

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ KIỂM SOÁT TIẾN TRIỂN CẬN THỊ CỦA THUỐC NHỎ MẮT ATROPINE 0,05%

Trần Đình Minh Huy¹, Hoàng Quang Bình²,
Ngô Thị Thanh Tú², Nguyễn Lê Hoàng Nguyên¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Dự đoán đến năm 2050 có đến khoảng 50% dân số toàn cầu mắc cận thị. Đã có rất nhiều nghiên cứu nhằm mục đích kiểm soát tiến triển của cận thị. Atropine hiện nay là được phẩm duy nhất cho thấy có hiệu quả vượt trội trong kiểm soát tiến triển cận thị. Trong đó, việc ứng dụng Atropine nồng độ thấp ($< 0,1\%$) là xu hướng điều trị kiểm soát tiến triển cận thị ngày nay trên toàn thế giới.

Mục tiêu: Đánh giá sự thay đổi chiều dài trục nhãn cầu (AL) và độ khúc xạ cầu tương đương (SE) ở nhóm sử dụng Atropine 0,05% so với nhóm sử dụng Natri Clorid 0,9%.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên, mù đơn có nhóm đối chứng trên 106 mắt cận thị (53 đối tượng) từ 7 đến 12 tuổi tại Bệnh viện Mắt – Răng Hàm Mặt Cần Thơ từ tháng 01 đến 10 năm 2023.

Kết quả: Trung bình thay đổi AL là $0,07 \pm 0,11\text{mm}$; SE là $0,02 \pm 0,23\text{D}$ ở nhóm Atropine 0,05% so với $0,15 \pm 0,17\text{mm}$ ($p = 0,01$) và $0,22 \pm 0,32\text{D}$ ($p < 0,001$) tương ứng ở nhóm sử dụng Natriclorua 0,9%; Atropine 0,05% kiểm soát tiến

triển cận thị hiệu quả 75,0% trên chỉ số AL và 76,8% trên chỉ số SE so với nhóm đối chứng.

Kết luận: Thuốc nhỏ mắt Atropine 0,05% có hiệu quả kiểm soát tiến triển cận thị cả trên hai chỉ số SE và AL.

Từ khóa: Atropine nồng độ thấp, kiểm soát cận thị.

SUMMARY

EVALUATE THE TREATMENT EFFICACY OF 0.05% ATROPINE EYE DROPS IN CONTROLLING THE MYOPIA PROGRESSION

Background: It is predicted that approximately half of the world population will be myopic by 2050. Numerous publications aimed to prevent the incidence and control the progression of myopia. Atropine remains the only pharmaceutical strategy to-date with proven efficacy for myopia control treatment. Currently, low concentration Atropine ($< 0,1\%$) is widely adopted in many countries worldwide.

Purpose: To evaluate changes in axial length (AL) and spherical equivalent (SE) in subjects using Atropine 0.05% eye drops compared to those using 0.9% Sodium Chloride eye drops.

Participants and Methods: Single - blinded, randomized, placebo-controlled trial involving 106 eyes (53 children) aged 7 to 12 years who were diagnosed myopia at Can Tho Eye – Odontology Hospital in 01/2023 – 10/2023.

Results: The mean change in AL was increased $0.07 \pm 0.11\text{mm}$; SE was increased 0.02

¹Bộ môn Mắt – Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Mắt – Răng Hàm Mặt Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Trần Đình Minh Huy

Email: minhhuu.trandinh@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 15/4/2024

Ngày phản biện khoa học: 5/5/2024

Ngày duyệt bài: 19/5/2024

$\pm 0.23D$ in the Atropine group compared to $0.15 \pm 0.17mm$ ($p=0.01$) và $0.22 \pm 0.32D$ ($p<0.001$) in the placebo group, respectively. 0.05% Atropine effectively controlled myopia progression by 75.0% on the AL and 76.8% on the SE compared to the control group.

Conclusions: 0.05% Atropine effectively controlled myopia progression on AL and SE.

Keywords: low concentration atropine, myopia control.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cận thị đang là vấn đề sức khỏe quan trọng cấp bách trên toàn cầu do số lượng người mắc mới cận thị tăng nhanh chóng trong vài thập niên gần đây. Dự đoán đến năm 2050 có đến khoảng 50% dân số toàn cầu mắc cận thị [1]. Trước tình hình này, đã có rất nhiều nghiên cứu nhằm mục đích hạn chế tỷ lệ mắc mới và kiểm soát tiến triển của cận thị. Các phương pháp can thiệp hiện nay được các nhà nghiên cứu quan tâm trong kiểm soát cận thị đó là can thiệp quang học, liệu pháp ánh sáng và can thiệp bằng dược phẩm [2-4]. Atropine nhỏ mắt hiện nay là được phẩm duy nhất cho thấy có hiệu quả vượt trội, dễ tiếp cận và triển vọng nhất trong phương pháp can thiệp bằng dược phẩm [5, 6].

Atropine là chất cạnh tranh gắn kết với Acetylcholine tại thụ thể Muscarinic của hệ thống Cholinergic có hồi phục và không chọn lọc [7]. Hiệu quả điều trị của Atropine trong kiểm soát tiến triển cận thị đã được chứng minh phụ thuộc vào nồng độ của thuốc [8, 9]. Atropine nhỏ mắt nồng độ cao ($\geq 0.5\%$) có hiệu quả điều trị $> 98\%$ trong năm thứ nhất và $> 94\%$ trong thời gian 2 năm trên độ khúc xạ và sự dài dãn trục nhãn cầu [2]. Tuy nhiên tác dụng phụ trên biên độ điều tiết và thay đổi kích thước đồng tử làm ảnh

hưởng đến khả năng tuân thủ điều trị ở trẻ cận thị [6]. Atropine nồng độ thấp ($< 0.1\%$) được chứng minh có lợi ích nhất về hiệu quả điều trị cũng như an toàn trong sử dụng thuốc [6, 8]. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu đánh giá hiệu quả của Atropine 0,05% trong kiểm soát tiến triển của độ khúc xạ và chiều dài trục nhãn cầu ở trẻ cận thị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các em từ 7 đến 12 tuổi đến khám tại bệnh viện Mắt - Răng hàm Mặt Cần Thơ, được xác định có cận thị.

➤ Tiêu chuẩn chọn vào

Các em từ 7 đến 12 tuổi, cận thị $\geq -1,00D$ không hoặc có kèm loạn thị $\leq -2,50D$ ở cả hai mắt.

➤ Tiêu chuẩn loại trừ

- Trẻ có các bệnh lý ở mắt ngoài tật khúc xạ (như sẹo đục giác mạc, đục thể thủy tinh, lác, nhược thị, bệnh lý màng bồ đào, dịch kính, võng mạc, thị thần kinh, rung giật nhãn cầu).

- Trẻ không hợp tác trong thăm khám.

- Trẻ không được theo dõi đến 6 tháng.

- Trẻ có tiền sử hoặc dị ứng với Atropine, Cyclopentolate, Natri Clorid.

- Trẻ đã từng được can thiệp điều trị cận thị bằng phương pháp khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

• Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên, mù đơn có nhóm đối chứng dùng giả dược NaCl 0,9%, đánh giá hiệu quả của thuốc nhỏ mắt Atropine 0.05% trong kiểm soát tiến triển cận thị.

• Cỡ mẫu

Ước lượng cỡ mẫu: công thức tính cỡ mẫu cho một nghiên cứu so sánh hai tỷ lệ:

$$n_1 = n_2 \geq \frac{[Z_{1-\alpha/2}\sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta}\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_2 - p_1)^2}$$

- n_1, n_2 : số lượng mắt nghiên cứu trong mỗi nhóm.

- Gọi tỷ lệ cận thị không tiến triển sau can thiệp của 2 nhóm được sử dụng thuốc nhỏ mắt Atropine 0,05% và dung dịch nhỏ mắt Natri Clorid 0,9% lần lượt là p_1 và p_2 .

- $p = (p_1 + p_2) / 2$

- $Z_{\alpha/2}$ là hằng số cho sai sót loại I, chọn $\alpha = 0,05$, mức tin cậy 95%. Giá trị $Z_{\alpha/2}$ là 1,96.

- Z_β là hằng số cho sai sót loại II, chọn $\beta = 0,1$ với lực mẫu 90%. Giá trị Z_β là 1,28.

- p_1 : tỷ lệ cận thị không tiến triển sau can thiệp của nhóm được điều trị bằng thuốc nhỏ mắt Atropine 0,05%, theo kết quả nghiên cứu LAMP 69,6% [10].

- p_2 : tỷ lệ cận thị không tiến triển sau can thiệp của nhóm sử dụng giả dược, theo kết quả nghiên cứu LAMP 24,2% [10].

Thay vào công thức, tính được cỡ mẫu cho mỗi nhóm $n=24$ mắt.

Ước tính khả năng mất mẫu khoảng 10%, số lượng mắt nghiên cứu cần cho mỗi nhóm tối thiểu là $n = 27$.

• **Thuốc sử dụng trong nghiên cứu**

- Thuốc nhỏ mắt Atropine 0,05%: Myatro XL (Atropine Sulfate 0.05%) với số công bố 220000696/PCBB-HN của Sở Y tế Hà Nội; Nhà sản xuất Entod Pharmaceuticals Ltd - Ấn Độ.

- Dung dịch Natri Clorid 0,9%: Efticol. Công ty cổ phần dược phẩm 3/2 sản xuất.

- Dung dịch nhỏ mắt liệt điều tiết Cyclopentolate Hydrochloride 1% (Cyclofez). Nhà sản xuất Entod Pharmaceuticals Ltd-Ấn Độ.

• **Phương tiện nghiên cứu**

Máy đo khúc xạ tự động, máy quang sinh trắc Anterion (Heidelberg Inc., Đức), sinh hiển vi khám mắt, bảng thị lực Snellen.

• **Các bước tiến hành nghiên cứu:**

Sau khi trả đáp ứng tiêu chí chọn mẫu, các em và cha/mẹ hay người đại diện hợp pháp của các em được tư vấn về nội dung và mục đích nghiên cứu. Các em được phân ngẫu nhiên vào 2 nhóm theo tỷ lệ 1:1. Nhóm nghiên cứu bắt đầu khám mắt cho các em: đo thị lực không kính $\rightarrow$ đo thị lực chỉnh kính tốt nhất $\rightarrow$ đo thị lực gần $\rightarrow$ đo biên độ điều tiết $\rightarrow$ đo nhãn áp $\rightarrow$ đo chiều dài trục nhãn cầu, kích thước đồng tử, độ cong giác mạc $\rightarrow$ nhỏ thuốc liệt điều tiết $\rightarrow$ đo khúc xạ khách quan bằng máy đo khúc xạ tự động $\rightarrow$ phát thuốc và hẹn lần khám tiếp theo.

Thời gian nghiên cứu từ tháng 01 đến 10 năm 2023.

Tất cả các biến số được ghi nhận ở cả hai mắt vào các lần khám: ban đầu, 2 tuần, 3 tháng, 6 tháng. Sự thay đổi SE và AL tại các thời điểm khám sau can thiệp được so sánh với ban đầu và so sánh giữa hai nhóm.

Kiểm soát tiến triển cận thị được đánh giá là có hiệu quả khi trung bình thay đổi độ khúc xạ ở mức $< 0,25D/6$ tháng và chiều dài trục nhãn cầu thay đổi $< 0,12$ mm/6 tháng [10].

Phân tích và xử lý số liệu

Nhập số liệu và xử lý số liệu bằng phần mềm Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmon, WA, USA) và SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu trong thời điểm ban đầu

Có 106 mắt được chọn vào nghiên cứu. Trong đó 56 mắt ở nhóm sử dụng Atropine 0,05% và 50 mắt ở nhóm Natri Clorid 0,9%.

Bảng 3.1. Đặc điểm hai nhóm nghiên cứu thời điểm ban đầu

Biến số	Chung	Atropine 0,05% (n=56)	Natri Clorid 0,9% (n=50)	Giá trị p
Tuổi (TB ± DLC)	9,74 ± 1,3	9,86 ± 1,4	9,6 ± 1,2	0,39
Giới (nam, %)	45,3	42,9	48,0	0,6
Cha mẹ cận thị (có, %)	32,4	46,4	32,0	0,15
Thời gian nhìn gần (TB ± DLC)	2,26 ± 0,9	2,29 ± 0,9	2,34 ± 1,1	0,12
Thời gian ngoài trời (TB ± DLC)	2,17 ± 0,8	2,21 ± 0,81	2,12 ± 0,81	0,55
Độ khúc xạ (TB ± DLC)	-3,34 ± 1,21	- 3,42 ± 1,09	- 3,25 ± 1,35	0,35
Chiều dài trục nhãn cầu (TB ± DLC)	24,75 ± 1,00	24,77 ± 1,10	24,74 ± 0,89	0,86

Nhận xét: Các đặc điểm như tuổi, giới tính, độ khúc xạ, chiều dài trục nhãn cầu, các yếu tố nguy cơ liên quan cận thị cho thấy có sự đồng nhất giữa hai nhóm nghiên cứu tại thời điểm ban đầu.

3.2. Thay đổi các chỉ số khúc xạ và sinh trắc nhãn cầu trong 6 tháng

Bảng 3.2. So sánh trung bình thay đổi SE và AL giữa hai nhóm trong 6 tháng

Biến số	Atropine 0,05% TB ± DLC	Natriclorid 0,9% TB ± DLC	Giá trị p
SE (Diop)			
2 tuần	-0,03 ± 0,23	0,08 ± 0,28	0,02
3 tháng	-0,151 ± 0,27	0,151 ± 0,33	<0,001
6 tháng	0,02 ± 0,23	0,22 ± 0,32	<0,001
AL (mm)			
2 tuần	0,01 ± 0,09	0,02 ± 0,10	<0,001
3 tháng	0,025 ± 0,09	0,08 ± 0,10	0,002
6 tháng	0,07 ± 0,11	0,15 ± 0,17	0,01

Nhận xét: Nhóm sử dụng dung dịch nhỏ mắt Atropine 0,05% có tiến triển tăng độ khúc xạ là $0,02 \pm 0,23D$ và chiều dài trục nhãn cầu $0,07 \pm 0,11mm$ so với $0,22 \pm 0,32D$ ($p < 0,001$) và $0,15 \pm 0,17mm$ ($p = 0,01$) tương ứng ở nhóm sử dụng Natri Clorid 0,9%.

3.3. Hiệu quả kiểm soát tiến triển cận thị của Atropine 0.05%

Bảng 3.3. So sánh tỷ lệ tiến triển của SE, AL giữa hai nhóm trong 6 tháng

Tiến triển cận thị	Atropine 0,05%		Natri Clorid 0,9%	
	N	Tỷ lệ (%)	N	Tỷ lệ (%)
Độ khúc xạ (SE)				
Chậm (<0,25D)	43	76,8	24	48,0
Trung bình (0,25 - <0,5D)	13	23,2	20	40,0
Nhanh ($\geq 0,5D$)	0	0	06	12,0
Chiều dài trục nhãn cầu (AL)				
Chậm (<0,12mm)	42	75,0	30	60,0
Trung bình (0,12 - <0,25mm)	13	23,2	07	14,0
Nhanh ($\geq 0,25mm$)	01	1,8	13	26,0
Cộng	56	100,0	50	100,0

Nhận xét: Tỷ lệ tiến triển chậm đối với chỉ số SE ở nhóm sử dụng Atropine 0,05 % là 76,8% (kTC 95%: từ 64,2 đến 85,9) so với 48,0% ở nhóm sử dụng Natri Clorid 0,9% ($p=0.001$). Đối với chỉ số AL, tỷ lệ cận thị tiến triển chậm là 75,0% (KTC 95% từ 62,3 đến 84,5) ở nhóm sử dụng Atropine 0,05% khác biệt có ý nghĩa so với 60,0% ở nhóm sử dụng Natri Clorid 0,9% ($p=0,001$).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu LAMP giai đoạn 1 của Jason C. Yam (2019), hiệu quả của Atropine 0,05% đối với việc làm chậm tiến triển cận thị trên yếu tố độ khúc xạ là $0,27 \pm 0,61D$ so với $0,81 \pm 0,53D$ giữa nhóm sử dụng Atropine 0,05% và sử dụng giả dược ($p<0,001$) sau 1 năm và Atropine 0,05% làm giảm tiến triển cận thị 67% trong tiến triển trung bình độ khúc xạ. Tỷ lệ cận thị tiến triển $< 0,50D/năm$ ở nhóm can thiệp Atropine 0,05% là 69,6% so với chỉ có 24,2% ở nhóm đối chứng. Xét kết quả lần khám ở thời điểm 4 tháng trung bình thay đổi độ khúc xạ $0,03 \pm 0,40D$ và 8 tháng $0,14 \pm 0,51D$ của nhóm sử dụng Atropine 0,05% [10]. Tỷ lệ hiệu quả kiểm soát tiến triển cận thị đối với yếu tố độ khúc xạ trong nghiên cứu của chúng tôi là 76,8% (KTC 95% từ 64,2 đến 85,9%) tương đồng với nghiên cứu LAMP giai đoạn 1 của Jason C. Yam [10].

Kết quả của chúng tôi, nhóm sử dụng Atropine 0,05% không có trường hợp nào tiến triển nhanh so với 12,0% tỷ lệ này ở nhóm sử dụng Natri Clorid 0,9%. Tỷ lệ cận thị tiến triển nhanh trong nghiên cứu của

chúng tôi thấp hơn rõ rệt so với nghiên cứu của Jason C. Yam có 15,2% của nhóm sử dụng Atropine 0,05% so với 37,1% của nhóm đối chứng. Sự khác biệt có thể tác giả Jason C. Yam phân loại đánh giá căn cứ vào trung bình thay đổi khúc xạ tích lũy được tính theo thời gian, trong khi thời gian theo dõi của chúng tôi khá ngắn [10].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tại thời điểm 6 tháng, tăng AL $0,07 \pm 0,11mm$ (KTC 95% từ 0,038 đến 0,095 mm) tương đồng với kết quả 4 tháng và thấp hơn kết quả 8 tháng trong nghiên cứu của Jason C. Yam [10]. Tỷ lệ tiến triển chậm ở chiều dài trục nhãn cầu trong nghiên cứu của chúng tôi lúc 6 tháng là 53,3% (kTC 95% từ 40,2% đến 66,4%), tương tự với kết quả của Jason C. Yam [10].

V. KẾT LUẬN

Dung dịch nhỏ mắt Atropine 0,05% có hiệu quả trong kiểm soát tiến triển cận thị, làm chậm gia tăng chiều dài trục nhãn cầu và độ khúc xạ có ý nghĩa trong thời gian can thiệp 6 tháng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Holden, B.A., et al., Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*, 2016. 123(5): p. 1036-42.
2. Lawrenson, J.G., et al., Interventions for myopia control in children: a living systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023. 2(2): p. CD014758.

3. **Zhang, P. and H. Zhu**, Light Signaling and Myopia Development: A Review. *Ophthalmol Ther*, 2022. 11(3): p. 939-957.
4. **Sankaridurg, P., et al.**, Spectacle Lenses With Highly Aspherical Lenslets for Slowing Myopia: A Randomized, Double-Blind, Cross-Over Clinical Trial: Parts of these data were presented as a poster at the Annual Research in Vision and Ophthalmology meeting, 2022. *American journal of ophthalmology*, 2023. 247: p. 18-24.
5. **Sankaridurg, P., et al.**, IMI 2023 Digest. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023. 64(6): p. 7.
6. **Ha, A., et al.**, Efficacy and Safety of 8 Atropine Concentrations for Myopia Control in Children: A Network Meta-Analysis. *Ophthalmology*, 2022. 129(3): p. 322-333.
7. **Kaiti, R., R. Shyangbo, and I.P. Sharma**, Role of Atropine in the control of Myopia Progression- A Review. *Beyoglu Eye J*, 2022. 7(3): p. 157-166.
8. **Yam, J.C., et al.**, Three-Year Clinical Trial of Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: Continued Versus Washout: Phase 3 Report. *Ophthalmology*, 2022. 129(3): p. 308-321.
9. **Chia, A., et al.**, Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% doses (Atropine for the Treatment of Myopia 2). *Ophthalmology*, 2012. 119(2): p. 347-54.
10. **Yam, J.C., et al.**, Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% Atropine Eye Drops in Myopia Control. *Ophthalmology*, 2019. 126(1): p. 113-124.