



Original Article

# Efficacy of Fixed-dose Combination of Brinzolamide and Brimonidine in the Treatment of Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review

Ha Thi Minh Ngoc, Tran Hoang Dat, Nguyen Xuan Bach\*, Vu Ngoc Ha

*VNU University of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam*

Received 9 September 2024

Revised 02 November 2024; Accepted 20 December 2024

**Abstract:** Objective: To systematically review the efficacy and safety of Brinzolamide/Brimonidine (BRZ/BRM) in treating open-angle glaucoma (OAG). Subjects and methods: The systematic review was conducted according to the PRISMA guidelines using three databases (Pubmed, Cochrane, and Embase) till January 2024. Results: Two randomized, triple-blind intervention studies were obtained that met the selection criteria. As a result of 3-month treatment, the fixed-dose combination drug of BRZ 10 mg/mL and BRM 2 mg/mL, twice a day, had the same effect in reducing intraocular pressure as the combination of two drugs BRZ 10 mg/mL and BRM 2 mg/mL alone, twice a day (intraocular pressure difference is -0.1 mmHg). In the two intervention and non-intervention groups, there were similarities in common adverse drug reactions and the rate of adverse events leading to treatment discontinuation. Conclusion: Using the combination of BRZ/BRM in the treatment of OAG is efficacious, safe, and could be a more appropriate treatment method than combining the two individual drugs.

**Keywords:** Brinzolamide/Brimonidine, open-angle glaucoma, systematic review.

\* Corresponding author.

*E-mail address:* bachnx.ump@vnu.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4699>

# Nghiên cứu hiệu lực và độ an toàn của phối hợp cố định liều brinzolamide/brimonidine trong điều trị bệnh glaucoma góc mở: một tổng quan hệ thống

Hà Thị Minh Ngọc, Trần Hoàng Đạt, Nguyễn Xuân Bách\*, Vũ Ngọc Hà

Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 9 tháng 9 năm 2024

Chỉnh sửa ngày 02 tháng 11 năm 2024; Chấp nhận đăng ngày 20 tháng 12 năm 2024

**Tóm tắt:** Mục tiêu: nghiên cứu tổng quan hệ thống về hiệu lực và độ an toàn của phối hợp cố định liều Brinzolamide/Brimonidine (BRZ/BRM) trong điều trị bệnh glaucoma góc mở (GGM). Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: tổng quan hệ thống thực hiện theo hướng dẫn thực hiện tổng quan hệ thống của PRISMA trên Pubmed, Cochrane và Embase đến tháng 01/2024. Kết quả: thu được 2 nghiên cứu can thiệp ngẫu nhiên – mù ba thỏa mãn các tiêu chí lựa chọn. Kết quả điều trị trong 3 tháng, thuốc phối hợp cố định liều BRZ 10 mg/mL và BRM 2 mg/mL 2 lần/ngày có tác dụng giảm nhãn áp tương đương với phối hợp 2 thuốc BRZ 10 mg/mL và BRM 2 mg/mL riêng lẻ 2 lần/ngày (chênh lệch nhãn áp là -0,1 mmHg). Ở 2 nhóm can thiệp và không can thiệp, có sự tương đồng về biến cố thường gặp và tỷ lệ các biến cố bất lợi dẫn đến ngưng điều trị. Kết luận: sử dụng BRZ/BRM trong điều trị GGM có hiệu quả và an toàn, có thể trở thành phương pháp điều trị thích hợp hơn so với phối hợp 2 loại thuốc riêng lẻ.

**Từ khóa:** Brinzolamide/Brimonidine, GGM, tổng quan hệ thống.

## 1. Mở đầu

GGM nguyên phát là một tình trạng bệnh lý của thần kinh thị giác, tiến triển mãn tính, đặc trưng bởi sự tổn hại của tế bào hạch võng mạc và lớp sợi thần kinh, teo lõm đĩa thị giác, tổn thương thị trường điển hình và thường có liên quan đến nhãn áp cao [1]. Trên thế giới, glaucoma là một vấn đề sức khỏe đang được quan tâm với 65,5 triệu ca trong năm 2020 và được dự đoán sẽ là 111,8 triệu người trong năm 2040 [2], đây là nguyên nhân hàng đầu gây ra tổn thương thị lực không hồi phục [3]. Tại Việt Nam theo dữ liệu điều tra năm 2015, tỷ lệ dân số trên 40 tuổi mắc glaucoma đạt 2,1%, tỷ lệ mù do bệnh glaucoma chiếm khoảng 6,5% trong các nguyên nhân gây mù, đứng thứ hai sau bệnh đục thể thủy tinh.

GGM là dạng phổ biến nhất của glaucoma, với khoảng 74% tổng số ca mắc [4].

Hiện nay, GGM được điều trị nội khoa là chủ yếu, bằng thuốc hạ nhãn áp và laser, nếu thất bại mới đặt vấn đề phẫu thuật [5]. Điều trị bằng thuốc, với các nhóm thuốc như thuốc cường phó giao cảm, thuốc chẹn  $\beta$  giao cảm, nhóm thuốc Prostagladine, thuốc chủ vận  $\alpha_2$  giao cảm (ví dụ brimonidine) và thuốc ức chế men anhydrase carbonic (ví dụ brinzolamide), là phương pháp đầu tay. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng liệu pháp đơn trị thường khó giúp người bệnh đạt được nhãn áp mục tiêu, cần phải sử dụng phối hợp thuốc [6, 7], và phối hợp cố định liều được cho là có nhiều điểm ưu việt hơn so với phối hợp riêng rẽ các thuốc [8]. Thuốc phối hợp cố định liều BRZ/BRM là thuốc mới nhất trong liệu pháp

\* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: bachnx.ump@vnu.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4699>

điều trị nội khoa glaucoma và là thuốc phối hợp duy nhất không chứa nhóm chẹn  $\beta$  giao cảm nên rất phù hợp trong điều trị các bệnh nhân có bệnh lý tim mạch, bệnh phổi mãn tính đi kèm hoặc bệnh nhân nặng cần phối hợp nhiều loại thuốc, được Cơ quan quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt năm 2013.

Tuy nhiên, hiện nay ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào được thực hiện nhằm so sánh hiệu lực và độ an toàn của phối hợp cố định liều BRZ/BRM so với phối hợp 2 thuốc riêng lẻ. Vì vậy, nhóm nghiên cứu thực hiện nghiên cứu “Tổng quan hệ thống về hiệu lực và độ an toàn của phối hợp cố định liều BRZ/BRM trong điều trị bệnh GGM” nhằm nghiên cứu tổng quan hệ thống về hiệu lực và độ an toàn của BRZ/BRM trong điều trị GGM so với phối hợp 2 thuốc riêng lẻ, đưa ra cái nhìn tổng quan về hiệu lực và độ an toàn của thuốc trước khi tiến hành các nghiên cứu sâu hơn.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Thiết kế nghiên cứu

Tổng quan hệ thống thực hiện theo hướng dẫn thực hiện của PRISMA 2022. Hướng dẫn PRISMA bao gồm 27 tiêu chí cho 4 phần của một báo cáo tổng quan hệ thống (Đặt vấn đề, Phương pháp nghiên cứu, Kết quả và Bàn luận) [9].

Bảng 1. Câu hỏi nghiên cứu tổng quan hiệu lực theo PICOS

P (Population)	Người bệnh GGM
I (Intervention)	BRZ/BRM.
C (Comparator)	BRZ+BRM.
O (Outcome)	Tỷ lệ giảm nhãn áp, biến cố bất lợi, biến cố bất lợi dẫn đến ngưng sử dụng thuốc, tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân.
S (Study)	Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT).

### 2.2. Cơ sở dữ liệu và chiến lược tìm kiếm

Nghiên cứu thực hiện tìm kiếm tính đến tháng 01/2024 trên 3 cơ sở dữ liệu Pubmed, Cochrane và Embase với từ khóa: brinzolamide,

brimonidine, simbrinza, efficacy, treatment outcome, open-angle glaucoma và câu lệnh: AND, OR kết hợp tính năng MeSH đối với Pubmed.

Câu lệnh tìm kiếm Cochrane: ((‘brinzolamide’ AND ‘brimonidine’) OR ‘simbrinza’) AND (‘efficacy’ OR ‘treatment outcome[MeSH]’) AND (glaucoma, open-angle[MeSH]).

Câu lệnh tìm kiếm Pubmed: (((brinzolamide) AND (brimonidine)) OR (simbrinza)) AND ((efficacy) OR (treatment outcome[MeSH Terms])) AND (glaucoma, open angle[MeSH Terms]).

### 2.3. Tiêu chí và phương pháp lựa chọn, loại trừ

#### 2.3.1. Tiêu chí lựa chọn và loại trừ

Tiêu chí lựa chọn

- Theo thiết kế nghiên cứu: thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT);
- Theo nhóm đối tượng tập trung: người bệnh GGM;
- Theo loại can thiệp: BRZ/BRM, BRZ+BRM;
- Theo các chỉ số so sánh: áp lực nội nhãn (nhãn áp);
- Theo chỉ số kết quả, đầu ra: tỷ lệ giảm nhãn áp, biến cố bất lợi, biến cố bất lợi nghiêm trọng, tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân.

Tiêu chí loại trừ

- Nghiên cứu không có bài toàn văn;
- Không phải bằng ngôn ngữ tiếng Anh;
- Nghiên cứu chưa kết thúc hoặc đang chờ đánh giá.

#### 2.3.2. Phương pháp lựa chọn và loại trừ

Hai nghiên cứu viên độc lập đánh giá các nghiên cứu thu thập và quyết định việc chọn hay loại nghiên cứu thông qua quá trình sàng lọc. Nếu có mâu thuẫn xảy ra giữa 2 nghiên cứu viên độc lập, việc đối thoại trực tiếp sẽ được tiến hành cho đến khi đồng thuận với sự có mặt của nghiên cứu viên thứ ba.

### 2.4. Phương pháp trích xuất tài liệu

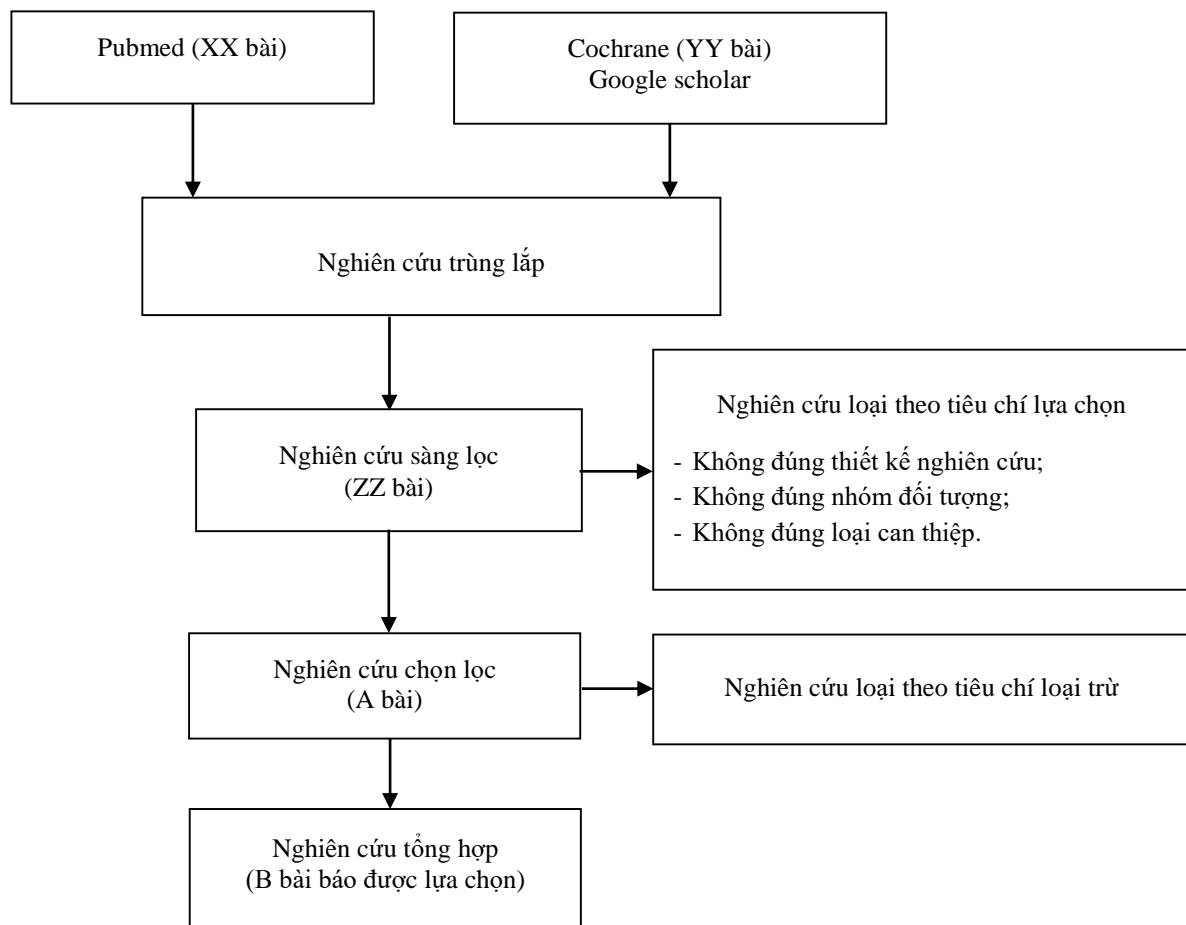
Các nghiên cứu được chọn lọc sẽ được trích xuất các dữ liệu về đặc điểm nghiên cứu (năm

tiến hành, tác giả, quốc gia, cỡ mẫu, đặc điểm mẫu, cách chọn mẫu,...) và hiệu lực lâm sàng (tỷ lệ giảm nhãn áp, tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân, tỷ lệ biến cố bất lợi, tỷ lệ biến cố bất lợi dẫn đến ngưng sử dụng thuốc).

2.5. Phương pháp đánh giá chất lượng tài liệu

Bảng kiểm CONSORT được sử dụng để đánh giá chất lượng nghiên cứu can thiệp thử

nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng thông qua 6 tiêu chí: Tiêu đề và tóm tắt, Mở đầu, Phương pháp nghiên cứu, Kết quả, Bàn luận và Một số thông tin khác như Số đăng ký và tên đăng ký của nghiên cứu; Nguồn đề có thể truy cập đề cương đầy đủ của nghiên cứu nếu có; Nguồn tài trợ kinh phí và các tài trợ khác (ví dụ như cung cấp thuốc), vai trò của các nhà tài trợ [10].



Sơ đồ 1. Sơ đồ quy trình sàng lọc và lựa chọn nghiên cứu.

3. Kết quả nghiên cứu

Với từ khóa, câu lệnh và cơ sở dữ liệu kể trên, nghiên cứu đã tìm được 414 nghiên cứu tính đến tháng 1/2024. Sau khi loại 37 bài trùng lặp, thu được 377 nghiên cứu đưa vào sàng lọc. Dựa trên tiêu chí lựa chọn và loại trừ, có 375 nghiên

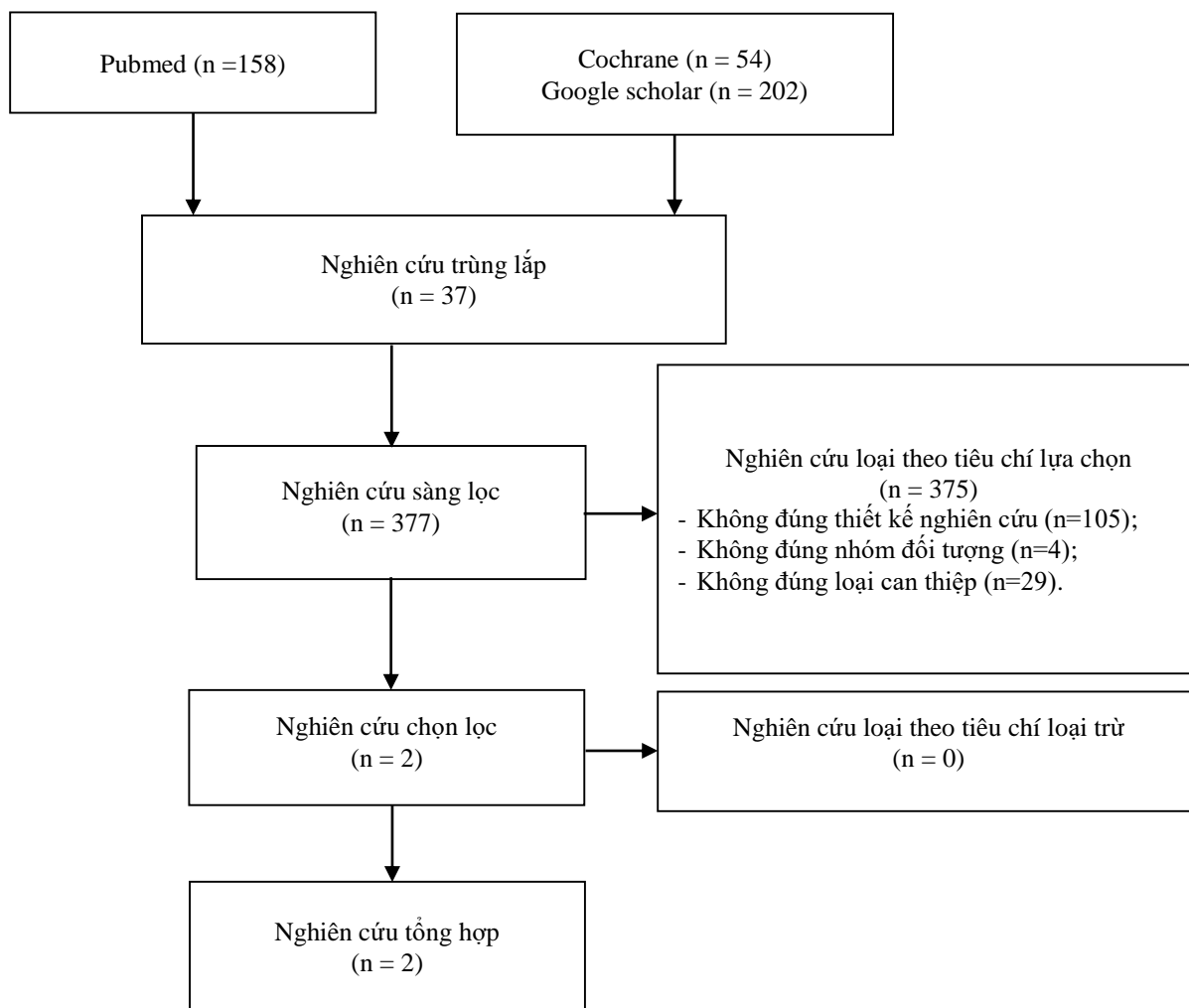
cứ không đạt điều kiện, thu được 2 nghiên cứu thỏa mãn để đưa vào tổng hợp.

3.1. Đánh giá chất lượng nghiên cứu

Sau khi 2 nghiên cứu được sàng lọc, nghiên cứu viên sử dụng bảng kiểm CONSORT để đánh

giá chất lượng các nghiên cứu. Kết quả đánh giá chất lượng cho thấy 2 nghiên cứu C-13-013 và C-10-041 đã trình bày hầu hết các mục cần thiết, không có báo cáo về những thay đổi quan trọng về phương pháp hay kết cuộc nghiên cứu sau khi nghiên cứu đã được tiến hành, không có báo cáo về phân tích tạm thời và kết thúc sớm. Cả 2 nghiên cứu đều không phân tích biến số nhị giá

và chưa làm rõ về cách xác định cỡ mẫu và cách tiến hành phân nhóm ngẫu nhiên [11, 12]. Bên cạnh đó, nghiên cứu C-13-013 có tiêu đề chưa chỉ rõ là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên [12]. Nghiên cứu C-10-041 chưa trình bày các phân tích phụ (phân tích nhóm phụ, phân tích hiệu chỉnh) có thực hiện trong nghiên cứu (nếu có) [11].



Sơ đồ 2. Sơ đồ PRISMA lựa chọn nghiên cứu.

### 3.2. Đặc điểm của nghiên cứu

Nghiên cứu thỏa tiêu chí lựa chọn và không bị loại trừ được sử dụng để tổng hợp dữ liệu là

các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên với những đặc điểm được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. Đặc điểm các nghiên cứu được lựa chọn

	C-13-013 [12]	C-10-041 [11]
Năm nghiên cứu	2018	2014
Loại nghiên cứu	Can thiệp ngẫu nhiên – mù ba (người bệnh, người điều tra, người đánh giá kết quả).	Can thiệp ngẫu nhiên – mù ba (người bệnh, người điều tra, người đánh giá kết quả).
Cỡ mẫu	349 đến từ 26 trung tâm từ Trung Quốc, Nga và Đài Loan.	888 đến từ 102 trung tâm tại châu Á-Thái Bình Dương, Canada, Trung và Nam Mỹ, châu Âu và Mỹ.
Tiêu chí lựa chọn	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Có thể hiểu và ký tên vào giấy chấp thuận tham gia;</li> <li>- Được chẩn đoán glaucoma góc mở hoặc glaucoma không kiểm soát tốt bằng phác đồ đơn trị hoặc đang điều trị bằng nhiều thuốc hạ nhãn áp;</li> <li>- Nhãn áp trung bình nằm trong khoảng quy định, không vượt quá 36 mmHg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Có thể hiểu và ký tên vào giấy chấp thuận tham gia;</li> <li>- Được chẩn đoán glaucoma góc mở hoặc glaucoma không kiểm soát tốt bằng phác đồ đơn trị hoặc đang điều trị bằng nhiều thuốc hạ nhãn áp;</li> <li>- Đáp ứng tiêu chuẩn nhãn áp đầu vào.</li> </ul>
Tiêu chí loại trừ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Phụ nữ mang thai, cho con bú hoặc có khả năng mang thai và không sử dụng biện pháp tránh thai nào;</li> <li>- Giảm thị lực nghiêm trọng ở 1 trong 2 mắt</li> <li>- Không thể ngưng dùng tất cả thuốc hạ nhãn áp trong tối thiểu 5-28 ngày trước lần khám đầu;</li> <li>- Nhiễm trùng mắt trong vòng 3 tháng hoặc mãn tính, tái phát hoặc nghiêm trọng;</li> <li>- Chấn thương mắt trong vòng 6 tháng;</li> <li>- Bệnh võng mạc tiến triển (thoái hóa võng mạc, võng mạc tiểu đường, bong võng mạc);</li> <li>- Bệnh khác về mắt (khô mắt nghiêm trọng) có dùng thuốc chủ vận <math>\alpha</math>-adrenergic hoặc thuốc CAI;</li> <li>- Phẫu thuật mắt trong vòng 6 tháng;</li> <li>- Phẫu thuật laser mắt trong vòng 3 tháng;</li> <li>- Tiền sử bệnh tim mạch, mạch máu não, gan hoặc thận đang hoạt động;</li> <li>- Trong vòng 4 tuần sau lần khám đầu: sử dụng salicylate liều cao &gt; 1 g/ngày;</li> <li>- Điều trị với thuốc hướng thần làm tăng đáp ứng adrenergic;</li> <li>- Sử dụng đồng thời với thuốc ức chế MAO.</li> <li>- Sử dụng đồng thời glucocorticoid;</li> <li>- Quá mẫn với thuốc chủ vận <math>\alpha</math>-adrenergic, CAI.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Phụ nữ mang thai, cho con bú hoặc có khả năng mang thai và không sử dụng biện pháp tránh thai nào;</li> <li>- Giảm thị lực nghiêm trọng ở 1 trong 2 mắt;</li> <li>- Chấn thương mắt trong vòng 6 tháng;</li> <li>- Phẫu thuật mắt trong vòng 6 tháng;</li> <li>- Phẫu thuật laser mắt trong vòng 3 tháng;</li> <li>- Sử dụng salicylate liều cao &gt; 1 g/ngày;</li> <li>- Điều trị thuốc làm tăng đáp ứng adrenergic hoặc sử dụng thuốc chủ vận <math>\alpha</math>-adrenergic.</li> </ul>
Tiêu chí lâm sàng chính	Nhãn áp vào tháng thứ 3 (thời điểm đánh giá: 9 am, 11 am, 4 pm).	Nhãn áp trung bình 3 tháng (thời điểm đánh giá: 9 am, 11 am).
Can thiệp	<ul style="list-style-type: none"> <li>- BRZ/BRM</li> <li>- BRZ+BRM</li> </ul> Mỗi mắt 1 giọt, hai lần một ngày, 3 tháng.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- BRZ/BRM</li> <li>- BRZ+BRM</li> </ul> Mỗi mắt 1 giọt, hai lần một ngày, 6 tháng.

Ghi chú: CAI - ức chế carbonic anhydrase, MAO – monoamine oxidase.

3.3. Kết quả so sánh hiệu lực của BRZ/BRM so với dùng BRZ+BRM đồng thời trong điều trị GGM

Các thử nghiệm C-13-013 và C-10-041 đã so sánh hiệu quả trong việc hạ nhãn áp của phối hợp BRZ/BRM so với dùng BRZ+BRM đồng thời

(hai lần mỗi ngày trong vòng 3 tháng ở nghiên cứu C-13-013 [12] và trong vòng 6 tháng ở nghiên cứu C-10-041 [11]). Tiêu chí lâm sàng chính là nhãn áp trung bình tại 3 thời điểm trong ngày vào tháng thứ 3 (9 am, 11 am và 4 pm ở 1 nghiên cứu [12] và 9 am, 11 am ở 1 nghiên cứu [11]).

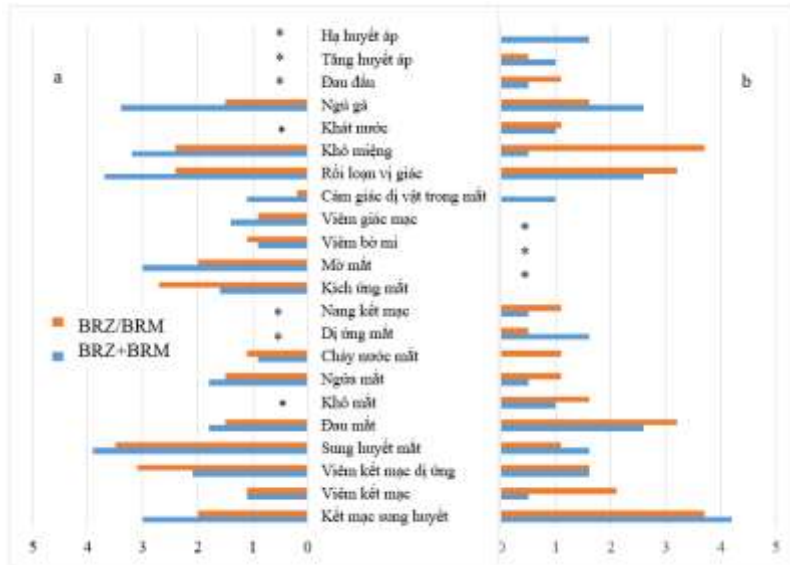
Bảng 3. Hiệu lực của can thiệp brinzolamid/brimonidin (2 lần/ngày)

Nghiên cứu	Can thiệp	Cỡ mẫu	Nhãn áp trung bình/ngày (mmHg)	Khả năng hạ nhãn áp trung bình (mmHg)			
				Tuần 2	Tuần 6	Tháng 3	Tháng 6
C-13-013 [12]	BRZ/BRM	172	24,6	-6,8	-6,7	-6,8	-
	BRZ + BRM	177	24,6	-7,0	-6,8	-6,7	-
	Chênh lệch nhãn áp (95% KTC)			-	-	0,1 (-0,5 đến 0,7)	-
C-10-041 [11, 13]	BRZ/BRM	420	26,4	-8,4	-8,5	-8,5	-8,1
	BRZ + BRM	411	26,5	-8,4	-8,4	-8,3	-8,2
	Chênh lệch nhãn áp (95% KTC)			0,0 (-0,4 đến 0,3)	-0,1 (-0,4 đến 0,2)	-0,1 (-0,4 đến 0,2)	0,1 (-0,3 đến 0,4)

Khả năng hạ nhãn áp của thuốc phối hợp BRZ/BRM không khác biệt so với sử dụng đồng thời BRZ+BRM. Hai thử nghiệm C-13-013 và C-10-041 đều cho thấy nhãn áp trung bình trong ngày ở nhóm dùng thuốc phối hợp tương đương với nhóm dùng đồng thời 2 thuốc riêng lẻ. Mức

hạ nhãn áp từ 6,7 – 8,5 mmHg được ghi nhận ở cả 2 nhóm can thiệp từ tuần thứ 2 và duy trì suốt nghiên cứu [11, 12].

3.4. Một số biến cố bất lợi khi sử dụng BRZ/BRM so với dùng BRZ+BRM đồng thời trong điều trị GGM



Biểu đồ 1. Tỷ lệ mắc các biến cố bất lợi của BRZ/BRM so với dùng BRZ+BRM đồng thời. Ghi chú: (a) Nghiên cứu C-10-041 [11]; (b) Nghiên cứu C-13-013 [12] \* Không có dữ liệu.

Trong thử nghiệm C-10-041, các biến cố bất lợi dẫn đến ngưng điều trị được ghi nhận ở 10,6% người bệnh ở nhóm sử dụng thuốc phối hợp và ở 13,3% người bệnh sử dụng đồng thời 2 thuốc riêng lẻ [11]. Trong khi đó, theo thử nghiệm C-13-013, các biến cố bất lợi khẩn cấp dẫn đến ngưng điều trị được ghi nhận ở 5,9% người bệnh ở nhóm sử dụng thuốc phối hợp và ở 3,7% người bệnh sử dụng đồng thời 2 thuốc riêng lẻ [12].

Các biến cố nghiêm trọng trong hai thử nghiệm C-10-041 và C-13-013 có tỷ lệ mắc lần lượt là 2,4 và 1,6%; 2,1 và 2,1% so sánh nhóm dùng thuốc phối hợp và nhóm dùng 2 thuốc riêng lẻ. Trong nhóm dùng thuốc phối hợp, chỉ có một trường hợp bong trọt giác mạc được ghi nhận có liên quan đến điều trị, những trường hợp khác (kể cả 1 trường hợp tử vong do nhồi máu cơ tim) được chứng minh không liên quan đến điều trị [11, 12].

Phần lớn các biến cố bất lợi trong 2 nghiên cứu là những biến cố tại mắt. Biến cố bất lợi liên quan đến điều trị được ghi nhận ở 21,3 - 23,5% người bệnh của nhóm dùng thuốc phối hợp và ở 20,4 - 26,85% của nhóm dùng đồng thời 2 thuốc riêng lẻ [11, 12].

#### 4. Bàn luận

Nghiên cứu đã tiến hành tìm kiếm dữ liệu bằng phương pháp tổng quan hệ thống với câu lệnh và từ khóa chặt chẽ trên các nguồn dữ liệu đáng tin cậy bao gồm Pubmed, Cochrane và Embase. Kết quả tìm kiếm cho thấy từ 414 kết quả tìm kiếm, có 2 nghiên cứu thỏa tiêu chí được lựa chọn để tổng hợp. Giới hạn về số lượng nghiên cứu thỏa tiêu chí có thể được giải thích bởi số lượng nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên trên phối hợp BRZ/BRM trong điều trị GGM và tăng nhãn áp khi so sánh với dùng 2 thuốc BRZ+BRM vẫn còn hạn chế. Nghiên cứu được lựa chọn với số lượng mẫu nghiên cứu khá lớn, được tiến hành đa trung tâm, đa quốc gia, bao gồm cả bệnh nhân châu Á đã đảm bảo độ tin cậy với kết quả nghiên cứu có giá trị có thể sử dụng để cung cấp dữ liệu lâm sàng cho các phân tích kinh tế tiếp theo.

##### 4.1. Bàn luận về hiệu lực khi sử dụng BRZ/BRM so với dùng BRZ+BRM đồng thời trong điều trị GGM

Qua phân tích các nghiên cứu, kết quả cho thấy trong thời gian 3 tháng, phối hợp cố định liều BRZ 10 mg/mL và BRM 2 mg/mL 2 lần/ngày có tác dụng làm giảm nhãn áp tương đương với phối hợp 2 thuốc BRZ 10mg/mL và BRM 2 mg/mL riêng lẻ 2 lần/ngày (chênh lệch nhãn áp là -0,1 mmHg). Hai thử nghiệm C-13-013 và C-10-041 đều cho thấy nhãn áp trung bình trong ngày ở nhóm dùng thuốc phối hợp tương đương với nhóm dùng đồng thời 2 thuốc riêng lẻ. Mức hạ nhãn áp từ 6,7 - 8,5 mmHg được ghi nhận ở cả 2 nhóm can thiệp từ tuần thứ 2 và duy trì suốt nghiên cứu [11, 12]. Cụ thể sau 3 tháng, sự thay đổi trong nhãn áp trung bình trên nhóm bệnh nhân dùng BRZ/BRM là  $-7,1 \pm 0,34$  mmHg [12];  $-8,5 \pm 0,16$  mmHg [11] so với  $-7,3 \pm 0,34$  mmHg [12] và  $-8,3 \pm 0,16$  mmHg [11] của nhóm BRZ+BRM với 95% KTC lần lượt là -0,5 đến 0,7 [12] và -0,4 đến 0,2 [11].

Nghiên cứu của T. Aung và cộng sự năm 2014 đã chứng minh sử dụng BRZ/BRM 2 lần một ngày đem lại hiệu quả giảm nhãn áp đáng kể so với việc dùng BRZ hoặc BRM riêng lẻ 2 lần một ngày [14]. Ở 2 nghiên cứu này, hiệu quả giảm nhãn áp khi sử dụng BRZ/BRM hai lần một ngày cũng cho kết quả tương đương với hiệu quả dùng đồng thời 2 thuốc riêng lẻ 2 lần một ngày. Hơn nữa, trong nghiên cứu C-13-013, phần trăm hạ nhãn áp trung bình vào thời điểm 9 giờ sáng sau 3 tháng khi sử dụng BRZ/BRM 2 lần một ngày tương tự với kết quả nghiên cứu trước đây khi dùng BRZ/BRM 3 lần một ngày, tỷ lệ phần trăm lần lượt là 28,6 - 37,6% và 24 - 34%. Hiệu quả của việc dùng BRZ/BRM 3 lần một ngày đã được chứng minh có hiệu quả giảm đáng kể nhãn áp trung bình 24 giờ sau 1 tháng  $-2,5$  (95% KTC  $-3,3$  đến  $-1,7$ ) [15].

Tại Việt Nam, năm 2022, Đỗ Tấn và cộng sự đã thực hiện nghiên cứu đánh giá hiệu quả của thuốc phối hợp BRZ/BRM (biệt dược Simbrinza) liều 2 lần/ngày trong điều trị bệnh glaucoma [16]. Nghiên cứu được thực hiện trên 50 mắt của 30 bệnh nhân trên 18 tuổi, kết quả cho thấy nhãn áp trung bình của nhóm nghiên cứu giảm từ  $32,56 \pm 10,39$  mmHg trước điều trị



xuống  $17,8 \pm 4,4$  mmHg ở thời điểm 2 giờ và  $16,72 \pm 2,91$  ở thời điểm 3 tháng ( $p < 0,01$ ). Tỷ lệ phần trăm hạ nhãn áp tại các thời điểm theo dõi đều trên 42%. Tỷ lệ phần trăm hạ nhãn áp ở thời điểm 2 giờ là 42,21% và cao nhất ở thời điểm 3 tháng với 43,86%. Kết quả nghiên cứu này về hiệu lực của BRZ/BRM cho kết quả cao hơn kết quả thu được từ nhóm can thiệp của 2 nghiên cứu được đánh giá, điều này có thể do sự khác biệt về cỡ mẫu, cỡ mẫu của nghiên cứu của Đỗ Tấn ít hơn khá nhiều so với 2 nghiên cứu được đánh giá. Nghiên cứu của Đỗ Tấn chỉ đánh giá hiệu lực của BRZ/BRM mà chưa so sánh với BRZ+BRM, vậy nên kết hợp với nghiên cứu của chúng tôi có thể giúp các bác sĩ lâm sàng lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp và hiệu quả cho người bệnh tại Việt Nam.

#### 4.2. Bàn luận về tính an toàn khi sử dụng BRZ/BRM so với dùng BRZ+BRM đồng thời trong điều trị GGM

Phân tích các nghiên cứu về tính an toàn của việc sử dụng thuốc phối hợp BRZ/BRM so với việc sử dụng BRZ+BRM đồng thời trong điều trị GGM cho thấy sự tương đồng về mức độ an toàn. Cụ thể, thử nghiệm C-13-013 và C-10-041 báo cáo tỷ lệ người bệnh phải ngưng điều trị do biến cố bất lợi lần lượt là 5,9% ở nhóm dùng thuốc phối hợp so với 3,7% ở nhóm dùng thuốc riêng lẻ đồng thời, và 10,6% so với 11,7% trên cùng đối tượng [11, 12]. Các biến cố bất lợi liên quan đến điều trị trong thử nghiệm C-13-013 được ghi nhận là 21,3% ở nhóm dùng thuốc phối hợp BRZ/BRM và 20,4% ở nhóm dùng BRZ+BRM đồng thời [12]. Trong thử nghiệm C-10-041, tỷ lệ tương ứng là 23,5% và 26,8% [11].

Khi so sánh thử nghiệm C-09-038 (2013) tiến hành nhỏ thuốc 3 lần/ngày ở tất cả các nhóm trong 6 tuần cho thấy tỷ lệ biến cố bất lợi ở nhóm dùng BRZ/BRM là 24,39% so với 18,18% ở nhóm dùng BRZ+BRM, tỷ lệ mắc biến cố nghiêm trọng lần lượt là 2,44% và 2,27% [17]. Kết quả này cũng tương đồng trong nghiên cứu tổng hợp dữ liệu từ hai thử nghiệm C-10-041 và C-13-013 của chúng tôi với tỷ lệ mắc biến cố nghiêm trọng lần lượt là 2,4% và 1,6% ở nhóm dùng thuốc phối hợp, so với 2,1% ở cả hai thử

nghiệm cho nhóm dùng thuốc riêng lẻ [11, 12]. Do vậy, mặc dù có một số khác biệt nhỏ về tỷ lệ biến cố, sự an toàn giữa hai phương pháp điều trị này nhìn chung là tương đương.

Trong số các biến cố bất lợi, triệu chứng thường gặp nhất là các vấn đề liên quan đến mắt, bao gồm sung huyết mắt và kết mạc, viêm kết mạc dị ứng, đau mắt, khô mắt, và viêm kết mạc. Trong đó, triệu chứng sung huyết là phổ biến nhất. Cụ thể ở cả 2 thử nghiệm C-13-031 và C-10-041, tỷ lệ sung huyết dao động từ 5,5% đến 8,5% ở nhóm sử dụng thuốc phối hợp BRZ/BRM (với 2,1-3,5% là sung huyết mắt và 2,0-6,4% là sung huyết kết mạc). Tỷ lệ này ở nhóm dùng BRZ+BRM đồng thời là từ 6,9% đến 8,9% (với 2,1-3,9% là sung huyết mắt và 3,0-6,8% là sung huyết kết mạc). Nhiều nghiên cứu so sánh tác dụng của liệu kết hợp BRZ/BRM và liệu đơn BRZ hoặc BRM cũng cho thấy các biến cố xuất hiện chủ yếu liên quan đến mắt. Nghiên cứu của T. Aung (2014) cho thấy sung huyết mắt cùng và đau mắt là những biến cố bất lợi phổ biến nhất ở nhóm dùng BRZ/BRM với tỷ lệ là 5,7% [14]. Nghiên cứu của Nguyễn Quang H. (2013) ghi nhận kích ứng mắt là biến cố phổ biến nhất với tỷ lệ 5,4% [18]. Điều này cho thấy mắt là một cơ quan nhạy cảm và dễ bị tác động bởi các thành phần của thuốc, và cần được theo dõi sát sao trong quá trình điều trị. Do đó ngoài việc điều trị chính cho GGM, các biện pháp hỗ trợ để giảm thiểu tác động lên mắt cũng nên được xem xét trong quá trình điều trị.

Về biến cố bất lợi toàn thân, thử nghiệm C-13-031 cho thấy khô miệng và rối loạn vị giác phổ biến hơn ở nhóm BRZ/BRM, với tỷ lệ lần lượt là 3,7% và 3,2%, so với 0,5% và 2,6% ở nhóm BRZ+BRM [12]. Tuy nhiên, thử nghiệm C-10-041 lại báo cáo tỷ lệ khô miệng và rối loạn vị giác ở nhóm BRZ/BRM thấp hơn (2,4%) so với nhóm BRZ+BRM (3,2% và 3,7%) [11]. Bên cạnh đó nghiên cứu của T. Aung (2014) bổ sung rằng rối loạn vị giác ở nhóm BRZ/BRM đạt 5,7%, cao hơn so với các nhóm dùng đơn thuốc riêng lẻ. Tương tự, khô miệng chiếm 3,6% và ngứa gà là 3,6% [14]. Điều này cho thấy rằng thuốc phối hợp có thể tác động mạnh hơn đến các cơ quan cảm giác, đặc biệt là vị giác, dẫn đến

tình trạng khó chịu kéo dài cho người bệnh. Ngoài ra, triệu chứng ngủ gà, mặc dù ít phổ biến hơn, cũng thể hiện một mức độ ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương, làm suy giảm khả năng tinh táo và chất lượng cuộc sống của người bệnh. Cần phải cân nhắc khi điều trị cho những người cần duy trì sự tinh táo trong công việc hàng ngày.

Nghiên cứu của Đỗ Tấn và cộng sự tại Việt Nam ghi nhận một số tác dụng phụ của thuốc chủ yếu tại mắt như cảm giác cộm vướng, khô mắt và buồn ngủ sau khi sử dụng thuốc, với tần suất thấp, thoáng qua nhưng lại cao hơn so với các thử nghiệm quốc tế như C-10-041 và C-13-013. Cụ thể, tỷ lệ cộm vướng khó chịu là 4%, khô mắt là 6%, và buồn ngủ là 8%. Trong khi đó, các thử nghiệm quốc tế chỉ ghi nhận tỷ lệ rất thấp với 0,2% cộm vướng, 1,6% khô mắt và từ 1,5% đến 2,7% buồn ngủ khi so sánh trên cùng nhóm đối tượng sử dụng thuốc phối hợp đồng thời BRZ/BRM [13, 16, 19]. Sự chênh lệch này đã được tác giả giải thích bởi các yếu tố như quy mô nghiên cứu nhỏ hơn, tình trạng điều trị kéo dài trước đó với đơn trị liệu, cũng như điều kiện khí hậu nóng ẩm đặc thù của Việt Nam, dễ gây tổn thương bề mặt nhãn cầu [16]. Điều này nhấn mạnh vai trò của bối cảnh địa phương trong việc ảnh hưởng đến hiệu quả và tính an toàn của thuốc.

Nhìn chung, khi so sánh giữa sử dụng BRZ/BRM và BRZ+BRM, bên cạnh hiệu lực tương đương trong việc hạ nhãn áp, việc sử dụng thuốc phối hợp cố định liều đem lại nhiều ưu việt hơn so với dùng hai loại thuốc riêng biệt như tăng khả năng dung nạp, giảm thiểu nguy cơ rửa trôi khi nhỏ nhiều thuốc đồng thời; giảm nguy cơ tiếp xúc với các chất bảo quản và tá dược - tác nhân gây ra hầu hết các tác dụng phụ của thuốc điều trị tăng nhãn áp [13]. Hơn thế nữa nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng việc dùng số lượng thuốc ít hơn dẫn đến khả năng tuân thủ cao hơn, vậy nên việc sử dụng BRZ/BRM thay vì BRZ+BRM được coi là hiệu quả [20-22].

## 5. Kết luận

Sử dụng thuốc phối hợp cố định liều BRZ/BRM ở khoảng cách liều 2 lần mỗi ngày có

hiệu quả tương đương so với dùng đồng thời 2 thuốc riêng lẻ khi xem xét mức độ hạ nhãn áp trong thời gian theo dõi. Đồng thời, tính an toàn của thuốc phối hợp BRZ/BRM và BRZ+BRM cũng tương tự nhau và đều không gây ra biến cố nghiêm trọng nào liên quan đến điều trị.

## Tài liệu tham khảo

- [1] D. N. Hon, Glaucoma, Postgraduate Training Curriculum: Ophthalmology Episode 2, Medical Publishing House, 2014, pp. 298-299 (in Vietnamese).
- [2] Y. C. Tham, X. Li, T. Y. Wong, H. A. Quigley, T. Aung, C. Y. Cheng, Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden Through 2040: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Ophthalmology*, Vol. 121, 2014, pp. 2081-2090, <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013>.
- [3] W. H. Organization, Visual Impairment and Blindness. Fact Sheet N, Vol. 282, 2014, Available: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment> (accessed on: August 8<sup>th</sup>, 2024).
- [4] H. A. Quigley, A. T. Broman, The Number of People with Glaucoma Worldwide in 2010 and 2020, *British Journal of Ophthalmology*, Vol. 90, 2006, pp. 262-267, <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.081224>.
- [5] N. X. Hiep, Primary Glaucoma, Ophthalmology (General Doctor Training), VNU Publishing House, 2020 (in Vietnamese).
- [6] M. A. Kass, D. K. Heuer, E. J. Higginbotham, C. A. Johnson, J. L. Keltner, J. P. Miller et al., The Ocular Hypertension Treatment Study: A Randomized Trial Determines that Topical Ocular Hypotensive Medication Delays or Prevents the Onset of Primary Open-Angle Glaucoma, *Arch Ophthalmol*, Vol. 120, 2002, pp. 701-713, <https://doi.org/10.1001/archophth.120.6.701>.
- [7] E. G. Society, Terminology and Guidelines for Glaucoma, 3<sup>rd</sup> Edition, Dogma S.r.l Savona, Italy, 2008.
- [8] G. Holló, F. Topouzis, R. D. Fechtner, Fixed-Combination Intraocular Pressure-Lowering Therapy for Glaucoma and Ocular Hypertension: Advantages in Clinical Practice, *Expert Opin Pharmacother*, Vol. 15, 2014, pp. 1737-1747, <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.936850>.
- [9] A. Liberati, D. G. Altman, J. Tetzlaff, C. Mulrow, P. C. Gøtzsche, J. P. Ioannidis et al., The PRISMA

- Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-analyses of Studies that Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration, *J Clin Epidemiol*, Vol. 62, 2009, pp. e1-34, <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.006>.
- [10] S. G. Falci, L. S. Marques, Consort: When and How to Use It, *Dental Press J Orthod*, Vol. 20, 2015, pp. 13-5, <https://doi.org/10.1590/2176-9451.20.3.013-015.ebo>.
- [11] S. A. Gandolfi, J. Lim, A. C. Sanseau, J. C. Parra Restrepo, T. Hamacher, Randomized Trial of Brinzolamide/Brimonidine versus Brinzolamide Plus Brimonidine for Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension, *Adv Ther*, Vol. 31, 2014, pp. 1213-27, <https://doi.org/10.1007/s12325-014-0168-y>.
- [12] N. Wang, D. W. Lu, Y. Pan, Y. Astakhov, T. Iureva, A. Adewale et al., Comparison of the Intraocular Pressure-Lowering Efficacy and Safety of the Brinzolamide/Brimonidine Fixed-Dose Combination versus Concomitant Use of Brinzolamide and Brimonidine for Management of Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension, *Clin Ophthalmol*, Vol. 14, 2020, pp. 221-230, <https://doi.org/10.2147/oph.S231402>.
- [13] Alcon Research, Brinzolamide/Brimonidine Twice a Day (BID) Fixed Combination (FC) vs Brinzolamide BID Plus Brimonidine BID in Patients with Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension, Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01309204> (accessed on: August 8<sup>th</sup>, 2024).
- [14] T. Aung, G. Laganovska, T. J. H. Paredes, J. D. Branch, A. Tsorbatzoglou, I. Goldberg, Twice-Daily Brinzolamide/Brimonidine Fixed Combination Versus Brinzolamide or Brimonidine in Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension, *Ophthalmology*, Vol. 121, 2014, pp. 2348-2355, <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.06.022>.
- [15] A. G. Konstas, A. J. A. O. E. S. Katsanos, Twenty-Four-Hour Efficacy of The Brinzolamide 1%/Brimonidine 0.2% Fixed Combination: What Does The New Evidence Tell Us?, Vol. 4, 2019, pp. 11, <http://doi.org/10.21037/aes.2019.02.02>.
- [16] D. Tan, N. T. H. Nhung, P. T. T. Thuy, Evaluation Effective of Fixed-Combination Brinmonidin/Brinzolamid (Simbrinza) in Glaucoma Treatment, *Vietnam Medical Journal*, Vol. 511, 2022, pp. 27-31, <https://doi.org/10.51298/vmj.v511i1.2034> (in Vietnamese).
- [17] Alcon Research, Safety and IOP-Lowering Efficacy of Brinzolamide/Brimonidine Fixed Combination Ophthalmic Suspension in Patients with Open-Angle Glaucoma and/or Ocular Hypertension, Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00961649> (accessed on: August 8<sup>th</sup>, 2024).
- [18] Q. H. Nguyen, M. G. McMenemy, T. Realini, J. T. Whitson, S. M. Goode, Phase 3 Randomized 3-Month Trial with an Ongoing 3-Month Safety Extension of Fixed-Combination Brinzolamide 1%/Brimonidine 0.2%, *J Ocul Pharmacol Ther*, Vol. 29, 2013, pp. 290-297, <https://doi.org/10.1089/jop.2012.0235>.
- [19] Alcon Research, Efficacy and Safety of Brinzolamide/Brimonidine Fixed Combination BID Compared to Brinzolamide BID Plus Brimonidine BID in Subjects with Open-Angle Glaucoma (OAG) or Ocular Hypertension (OHT), Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02339584> (accessed on: August 8<sup>th</sup>, 2024).
- [20] R. Aoki, E. Terao, S. Dote, M. Shiraishi, S. Oogi, K. Ueda et al., Efficacy and Safety of A Fixed Combination of 1% Brinzolamide and 0.1% Brimonidine as Treatment for Glaucoma: A Retrospective Study Focusing on the Number of Ingredients, *BMJ Open Ophthalmol*, Vol. 7, 2022, <https://doi.org/10.1136/bmjophth-2022-001200>.
- [21] F. Djafari, M. R. Lesk, P. J. Harasymowycz, D. Desjardins, J. Lachaine, Determinants of Adherence to Glaucoma Medical Therapy in A Long-Term Patient Population, *J Glaucoma*, Vol. 18, 2009, pp. 238-243, <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e3181815421>.
- [22] A. L. Robin, G. D. Novack, D. W. Covert, R. S. Crockett, T. S. Marcic, Adherence in Glaucoma: Objective Measurements of Once-Daily and Adjunctive Medication Use, *Am J Ophthalmol*, Vol. 144, 2007, pp. 533-540, <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.06.012>.