TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al.** The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. Feb 2019;21(2):137-155. doi:10.1002/ejhf.1369
2. **Testani JM, Brisco MA, Kociol RD, et al.** Substantial Discrepancy Between Fluid and Weight Loss During Acute Decompensated Heart Failure Treatment. Am J Med. Jul 2015;128(7):776-83.e4. doi:10.1016/j.amjmed.2014.12.020
3. **Singh D, Shrestha K, Testani JM, et al.** Insufficient natriuretic response to continuous intravenous furosemide is associated with poor long-term outcomes in acute decompensated heart failure. J Card Fail. Jun 2014;20(6):392-9. doi:10.1016/j.cardfail.2014.03.006
4. **Testani JM, Hanberg JS, Cheng S, et al.** Rapid and Highly Accurate Prediction of Poor Loop Diuretic Natriuretic Response in Patients With Heart Failure. Circ Heart Fail. Jan 2016; 9(1): e002370. doi: 10.1161/circheartfailure.115.002370
5. **Brinkley DM, Jr., Burpee LJ, Chaudhry SP, et al.** Spot Urine Sodium as Triage for Effective Diuretic Infusion in an Ambulatory Heart Failure Unit. J Card Fail. Jun 2018;24(6):349-354. doi:10.1016/j.cardfail.2018.01.009
6. **Damman K, Ter Maaten JM, Coster JE, et al.** Clinical importance of urinary sodium excretion in acute heart failure. Eur J Heart Fail. Feb 22 2020;doi:10.1002/ejhf.1753
7. **McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.** 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. Sep 21 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
8. **Oh SW, Han SY.** Loop Diuretics in Clinical Practice. Electrolyte Blood Press. 2015;13(1):17-21.doi:10.5049/EBP.2015.13.1.17

ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG KHÔ MẮT TRÊN BỆNH NHÂN GLÔCÔM ĐANG ĐƯỢC ĐIỀU CHỈNH NHÃN ÁP BẰNG THUỐC HẠ NHÃN ÁP

Lê Kiều Chinh[1], Bùi Thị Vân Anh[1,2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: 1) Đánh giá tình trạng khô mắt trên bệnh nhân mắc glôcôm đang được điều chỉnh nhãn áp bằng thuốc hạ nhãn áp. 2) Đánh giá một số yếu tố ảnh hưởng tới tình trạng trạng khô mắt ở bệnh nhân glôcôm được điều chỉnh nhãn áp bằng thuốc hạ nhãn áp. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**: Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng được thực hiện trên 30 mắt (16 bệnh nhân) đã được chẩn đoán glôcôm và đang được điều chỉnh nhãn áp bằng các thuốc hạ nhãn áp. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân bị khô mắt sau khi sử dụng thuốc hạ nhãn áp dạng nhỏ là 90% với 30% là tình trạng khô mắt nhẹ, 36,7% ở mức trung bình và 23,3% là tình trạng nặng. Bên cạnh đó độ tuổi, giới tính, các chất bảo quản (BAK và Poly-quad) và loại thuốc hạ nhãn áp có mối liên quan tới tình trạng khô mắt của nhóm bệnh nhân trên. **Kết quả** nghiên cứu cho thấy tình trạng khô mắt là rất phổ biến ở các bệnh nhân glôcôm đang được điều chỉnh nhãn áp bằng thuốc hạ nhãn áp và tình trạng này bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác nhau.

SUMMARY

EVALUATING DRY EYE SYNDROME IN GLAUCOMA PATIENTS WITH IOP CONTROLLED BY EYE DROPS

Objectives: to evaluate dry eye syndrome in glaucoma patients with IOP controlled by eye drops and some factors influencing on dry eye syndrome in glaucoma patients with IOP controlled by eye drops. **Subjects and method:** The study was performed on 30 eyes (16 patients) who were diagnosed with glaucoma and IOP is being adjusted with lowering pressure eye drops. **Result**: The study results showed that the percentage of patients with dry eyes after using lowering eye pressure drops was 90% with 30% being Nhẹ dry eye condition, 36.7% being Trung bình and 23.3% being serious stage. In addition, age, sex, preservation (BAK and Poly-quad) in medication and types of anti-glaucoma medication are related to dry eye condition of the above group of eyes. Thus, dry eye is very common in glaucoma patients being controlled with ocular pressure lowering drops and is influenced by a variety of factors. ***Keywords:*** IOP, dry eye, lowering eye presssure drops.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh glôcôm là nguyên nhân hàng đầu gây mù lòa không thể đảo ngược trên toàn thế giới. Tỷ lệ toàn cầu của bệnh tăng nhãn áp ở những người từ 40 đến 80 tuổi được ước tính là 3,5% năm 2040. Với số lượng và tỷ lệ người cao tuổi trong dân số ngày càng tăng, dự báo sẽ có 111,8 triệu người mắc bệnh tăng nhãn áp vào năm 2040 [1]. Thuốc giảm nhãn áp dạng nhỏ là phương pháp điều trị ban đầu hiệu quả có cơ chế

[1]Trường Đại học Y Dược- Đại học Quốc Gia Hà Nội
[2]Bệnh viện Mắt Trung Ương
Chịu trách nhiệm chính: Lê Kiều Chinh
Email: lekieuchinh1999lvt@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.5.2023
Ngày phản biện khoa học: 22.6.2023
Ngày duyệt bài: 12.7.2023

là làm giảm IOP bằng cách giảm sản xuất thủy dịch hoặc cải thiện dòng chảy nước mắt. Khoảng 50% số bệnh nhân cần 2 loại thuốc trở lên để giảm nhãn áp về chỉ số mong đợi [2]. Nguyên nhân dẫn tới tình trạng khô mắt trên bệnh nhân glôcôm được các nghiên cứu cho rằng là do chất bảo quản chứa trong thuốc hạ nhãn áp và hoạt chất chính. Tình trạng khô mắt ảnh hưởng trực tiếp tới chất lượng cuộc sống với các triệu chứng khó chịu như bỏng rát, ngứa, cảm giác dị vật, đỏ mắt và do vậy nó trở thành nguyên nhân chính khiến bệnh nhân tới khám và phàn nàn với bác sỹ [3]. Nhiên cứu này của chúng tôi được tiến hành với hai mục tiêu:

1. Đánh giá tình trạng khô mắt trên bệnh nhân mắc glôcôm đang được điều chỉnh nhãn áp bằng thuốc hạ nhãn áp.

2. Đánh giá một số yếu tố ảnh hưởng tới tình trạng trạng khô mắt ở bệnh nhân glôcôm được điều chỉnh nhãn áp bằng thuốc hạ nhãn áp

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Bệnh nhân glôcôm nguyên phát hát đang được điều chỉnh nhãn áp bằng thuốc tại Bệnh Viện Mắt Trung Ương

Chúng tôi loại bỏ các bệnh nhân glôcôm góc mở do corticoid; bệnh nhân dưới 18 tuổi do bệnh cảnh lâm sàng có thể khác biệt và phức tạp; bệnh nhân đang bị viêm nhiễm bán phần trước; bệnh nhân đang sử dụng nước mắt nhân tạo; bệnh nhân đang đeo kính tiếp xúc hoặc đã phẫu thuật khúc xạ; bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu. Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện dưới dạng mô tả và phân tích trên lâm sàng

Quy trình nghiên cứu

Khai thác tiền sử bệnh nhân. Chúng tôi khai thác tiền sử về các đặc điểm tổng quan của bệnh nhân, tiền sử bệnh, thời gian mắc và diễn biến bệnh, tiền sử liên quan đến thuốc và thời gian sử dụng thuốc.

Đánh giá tình trạng khô mắt của nhóm nghiên cứu

❖Triệu chứng lâm sàng: sử dụng bảng câu hỏi OSDI gồm 12 câu hỏi (thang điểm từ 0 đến 100) chia làm 3 nhóm đánh giá gồm nhóm triệu chứng khó chịu bề mặt nhãn cầu từ câu 1 đến câu 3, nhóm triệu chứng rối loạn thị giác từ câu 4 đến câu 9, nhóm triệu chứng do yếu tố môi trường bắt đầu từ câu 10 đến câu 12. [4]

❖Test cận lâm sàng:

- Test Schrimer I: nhằm đánh giá sự chế tiết nước mắt toàn phần , chúng tôi chia ra các mức độ sau (theo DEWS [5]): Mức độ nhẹ: dao động, mức độ vừa: 5-10mm, mức độ nặng: 2-5mm, mức độ rất nặng: ≤ 2mm
- Đánh giá tính ổn định của phim nước mắt (test TBUT): Dựa theo Lemp M.A (NEI) [6] chia làm 4 mức độ: Nhẹ: dao động, vừa: 5-10 giây, nặng: 0 - 5 giây, rất nặng: xuất hiện ngay lập tức.
- Đánh giá bắt màu tổn thương của giác mạc (điểm test fluorescein theo NEI [6]): độ 0: bình thường, không có điểm bắt màu. Độ 1: nhẹ, chấm bắt màu rải rác. Độ 2: trung bình, các chấm bắt màu tập trung thành từng đám. Độ 3: nặng, nhiều đám bắt màu dày đặc, có thể có trợt giác mạc.

❖Khám mi: để đánh giá mức độ viêm tắc tuyến Meibomius: chúng tôi chia thành 4 độ:

Độ 0: Mi bình thường, không sưng nề, các lỗ tuyến không tắc, chế tiết lipid bình thường.

Độ I: Mi cương tụ nhẹ, xuất hiện vài mạch máu nhỏ bờ mi sau, các lỗ tuyến bán tắc ít, chế tiết lipid bình thường.

Độ II: Mi cương tụ toàn bộ, mạch máu nhỏ nằm rải rác khắp bờ mi sau, các lỗ tuyến bít tắc gần toàn bộ, giảm chế tiết lipid.

Độ III: Mi dày sần sùi, các mạch máu nhỏ nằm dày đặc ở bờ mi sau, các lỗ tuyến bít tắc gần toàn bộ, chế tiết lipid ít.

2.3. Xử lý số liệu. Phương pháp thống kê y học theo chương trình SPSS 16.0 của tổ chức Y tế thế giới.

2.4. Đạo đức nghiên cứu. Đề tài đã được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức Nghiên cứu Trường Đại học Y- Đại học quốc gia Hà nội và Hội đồng khoa học bệnh viện Mắt Trung ương.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên 30 mắt của 16 bệnh nhân glôcôm nguyên phát đang được điều chỉnh nhãn áp bằng thuốc hạ nhãn áp. Trong đó có 14 bệnh nhân bị 2 mắt và 2 bệnh nhân bị 1 mắt, 4 nam (25%), 12 nữ (75%), tỷ lệ nam/ nữ là 1/3; Tuổi từ 13 đến 75, tuổi trung bình 56,47 ± 16,2, đa số bệnh nhân trong độ tuổi > 40 tuổi chiếm 87,5%. Giá trị nhãn áp trung bình trước điều trị của là 17,97 ± 7,3 mmHg, cao nhất là 44 mmHg, thấp nhất là 10 mmHg. Hầu hết các mắt glôcôm là glôcôm góc mở chiếm 83,3%, trong khi đó số mắt glôcôm góc đóng sau phẫu thuật và được kiểm soát bằng thuốc nhỏ mắt là 5 mắt và chiếm 16,7%. 73,3% số mắt glôcôm đang được điều trị bằng cả 2 nhóm thuốc Beta-blocker và Prostaglandins,

trong khi đó có 3 mắt(10%) sử dụng nhóm PA và 5 mắt (16,7%) sử dụng nhóm BB.

3.2. Tính trạng khô mắt của bệnh nhân Glôcôm đang được điều chỉnh nhãn áp bằng thuốc hạ nhãn áp

3.2.1. Triệu chứng lâm sàng. Dựa theo bảng OSDI thì tỷ lệ khô mắt của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 83,3% với 40% ở tình trạng nhẹ, 10% ở tình trạng trung bình và 33,3% khô mắt mức độ nặng.

3.2.2. Test cận lâm sàng

Bảng 3.1. Table 3.10. TBUT

	Bình thường (>10s)	Nhẹ (6-10s)	Trung bình (3-6s)	Nặng (<3)
N	5	8	13	4
Rate	16,7%	26,7%	43,3%	13,3%
Mean= 6,53 ±3,17				

Tỷ lệ khô mắt qua test BUT là 83,3% với tình trạng khô mắt nhẹ, trung bình, nặng lần lượt là 26,7%; 43,3%; 13,3%.

Bảng 3.2. Schirmer I test

	Bình thường (>10s)	Nhẹ (6-10s)	Trung bình (3-6s)	Nặng (<3)
N	13	9	7	1
Rate	43,3%	30%	23,3%3	3,3%
Mean= 9,17±3,79mm				

Tỷ lệ khô mắt qua test BUT là 56,7% với tình trạng khô mắt nhẹ, trung bình, nặng lần lượt là 30%; 33,3%; 3,3%.

Bảng 3.3. Test Fluorescein

	Test Fluorescein			
	Giác mạc		Kết mạc	
Dương tính	16	53,3%	18	60%
Âm tính	14	46,7%	12	40%

Dựa vào các triệu chứng lâm sàng và các test cận lâm sàng thì tỷ lệ khô mắt ở những mắt bị glôcôm đang được điều chỉnh nhãn áp bằng thuốc là 90%. Trong đó 30% ở tình trạng khô mắt nhẹ, 36,6% là tình trạng khô mắt trung bình và tình trạng khô mắt nặng chiếm tỷ lệ 23,3%.

3.3. Các yếu tố ảnh hưởng tới tình trạng khô mắt của nhóm đối tượng

❖ ***Tuổi:*** Qua phân tích thống kê, độ tuổi có ảnh hưởng tới tình trạng khô mắt với p<0,05. Cụ thể nhóm tuổi >40 có tỷ lệ khô mắt chiếm đa số (86,6%).

❖ ***Giới tính:*** Kết quả thu được từ bảng phân tích sự ảnh hưởng của giới tính tới mức độ khô mắt là: Tỷ lệ nhóm bệnh nhân nữ giới có tình trạng khô mắt cao hơn nam giới lần lượt là 60% và 20%. Kết quả này có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

❖ ***Sự ảnh hưởng của thuốc hạ nhãn áp có chứa BAK (Bezalkoniumchloride) với tình trạng khô mắt***

Bảng 3.4. Sự ảnh hưởng của thuốc hạ nhãn áp có chứa chất bảo quản BAK với tình trạng khô mắt

	<6 Tháng	6-12 Tháng	>12 Tháng	Tổng
Bình thường	0	0	3(100%)	3(100%)
Nhẹ	2(50%)	0	2(50%)	4(100%)
Trung bình	0	1(20%)	4(80%)	5(100%)
Nặng	0	1(100%)	0	1(100%)
Tổng	2(15,4%)	2(15,4%)	9(69,2%)	13(100%)
P=0,034<0,05				

Trong số 13 mắt chỉ sử dụng thuốc hạ nhãn áp có chứa BAK, phần lớn bệnh nhân bị khô mắt sau khi sử dụng thuốc trên 6 tháng (84,6%). Chỉ có 15,4% số mắt có tình trạng khô mắt trong vòng 6 tháng đầu sử dụng thuốc hạ nhãn áp chứa BAK. Kết quả này có ý nghĩa thống kê với p=0,034<0,05

❖ ***Sự ảnh hưởng của thuốc hạ nhãn áp có chứa PQ với tình trạng khô mắt:*** 100% số mắt chỉ sử dụng thuốc hạ nhãn áp có chứa PQ bị tình trạng khô mắt sau sử dụng 12 tháng. Kết quả này có ý nghĩa thống kê với p=0.037 <0.05.

❖ ***Sự ảnh hưởng của thời gian dùng thuốc hạ nhãn áp nhóm Beta-blocker với tình trạng khô mắt***

Bảng 3.5. Sự ảnh hưởng của thời gian dùng thuốc hạ nhãn áp nhóm Beta-blocker với tình trạng khô mắt

	<6 Tháng	6-12 Tháng	>12 Tháng	Tổng
Bình thường	0	0	0	0
Nhẹ	2(66,7%)	0	1(33,3%)	3(100%)
Trung bình	0	0	2(100%)	2(100%)
Nặng	0	0	0	0
Tổng	0	0	2	5
P=0,027<0,05				

Trong số các bệnh nhân chỉ sử dụng thuốc hạ nhãn áp nhóm Beta-Blocker, phần lớn số mắt bị glôcôm có tình trạng khô mắt sau 12 tháng sử dụng. Có sự liên quan giữa thời gian sử dụng nhóm thuốc BB với tình trạng khô mắt với p=0,027 <0,05.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện nhằm đánh giá tình trạng khô mắt của bệnh nhân glôcôm đang được điều chỉnh nhãn áp bằng thuốc hạ nhãn áp, đồng thời đánh giá các

yếu tố ảnh hưởng tới tình trạng khô mắt của nhóm bệnh nhân này.

Tỷ lệ khô mắt của nhóm mắt trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với tỷ lệ khô mắt của một số nghiên cứu khác. Hai tác giả khác dựa vào dụng thang điểm OSDI, test BUT, Schirmer test cho kết quả thấp hơn với tỷ lệ nhỏ so với nghiên cứu của chúng tôi, với tỷ lệ khô mắt của bệnh nhân glôcôm trong nghiên cứu của Miraf Sahlu [7] là 86% và của Anjan Palikhey là 76% [8]. Tuy nhiên nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng tình trạng khô mắt rất phổ biến trên bệnh nhân glôcôm được điều chỉnh IOP bằng thuốc hạ nhãn áp kéo dài. Do vậy có thể do các yếu tố đặc điểm mắt của nhóm bệnh nhân, các yếu tố khách quan khác như không tuân thủ điều trị: sử dụng sai liều lượng, thời gian, sự khác nhau về lối sống sinh hoạt mà tỷ lệ khô mắt của nghiên cứu chúng tôi cao hơn.

Về các yếu tố ảnh hưởng tới tình trạng khô mắt của nhóm mắt nghiên cứu, tuổi và giới tính là hai yếu tố có liên quan tới tình trạng trên. Cụ thể với độ cuổi tỷ lệ thuận với tình trạng khô mắt và tỷ lệ khô mắt ở nữ cao hơn nam giới, điều nay theo y văn được cho là do sự biến đổi về nội tiết trong các chu kỳ kinh nguyệt và sinh nở. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Salisbury [9]

Qua phân tích về sự ảnh hưởng của hai loại thuốc hạ nhãn được dùng phổ biến lên tình trạng khô mắt thì nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới với tình trạng khô mắt xuất hiện sớm ở bệnh nhân sử dụng nhóm Beta-blocker và xuất hiện muộn tren 12 tháng với bệnh nhân sử dụng nhóm PGs. Theo y văn điều nay được cho là do thuốc chẹn bêta tại chỗ gây tê giác mạc, rối loạn chức năng hàng rào biểu mô giác mạc, giảm chu chuyển nước mắt và sản xuất nước mắt, mất ổn định màng nước mắt giác mạc, Về PGs thì nhóm thuốc này có thể gây sung huyết kết mạc, tuy nhiên không có tác dụng phụ nghiêm trọng nào được báo cáo khi sử dụng lâu dài. [10]

Về tác động của chất bảo quản trong thuốc hạ nhãn áp lên tình trạng khô mắt, với kết quả $p<0,05$ cho thấy mối liên hệ giữa hai chất bảo quản BAK và PQ với tình trạng trên. Cụ thể là nhóm mắt sử dụng thuốc chứa BAK biểu hiện tình trạng khô mắt sớm hơn nhóm PQ (100% biểu hiện sau 12 tháng). Kết quả này là hợp lý với các nhiều công trình chỉ ra rằng BAK phá vỡ lớp lipid của màng nước mắt, làm tăng thời gian bốc hơi nước mắt và giảm thời gian vỡ màng nước mắt. Ngoài ra, BAK làm giảm mật độ tế bào cốc, dẫn đến giảm tiết chất nhầy và giảm độ ổn định của phim nước mắt. Nhiều nghiên cứu đã phát hiện ra rằng polyquad làm giảm tác dụng phụ trên bề mặt nhãn cầu hơn BAK.

Ngoài ra chúng tôi không tìm thấy mối liên hệ giữa các yếu tố khác với tình trạng khô mắt của nhóm mắt nghiên cứu.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy khô mắt thường xuất hiện ở bệnh nhân glôcôm được điều chỉnh nhãn áp bằng thuốc hạ nhãn áp với tỷ lệ cao. Tuổi tác, giới tính, chất bảo quản trong thuốc hạ nhãn áp, loại thuốc hạ nhãn áp có tác động lên tình trạng khô mắt với các mức độ khác nhau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Kang J.M. and Tanna A.P.** (2021). Glôcôm. Med Clin North Am, 105(3), 493–510.
2. **Aguayo Bonniard A., Yeung J.Y., Chan C.C., et al.** (2016). Ocular surface toxicity from glôcôm topical medications and associated preservatives such as benzalkonium chloride (BAK). Expert Opin Drug Metab Toxicol, 12(11), 1279–1289.
3. **Safety profile of minimally invasive glôcôm surgery - PubMed.** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33315726/>, accessed: 02/07/2023.
4. **Schiffman R.M., Christianson M.D., Jacobsen G., et al.** (2000). Reliability and Validity of the Ocular Surface Disease Index. Arch Ophthalmol, 118(5), 615–621.
5. **Craig J.P., Nichols K.K., Akpek E.K., et al.** (2017). TFOS DEWS II Definition and Classification Report. Ocul Surf, 15(3), 276–283.
6. **Lemp M.A.** (1995). Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. CLAO J Off Publ Contact Lens Assoc Ophthalmol Inc, 21(4), 221–232.
7. **Sahlu M. and Giorgis A.T.** (2021). Dry eye disease among Glôcôm patients on topical hypotensive medications, in a tertiary hospital, Ethiopia. BMC Ophthalmol, 21(1), 155.
8. **Palikhey A., Koiree S., Kumar Mehta R., et al.** (2022). Dry Eye Disease among Patients with Glôcôm under Topical Antiglôcôm Agents in a Tertiary Care Centre: A Descriptive Cross-sectional Study. JNMA J Nepal Med Assoc, 60(253), 800–804.
9. **The Ocular Surface | Ento Key.** <https://entokey.com/the-ocular-surface/>, accessed: 02/03/2023.
10. **Arita R., Itoh K., Maeda S., et al.** (2012). Effects of long-term topical anti-glôcôm medications on meibomian glands. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol, 250(8), 1181–1185.