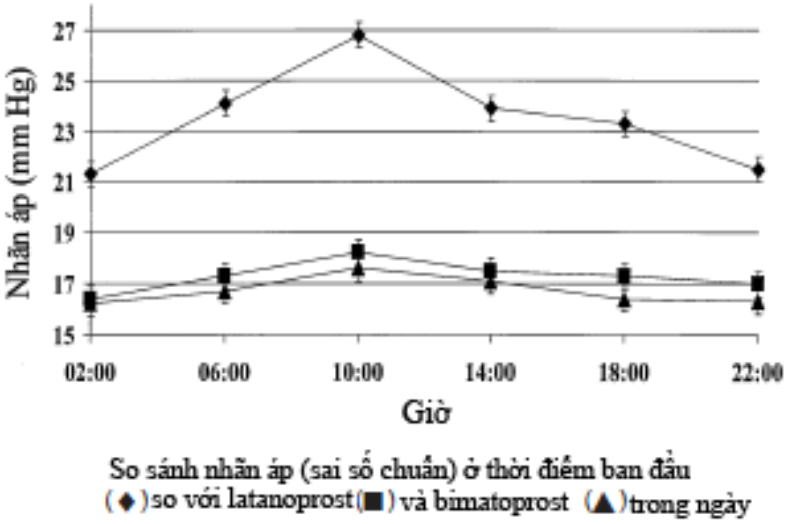
LUMIGAN

Những đặc điểm chính của Lumigan (Hình 17.11):

- Còn có tên là Bimatoprost 0,01% hoặc 0,03%)
- Có từ năm 2001
- Nhỏ một giọt vào buổi tối
- Về mặt kĩ thuật là một prostamide
- Có một ethyl amide
- Cơ chế tác dụng đối với thụ thể prostaglandin F hơi khác, mặc dù cơ chế còn chưa rõ ràng
- Có thể tác dụng qua một thụ thể prostamide đặc trưng
- Làm giảm nhãn áp bằng đường vùng bè và đường màng bồ đào-củng mạc thông thường (đường thông thường hơn so với các prostaglandin khác)
- Tác dụng hạ nhãn áp mạnh hơn Timolol nhưng tương tự latanoprost 0,005% (Hình 17.12)
- Những người không đáp ứng với latanoprost có thể đáp ứng với Bimatoprost

- Tác dụng phụ nhiều hơn latanoprost 0,005%
- Sung huyết nhiều hơn
- Nồng độ 0,03% không còn được sử dụng ở Hoa kì vào năm 2012

Hình 17.11: *Lọ thuốc Lumigan và đóng gói*



Hình 17.12: *So sánh tác dụng hạ nhãn áp của latanoprost và Bimatoprost*

Bảng 2. Những tác dụng phụ

Tác dụng phụ	Latanoprost	Bimatoprost	Giá trị P
Cương tụ kết mạc	6	15	0.004
Cay rát mắt khi nhỏ thuốc	8	5	0.45
Ngứa mắt	4	3	1.00
Khô mắt	3	3	0.68
Bệnh biểu mô dạng chấm	3	2	0.48
Cảm giác dị vật	2	2	0.62
Chảy nước mắt	2	1	1.00
Đỏ mi/viêm da mi	0	3	0.25
Đau đầu	2	0	0.50
Thay đổi màu mi mắt	0	2	0.50
Khô miệng	0	1	1.00

n = 42 bệnh nhân

Bảng 17.13: *So sánh tác dụng phụ của latanoprost và Bimatoprost*

Konstas AG, Katsimbris JM, Lallos N, et al: latanoprost 0.005% versus bimatoprost 0.03% in primary open-angle glaucoma patients. Ophthalmology 2005; 112:262–266.

TÁC DỤNG PHỤ CỦA BIMATOPROST 0,03%

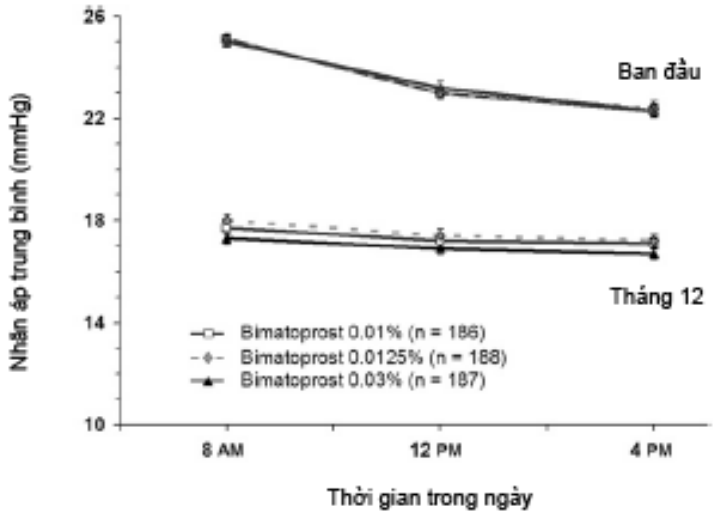
Những tác dụng phụ chủ yếu của Lumigan là:

- Kích thích mắt
- Viêm mống mắt
- Phù hoàng điểm dạng nang
- Xung huyết da và kết mạc
- Làm cho lông mi dài ra
- Tăng sắc tố da (khả hồi)

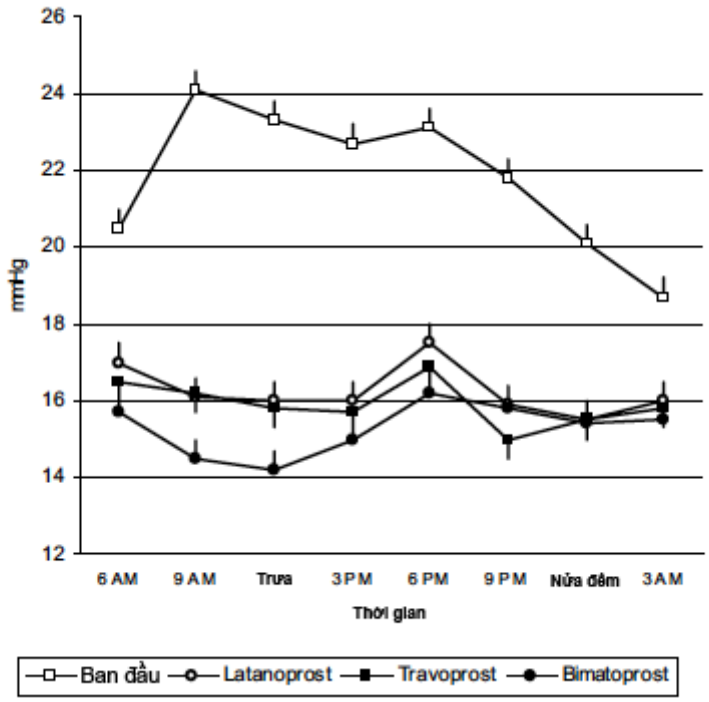
LUMIGAN RC

Còn có tên là Bimatoprost 0,01%

- Được đưa ra nhằm cải thiện sự dung nạp thuốc
- Các nghiên cứu so sánh cho thấy tác dụng hạ nhãn áp tương tự bimatoprost 0,03% (Hình 17.13)
- *BAK* nồng độ 0,2 mg/mL (0,02%) cao hơn so với Lumigan (0,05mg/mL) hoặc 0,005%



Hình 17.14: *Mức độ giảm nhãn áp tương tự với các nồng độ khác nhau*



Hình 17.15: *So sánh tác dụng hạ nhãn áp của latanoprost, Travoprost, và Bimatoprost*

Orzalesi N, Rossetti L, Bottoli A, Fogagnolo P: Comparison of the effects of latanoprost, travoprost, and bimatoprost on circadian intraocular pressure in patients with glaucoma or ocular hypertension. Ophthalmology 2006; 113:239–246.

UNOPROSTONE 0,15%

Các đặc điểm chính của Unoprostone là:

- Còn có tên là Rescula
- Liều dùng 2 lần/ngày
- Là tiền chất prostaglandin: tác dụng theo một cơ chế khác
- Ái lực đối với thụ thể prostaglandin F thấp hơn 100 lần so với latanoprost

Hình 17.16: *Dạng đóng gói Rescula*

TAFLUPROST 0,0015%

Các đặc điểm chính của Tafluprost:

- Còn có tên là Zioptan
- Nhỏ một giọt vào buổi tối
- Là prostaglandin không có chất bảo quản đầu tiên
- Hiệu quả tương tự
- Tính an toàn cao hơn và cải thiện chất lượng cuộc sống
- Nên dùng cho những bệnh nhân có bệnh bề mặt nhãn cầu mức độ nặng

Sẵn có ở Nhật bản, Bắc Mĩ và một số nước châu Âu

Hình 17.17: *Dạng đóng gói Zioptan*

TÓM TẮT VỀ CÁC PROSTAGLANDIN

- Liều dùng 1 lần/ngày
- Tỏ ra có tác dụng đối với sự tăng nhãn áp buổi sáng
- Nếu không đạt được nhãn áp mong muốn, đầu tiên chuyển sang một prostagladin trong nhóm trước khi thêm một thuốc khác
- Bổ sung cho hầu hết các thuốc hạ nhãn áp khác (trừ pilocarpine)
- Do cơ chế tác dụng khác, chúng an toàn và không có tác dụng phụ toàn thân

CÁC CHỐNG CHỈ ĐỊNH CỦA PROSTAGLANDIN

- Là một chất trung gian của viêm, do đó thận trọng ở những bệnh nhân có viêm mắt
- Thuốc nhỏ mắt prostaglandin thường gây phù hoàng điểm dạng nang, do đó cần thận trọng ở những bệnh nhân có nhiều nguy cơ phù hoàng điểm dạng nang

CÁC THUỐC CHẶN BETA ADRENERGIC

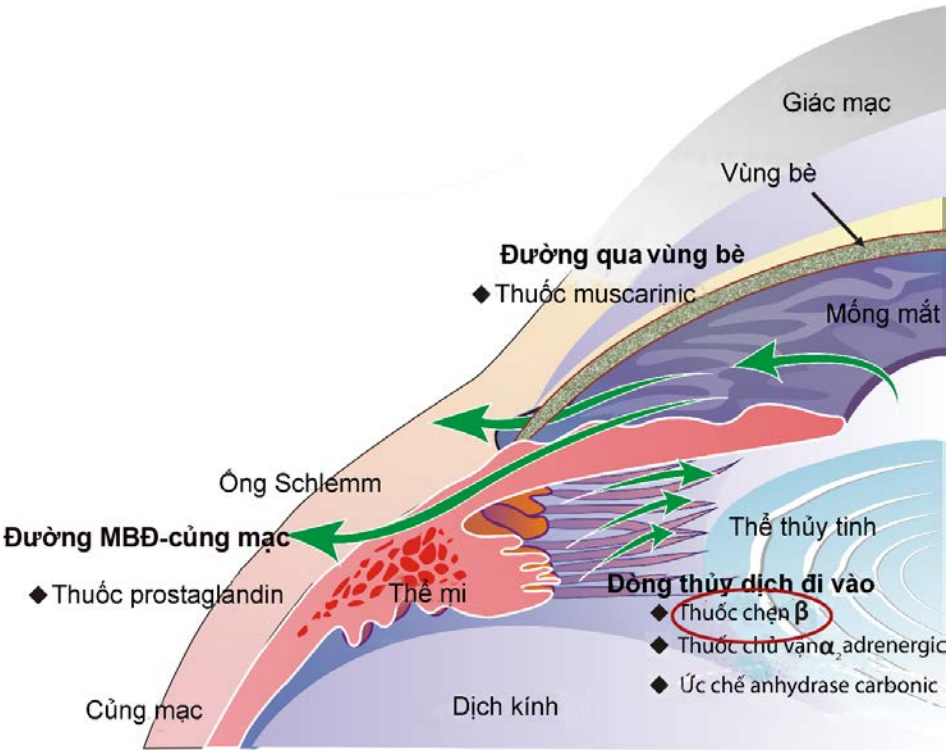
Thuốc chẹn beta trước đây là thuốc hàng đầu để hạ nhãn áp trong bệnh glôcôm. Hiện nay, chúng được dùng bổ sung cho (hoặc phối hợp với) các prostagladin.

Các đặc điểm chính của các thuốc chẹn beta là:

- Liều dùng 1 hoặc 2 lần/ngày (trừ Timoptic-XE dùng 1 lần/ngày vào buổi sáng)
- Cơ chế tác dụng cụ thể là phong tỏa các thụ thể beta ở thể mi, do đó giảm nhãn áp bằng cách giảm sản xuất thủy dịch (Hình 17.19)
- Giảm sản xuất thủy dịch khoảng 20-30%
- Không thay đổi lưu lượng thủy dịch
- Ức chế sự sản xuất *adenosine monophosphate* vòng (cAMP) ở thể mi
- Những lí lẽ không tán thành thuốc chẹn beta: việc định liều dùng và tác dụng phụ
- Các chức năng sinh lí được cho là do tác dụng của hệ thần kinh giao cảm

Công ty	**Tên thương hiệu**	**Tên gốc**
Akorn Ophthalmics	Timolol Maleate	Timolol Maleate 0,5%
Johnson & Johnson	Betimol ™	Timolol hemihydrate 0,25%, 0,5%
Merck & Co. Inc.	Timoptic-XE ™	Dung dịch tạo gel Timolol maleate 0,25%, 0,5%
Allergan Inc.	Betagan ™	Levobunolol HCl (dung dịch nhỏ mắt) 0,25%, 0,5%
Bausch & Lomb Inc.	OptiPranolol ™	Metipranolol 0,3%
CIBA Vision	Ocupress™	Carteolol 1.0%
Alcon, Inc.	Betoptic ™ S	Betaxolol HCl 0,25%, 0,5% *chọn lọc lên tim: only one
ISTA Pharmaceuticals	Isatol ™	Timolol Maleate (dung dịch nhỏ mắt) 0,5%

Bảng 17.5: *Danh sách các thuốc chẹn beta*



Hình 17.18: *Tác dụng của các thuốc chẹn beta*

Các adrenoceptor

α_1	α_2	β_1	β_2
Co mạch (kết mạc nhợt, khô mũi và miệng) Tăng huyết áp Co thắt bàng quang Giãn đồng tử Co rút mi	Ức chế giải phóng norepinephrine Ức chế giải phóng insulin	Tăng nhịp tim Lipolysis Co cơ tim (tăng lưu lượng tim, loạn nhịp tim)	Giãn mạch Giãn phế quản Giãn cơ trơn Tân tạo glucose Tăng sản xuất thủy dịch Giảm trương lực cơ tử cung

Hình 17.19: *Các adrenoceptor (NE = norepinephrine)*

CÁC THUỐC CHẸN BETA ADRENERGIC KHÔNG CHỌN LỌC

Timolol 0,25%/0,5%, Levobunolol 0,25%/0,5%, Metipranolol 0,3%

Đặc điểm chính của các thuốc chẹn beta này là:

- Tiêu chuẩn vàng để đánh giá tất cả các thuốc khác để có được chấp thuận của FDA
- Hạ nhãn áp 21-32% (trung bình 25%)
- Tác dụng hạ nhãn áp tương tự thuốc chẹn beta không chọn lọc

- Liều dùng 1 hoặc 2 lần/ngày
- Thường bắt đầu với liều 1 lần/ngày vào buổi sáng
- Có thể gây hạ nhãn áp nhanh sau nhỏ thuốc 1 giờ
- Có thể duy trì giảm 30-35% trong 24 giờ đầu, giảm yếu hơn sau 3-4 giờ
- Không tác dụng tốt trong đêm
- Hệ thống toàn thân đã giảm
- Sự sản xuất thủy dịch ít nhất vào ban đêm
- Thận trọng ở những bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn beta đường toàn thân
- Miễn dịch nhanh bắt đầu xuất hiện chỉ sau 3 tháng điều trị
- Cần theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân điều trị duy nhất một thuốc này trong năm đầu tiên
- Những lo ngại chính là ảnh hưởng đối với các bệnh toàn thân
- Thường có những tác dụng phụ toàn thân mặc dù được thấy ở mức thấp trong huyết thanh

CÁC CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- **Các bệnh phổi:** co thắt phế quản, đa tiết phế quản, ngừng thở, hen, bệnh viêm phổi tắc nghẽn mạn tính nặng
- **Bệnh tim mạch:** giảm nhịp tim và có thể làm nặng thêm bệnh suy tim sung huyết

Những tác dụng phụ toàn thân khác gồm:

- Ảnh hưởng đến lipid máu: giảm HDL và tăng các triglyceride
- Hệ thần kinh trung ương: mất định hướng, giảm trí nhớ, lo lắng, trầm cảm, mệt mỏi, bất ổn định cảm xúc, ảo giác, giảm dục năng

Không có chất bảo quản

Dạng gel: tăng thời gian tiếp xúc, giảm tác dụng phụ toàn thân

Đắt tiền: hạn dùng dài hơn

Hình 17.20: *Nhiều dạng Timolol*

LEVOBUNOLOL VÀ METIPRANOLOL

Hiệu quả tương tự Timolol
Tác dụng mạnh hơn đối với nhịp tim

Hiệu quả tương tự timolol
Sẵn có ở châu Âu

Hình 17.21: *Lọ thuốc Betagan, OptiPranolol và đóng gói*

Một số tác dụng phụ tại mắt thường gặp của các thuốc chẹn beta gồm có:

- Rát mắt
- Ngứa mắt
- Nhìn mờ
- Cảm giác dị vật
- Phù mi
- Đỏ mi mắt
- Đỏ kết mạc
- Viêm màng bồ đào (một nghiên cứu sử dụng Metipranolol)

Xem xét liều dùng cho thuốc chẹn beta:

- Bắt đầu dùng mỗi buổi sáng với nồng độ 0,25%
- Bằng chứng cho thấy như vậy là đủ

Để tăng tác dụng:
- Chuyển sang nồng độ 0,5%
- Chuyển sang liều dùng 2 lần/ngày
- Không dùng buổi tối: dùng vào buổi sáng và buổi chiều

CÁC THUỐC CHẸN BETA ADRENERGIC CHỌN LỌC MỘT PHẦN

Carteolol 1.0%

Các đặc điểm chính của Carteolol là:

- Còn có tên là Ocupress (Hình 17.23)
- Hiệu quả tương tự Timolol

- Tác dụng không chọn lọc, có một phần tác dụng chủ vận beta
- Tác dụng giống giao cảm
- Tốt hơn cho cholesterol và triglycerides
- Vẫn chống chỉ định cho những bệnh nhân có bệnh tim mạch và bệnh phổi nặng

Hình 17.22: *Dạng đóng gói thuốc Ocupress*

CÁC THUỐC CHẸN BETA ADRENERGIC: CHẸN CHỌN LỌC BETA-1

Betaxolol 0,25%/0,5%

- Còn có tên là Betoptic hoặc Betoptic S
- Ái lực với thụ thể beta-1 của tim cao hơn ái lực với beta-2 của phổi
- Liều dùng đúng 2 lần/ngày
- Hiệu quả tương tự Timolol
- Tuy nhiên, các nghiên cứu cho thấy hạ nhãn áp kém hơn 1-2 mmHg so với Timolol
- Do tính chọn lọc cho nên tác dụng yếu hơn
- Chống chỉ định ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng phổi nặng và bệnh tim mạch
- Vẫn giảm nhịp tim

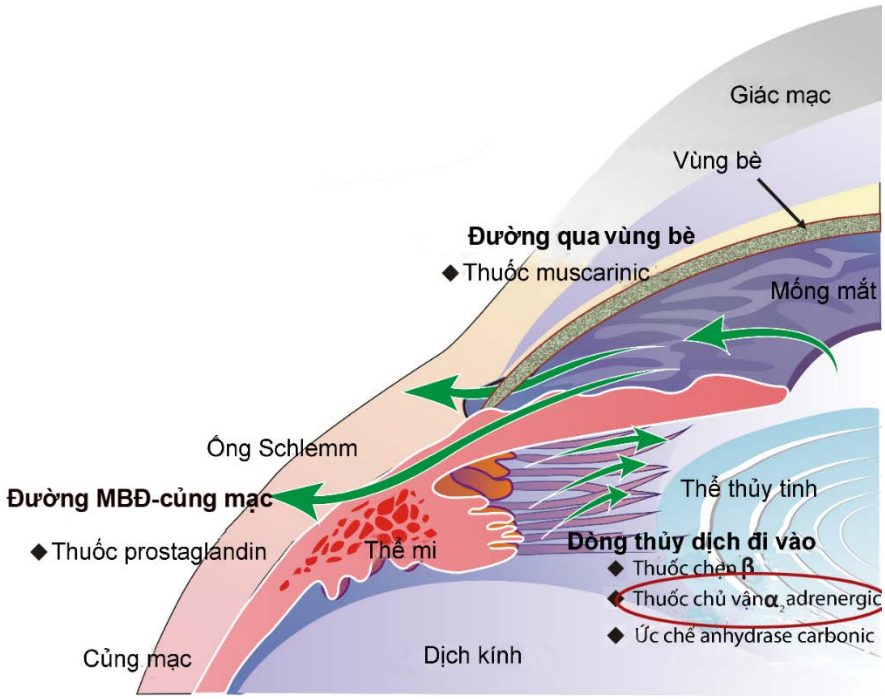
THUỐC ALPHA ADRENERGIC

Cơ chế tác dụng của các hợp chất alpha adrenergic là kích thích các thụ thể alpha ở thể mi, mống mắt, và vùng bè.

- Chủ yếu ức chế sản xuất thủy dịch
- Đóng một phần vai trò kích thích lưu thông thủy dịch qua đường màng bồ đào-củng mạc
- Có thể tác dụng bảo vệ thần kinh: các nghiên cứu thực hiện ở chuột, không phải ở người

Đặc điểm chính của các hợp chất này là:

- Hạ nhãn áp 20-25%
- Dùng 3 lần/ngày nếu điều trị một thuốc, 2 lần/ngày nếu điều trị bổ sung



Hình 17.23: *Phương thức tác dụng của thuốc chủ vận alpha*

CÁC THUỐC CHỦ VẬN ALPHA

- Epinephrine hydrochloride được đưa ra ở cuối những năm 1950: là một chất chủ vận giống giao cảm tự nhiên, tác dụng lên cả thụ thể alpha và beta: không ổn định
- Dipivefrin: tiền chất của epinephrine
- Tăng lưu thông thủy dịch (cũng có thể tăng sản xuất thủy dịch do kích thích thụ thể beta)

Nhiều tác dụng phụ, bao gồm:
- Nhợt nhạt
- Vã mồ hôi
- Ngất
- Tăng mạch và huyết áp

Các thuốc nhỏ mắt được dùng trên lâm sàng là:

Công ty	Tên thương hiệu	Tên thuốc gốc
Alcon, Inc.	Iopidine ™	Apraclonidine HCl 0,5%, 1.0%
Allergan Inc.	Alphagan ™ P	Brimonidine tartrate 0,1%, 0,15%, 0,2%

Bảng 17.6: *Các hợp chất chủ vận alpha*

Apraclonidine (0,5% và 1.0%)

- Còn có tên là Iopidine
- Tương đối chọn lọc cho thụ thể alpha-2 nhưng vẫn kích thích alpha-1
- Giảm nhãn áp khoảng 20%
- Mặc dù lúc đầu thường giảm 30%, do đó thường được dùng trước và sau phẫu thuật
- Có những vấn đề dung nạp ở 25% số bệnh nhân và dị ứng ở trên 25%, do đó không còn được dùng trong các trường hợp điều trị lâu dài
- Dùng trước và sau các thủ thuật như mở mống mắt chu vi bằng laser và tạo hình vùng bè chọn lọc bằng laser
- Có thể xuất hiện miễn dịch nhanh sau 4-12 tuần

ALPHA ADRENERGIC: CÁC THUỐC CHỌN LỌC ALPHA-2

Brimonidine 0,2%/0,15%/0,1%

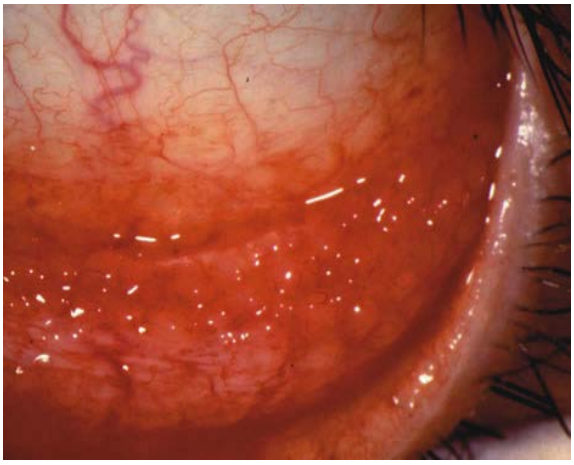
Các đặc điểm chính của Brimonidine là:

- Còn có tên là Alphagan-P (0,1%)
- Chất bảo quản Purite để giảm tỉ lệ dị ứng (thường dùng nồng độ 0,2% với chất bảo quản BAK trước khi thuốc này ra đời) và để tăng sự dễ chịu
- Tác dụng chọn lọc hơn với các adrenoceptor alpha-2 so với apraclonidine
- Nhạy hơn 25-32 lần
- Ít bị quá mẫn hơn so với apraclonidine: nhưng vẫn có tỉ lệ 10%
- Tương đương timolol, nhưng an toàn hơn

Chú ý:
- Những bệnh nhân có bệnh tim mạch, suy gan hoặc thận
- Ít tác dụng trong y văn
- Bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế thần kinh trung ương và thuốc ức chế monoamine oxidase (MAO) (chống trầm cảm)
- Có thể gây buồn ngủ

Tác dụng phụ tại mắt:
- Khô mũi và khô miệng (Apraclonidine)
- Viêm kết mạc dị ứng
- Sung huyết (32% ở nồng độ cao)
- Ngứa

Ít gặp hơn:
- Cảm giác rát
- Viêm bờ mi
- Xuất huyết, phù, đỏ kết mạc
- Chảy nước mắt
- Kích thích
- Cảm giác dị vật
- Rối loạn thị giác



Hình 17.24: *Phản ứng quá mẫn với thuốc alpha adrenergic*

CÁC THUỐC ỨC CHẾ ANHYDRASE CARBONIC

Thuốc ức chế anhydrase carbonic có tác dụng giảm tốc độ sản xuất thủy dịch. Cơ chế tác dụng cụ thể là ức chế enzyme anhydrase carbonic, do đó giảm sản xuất thủy dịch ở thể mi.

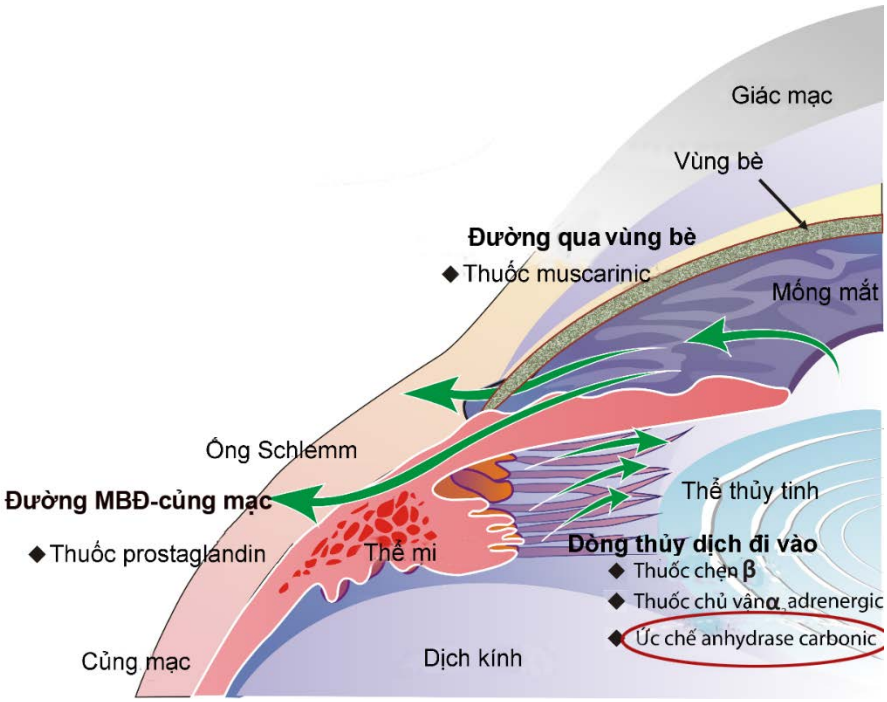
Sự phát hiện ra lượng bicarbonate quá nhiều trong thủy dịch cộng với hoạt động anhydrase carbonic ở thể mi đã dẫn đến việc sử dụng acetazolamide đường uống trong điều trị glôcôm.

Một số đặc điểm của thuốc ức chế anhydrase carbonic là:

- Nhãn áp đáp ứng nhanh và mạnh với acetazolamide đường uống
- Có nhiều tác dụng phụ toàn thân
- Thuốc ức chế anhydrase carbonic thường được dùng phối hợp với các thuốc nhỏ mắt điều trị glôcôm khác và dùng đơn độc
- Phân loại này cũng dùng cho thuốc dạng uống
- Liều cho thuốc nhỏ mắt: 2-3 lần/ngày
- Liều cho thuốc uống: 250 mg tới 1 gam/ngày

Công ty	**Tên thương hiệu**	**Tên thuốc gốc**
Alcon, Inc.	Azopt ™	Brinzolamide 1.0% *dạng nhỏ mắt
Merck & Co. Inc.	Trusopt ™	Dorzolamide HCl 2% *dạng nhỏ mắt
Duramed Inc.	Diamox sequels ™	Acetazolamide 500mg *dạng uống
	Diamox	Acetazolamide 125 hoặc 250 mg *dạng uống
Akorn Ophthalmics	GlaucTabs (Neptazane)	Methazolamide 25 hoặc 50mg *dạng uống

Bảng 17.7: *Danh sách thuốc ức chế anhydrase carbonic*



Hình 17.25: *Tác động của thuốc ức chế anhydrase carbonic*

THUỐC ỨC CHẾ ANHYDRASE CARBONIC ĐƯỜNG UỐNG

Các đặc điểm chính của thuốc ức chế anhydrase carbonic đường uống là:

- Chủ yếu dùng để điều chỉnh nhãn áp ngắn hạn
- Loại thuốc này cũng dùng ở dạng uống
- Acetazolamide (Diamox) 250 mg, 4-6 giờ/lần
- Giảm nhãn áp 35%, tác dụng ngắn
- Chống chỉ định trong các trường hợp dị ứng sulfa và bệnh thận hoặc bệnh phổi nặng (do nhiễm axit)
- Thuốc ức chế anhydrase carbonic có nhiều tác dụng phụ, bao gồm:
  - Ngứa ran
  - Phức hợp triệu chứng suy nhược (mệt mỏi, trầm cảm, sút cân, giảm dục năng)
  - Kích thích dạ dày (dùng thuốc sau khi ăn)
  - Biến đổi chức năng thận và sỏi thận (cần kiểm tra chức năng thận trước khi bắt đầu điều trị)
  - Giảm kali huyết
  - Loạn tâm thần/trầm cảm/lẫn lộn
  - Thiếu máu không tái tạo: hiếm gặp nhưng quan trọng

THUỐC ỨC CHẾ ANHYDRASE CARBONIC NHỎ MẮT

Các đặc điểm chính của thuốc ức chế anhydrase carbonic nhỏ mắt là:

- Tác dụng hạ nhãn áp khoảng 20%
- Thường dùng để điều trị bổ sung
- Dùng 3 lần/ngày nếu điều trị một thuốc, 2 lần/ngày nếu điều trị bổ sung
- Cơ chế tác dụng: giảm sản xuất thủy dịch bằng cách ức chế đường anhydrase carbonic vào tiền phòng

Dorzolamide HCl 2%

- Còn có tên là Trusopt
- Hạ nhãn áp ít hơn 1-2 mm Hg so với timolol
- Phối hợp rất hiệu quả với timolol
- Chống chỉ định ở những bệnh nhân dị ứng sulfa
- Tác dụng phụ tại mắt gồm:
  - Cay mắt có tỉ lệ 33%
  - Viêm giác mạc chấm
  - Đắng miệng
  - Phản ứng dị ứng

Brinzolamide 1%

- Còn có tên là Azopt
- Dịch treo cho phép tạo đệm tới pH trung tính nhiều hơn so với dorzolamide
- Cũng phối hợp rất hiệu quả với timolol nhưng ít cay mắt hơn
- Chống chỉ định ở những bệnh nhân dị ứng sulfa
- Những tác dụng phụ toàn thân gồm có: viêm giác mạc, phù giác mạc

THUỐC CO ĐỒNG TỬ

Các thuốc đầu tiên được dùng để hạ nhãn áp là thuốc co đồng tử (Bảng 17.8). Hiện này chúng được dùng ít hơn, thường dành cho glôcôm góc đóng cấp.

Các đặc điểm chính của thuốc co đồng tử là:

- Hạ nhãn áp khoảng 25%
- Đòi hỏi liều dùng tới 4 lần/ngày

Cơ chế tác dụng:
- Là cholinergic phó giao cảm, tác dụng trực tiếp và tác dụng gián tiếp
- Gây co đồng tử, giúp mở góc tiền phòng bị hẹp hoặc bít tắc
- Giảm cản trở thủy dịch ở vùng bè, do đó tăng lưu thông
- Cơ chế tác dụng cụ thể của cholinergic tác dụng trực tiếp là kích thích các thụ thể muscarinic và của cholinergic tác dụng gián tiếp là ngăn chặn acetyl-cholinesterase

Những phản ứng phụ của thuốc co đồng tử gồm có:

- Nhìn mờ
- Khó nhìn trong đêm
- Đau vùng cung mày
- Co thắt điều tiết
- Rát mắt

Công ty	**Tên thương hiệu**	**Tên thuốc gốc**
Alcon, Inc.	Isopto ™ Carpine	Pilocarpine HCl 1.0%, 2.0%, 4.0%, 6.0%, 8.0% *tác dụng trực tiếp
Alcon, Inc.	Isopto ™ Carbochol	Carbachol 0,75%, 1.5%, 3% *tác dụng trực tiếp/gián tiếp
Alcon, Inc.	Pilopine HS ™ Gel	Pilocarpine HCl gel 4% *tác dụng trực tiếp
Bausch & Lomb Inc.	Pilocarpine HCl (dung dịch nhỏ mắt)	Pilocarpine HCl (dung dịch nhỏ mắt)0,5%, 1,0%, 2.0%, 3.0%, 4.0%, 6.0% *tác dụng trực tiếp

Bảng 17.8: *Các thuốc nhỏ mắt co đồng tử hiện có*

CÁC THUỐC PHỐI HỢP

Các kết quả nghiên cứu cho thấy một nửa số người glôcôm cần nhiều hơn một loại thuốc để điều chỉnh nhãn áp. Vì lí do này, các công ty dược nhãn khoa đã sản xuất các thuốc phối hợp gồm 2 thuốc điều trị glôcôm khác nhau trong cùng 1 lọ (Bảng 17. 9).

Các thuốc phối hợp này thường có thêm tác dụng hạ nhãn áp.

Công ty	**Tên thương hiệu**	**Tên thuốc gốc**
Merck & Co. Inc.	Cosopt ™	Dorzolamide HCl & Timolol Maleate
Pfizer Inc.	Xalacom ™	latanoprost & Timolol Maleate
Allergan Inc.	Combigan ™	Brimonidine Tartrate & Timolol Maleate
Alcon, Inc.	Duo Trav ™	Travoprost & Timolol Maleate
Alcon, Inc.	Simbrinza ™	Brinzolamide/brimonidine tartrate

Bảng 17.9: *Các thuốc phối hợp để điều trị glôcôm*

Cosopt
(timolol 0.5% + dorzolamide 2%)

Xalacom
(timolol 0.5% + latanoprost 0.005%)

Combigan
(timolol 0.5% + brimonidine 0.2%)

DUOTRAV
(timolol 0.5% + travaprost 0.004%)

Azarga
(timolol 0.5% + brinzolamide 1%)

Hình 17.26: *Các thuốc glôcôm kết hợp và đóng gói*

Thuốc phối hợp mới

- SIMBRINZA™ (brinzolamide/brimonidine tartrate dạng dịch treo) 1%/0,2% là một kết hợp cố định gồm một thuốc ức chế anhydrase carbonic và một chất chủ vận alpha 2 adrenergic
- Thuốc phối hợp đầu tiên không có thuốc chẹn beta

Hình 17.27: *Lọ thuốc Simbrinza*

Chỉ định thuốc phối hợp

Ít khi bắt đầu điều trị bằng một thuốc phối hợp. Đầu tiên thử điều trị bằng một thuốc đơn chất.

Thêm một thuốc thứ hai qua một thuốc phối hợp nếu thuốc đầu tiên không đạt được nhãn áp mục tiêu, nhưng có bằng chứng cho thấy rằng giọt thuốc thứ hai đưa bệnh nhân đến gần hơn mục tiêu nhãn áp. Thử điều trị bằng thuốc thứ hai (nếu thuốc đầu tiên được chọn tỏ ra không đạt được khoảng nhãn áp mục tiêu).

SỰ GẮN BÓ VỚI THUỐC VÀ SỰ TUÂN THỦ ĐIỀU TRỊ

Điều trị glôcôm bằng thuốc thường bắt đầu bằng thuốc nhỏ mắt. Việc tuân thủ chế độ điều trị thuốc rất quan trọng để điều trị thành công glôcôm.

Bệnh nhân phải có khả năng nhỏ thuốc một cách hiệu quả. Tuy nhiên, trong các trường hợp bệnh nhân không thể dùng thuốc nhỏ mắt một cách hiệu quả, hoặc khi không đạt được nhãn áp mục tiêu thì có thể dùng acetazolamide đường uống (ức chế anhydrase carbonic). Thuốc uống có tăng nguy cơ tác dụng phụ và tới 50% số bệnh nhân không dung nạp thuốc.

Tác dụng hạ nhãn áp của thuốc chẹn beta đường toàn thân không bằng các thuốc nhỏ mắt. Không nên dùng đồng thời thuốc chẹn beta nhỏ mắt với thuốc toàn thân.

Các đặc điểm chính của sự gắn bó với chế độ điều trị là:

- Các nghiên cứu cho thấy tỉ lệ không gắn bó với thuốc thay đổi từ 28% đến 59%
- Những yếu tố làm giảm sự gắn bó với thuốc gồm:

Các yếu tố của bệnh nhân
- Kém hiểu biết về bệnh và tại sao lại cần dùng thuốc (nhận thức)
- Bệnh không có triệu chứng
- Tình trạng tâm thần
- Động cơ
- Các bệnh khác kèm theo
- Không có khả năng mua thuốc

Các yếu tố điều trị
- Sự phức tạp: tức là số thuốc khác bệnh nhân đang dùng
- Tác dụng phụ và tính dung nạp
- Quan hệ bệnh nhân-thầy thuốc
- Sự gắn bó với thuốc tăng khi bệnh nhân hài lòng với bác sĩ
- Chăm sóc liên tục

Các biện pháp để tăng sự gắn bó với thuốc:
- Hướng dẫn bệnh nhân
- Đơn giản hóa chế độ
- Có tờ hướng dẫn cách nhỏ thuốc và kế hoạch thời gian nhỏ thuốc
- Hỏi bệnh nhân vào các lần khám theo dõi

KHI NÀO CẦN CHUYỂN BỆNH NHÂN

- Nghi ngờ glôcôm thứ phát (tùy theo phạm vi hành nghề)
- Bệnh tiến triển mặc dù điều trị nội khoa tối đa
- Không còn điều trị thuốc thích hợp, hoặc thuốc không có tác dụng hạ nhãn áp
- Cảm thấy không yên tâm khi điều trị bệnh nhân
- Cần nhớ: mục tiêu của điều trị glôcôm là duy trì chất lượng cuộc sống liên quan thị giác, ổn định thị trường và sự toàn vẹn cấu trúc thị thần kinh
- Nghi ngờ có bệnh căn thần kinh
- Bệnh nhân có thể có lợi khi điều trị laser (tạo hình vùng bè chọn lọc bằng laser/tạo hình vùng bè bằng laser argon)
- Kém tuân thủ điều trì thuốc
- Bệnh nhân muốn có ý kiến chuyên gia khác hoặc muốn điều trị laser

KHI NÀO CẦN KHÁM LẠI

Nhãn áp
- 1 tháng đối với tổn hại nhẹ
- 1 tuần đối với tổn hại trung bình đến nặng
- Nếu nhãn áp > nhãn áp mục tiêu, bệnh nhân có thể bị tăng nhãn áp đột ngột
- Nếu nhãn áp > nhãn áp mục tiêu, có thể cần thay đổi điều trị hoặc đặt lại nhãn áp mục tiêu

Thị trường
- 6 tháng
- Sau đó 3-6 tháng trong 18 tháng đầu tiên
- Sau đó mỗi năm một lần: trừ phi nghi ngờ bệnh tiến triển

Đánh giá lớp sợi thần kinh võng mạc (bằng máy chụp)
- Giống như thị trường

Chụp ảnh lập thể thị thần kinh
- Mỗi năm một lần