

THÔNG TIN THUỐC THÁNG 03/2025	
Nội dung thông tin	Điểm tin số
Tác động của các chất bảo quản trong thuốc nhỏ mắt lên bề mặt nhãn cầu	1

ĐIỂM TIN SỐ 1

TÁC ĐỘNG CỦA CÁC CHẤT BẢO QUẢN TRONG THUỐC NHỎ MẮT LÊN BỀ MẶT NHÃN CẦU

Việc sử dụng chất bảo quản trong thuốc nhỏ mắt từng được xem là một bước tiến quan trọng, tuy nhiên những tác dụng phụ của chúng đối với bề mặt nhãn cầu đã khiến mức độ phổ biến dần suy giảm. Rối loạn phim nước mắt, sung huyết kết mạc, viêm giác mạc chấm và bệnh lý giác mạc do độc tính đã được ghi nhận và phân tích dưới góc độ cơ chế bệnh lý liên quan đến vai trò của chất bảo quản trong các chế phẩm nhỏ mắt. Bài viết này tổng quan về những chất bảo quản thường gặp nhất và các giải pháp thay thế hiện có nhằm duy trì tính vô khuẩn của thuốc nhỏ mắt.

GIỚI THIỆU

Thuốc nhỏ mắt chứa chất bảo quản, giúp kéo dài thời gian sử dụng nhưng đồng thời cũng tiềm ẩn nguy cơ đối với bề mặt nhãn cầu.

Sau năm 1960, sau khi xuất hiện một số ca nhiễm trùng mắt nghiêm trọng do sử dụng thuốc nhỏ mắt đa liều, việc sử dụng một số chất bảo quản đã trở thành yêu cầu bắt buộc.

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra tình trạng nhiễm bản của thuốc nhỏ mắt đa liều. Các nguồn lây nhiễm chủ yếu là không khí xung quanh hoặc do người dùng tiếp xúc với đầu ống nhỏ thuốc qua tay, mí mắt hoặc lông mi trong quá trình nhỏ thuốc. Theo Rahman, tỷ lệ nhiễm bản của các lọ thuốc là 8,4%.

Các tác nhân vi sinh phổ biến nhất được xác định là *Staphylococcus aureus* koagulase âm tính và *Pseudomonas*.

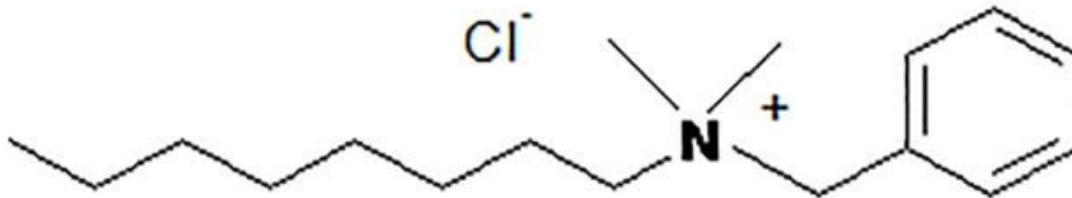
Kishnanet và cộng sự mô tả năm ca nhiễm trùng nghiêm trọng do *Pseudomonas aeruginosa* xảy ra thứ phát sau khi sử dụng thuốc nhỏ mắt.

Theo thời gian, nhiều chất bảo quản khác nhau đã được sử dụng, nhưng mỗi loại đều có những hạn chế riêng, thể hiện rõ rệt qua tổn thương trên bề mặt nhãn cầu.

Một nhóm chất bảo quản đầu tiên được sử dụng là nhóm hợp chất amoni bậc bốn, điển hình là benzalkonium chloride (BAK).

Benzalkonium chloride là một hợp chất amoni bậc bốn, được sử dụng với nồng độ dao động từ 0,005% đến 0,2%.

Đây là một hỗn hợp của alkyl benzyl dimethyl ammonium chloride và các chuỗi alkyl có độ dài từ C₈H₁₇ đến C₁₈H₃₇, có cấu trúc như sau (Hình 1)



Hình 1: Cấu trúc hoá học của Benzalkonium chloride

Chất bảo quản này có tác dụng diệt khuẩn và diệt nấm rất hiệu quả, đạt được nhờ vào sự phá vỡ màng ngoài của vi sinh vật, thông qua việc làm giảm sức căng bề mặt; từ đó, quá trình tổng hợp DNA bị ảnh hưởng ở nhiệt độ 37 độ C .

Benzalkonium chloride (BAK) đã được sử dụng lâu dài trong nhiều thành phần thuốc nhỏ mắt. Nó cũng là một chất hoạt động bề mặt cation, với tác dụng làm tăng khả năng thẩm thấu qua giác mạc của các chất dược lý bằng cách mở rộng khoảng cách giữa các tế bào biểu mô. Đặc tính này của BAK có thể gây hòa tan lớp bảo vệ lipophilic, dẫn đến sự mất ổn định hoặc vỡ của phim nước mắt. Vì lý do này, benzalkonium chloride không được sử dụng kết hợp với các thuốc gây tê tại chỗ .

Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra các tác dụng phụ của BAK và ảnh hưởng của chất bảo quản này đối với bề mặt nhãn cầu. Độc tính của BAK phụ thuộc vào lượng thuốc sử dụng hàng ngày, thời gian điều trị và nồng độ của nó trong dung dịch được sử dụng. Mỗi lần nhỏ thuốc chứa benzalkonium chloride, tác dụng chất tẩy rửa của nó làm gián đoạn lớp lipid của phim nước mắt. Lớp này không thể tái tạo và không còn khả năng bảo vệ lớp nước của phim nước mắt, dẫn đến sự bay hơi dễ dàng. Trong điều kiện này, giác mạc bị lộ ra và hiện tượng khô mắt xảy ra. Ngoài ra, benzalkonium chloride có độc tính tế bào đối với các tế bào hình chén, làm giảm lượng mucin, thêm một lý do nữa để gây gián đoạn phim nước mắt.

Pissella và cộng sự đã chứng minh rằng sử dụng thuốc nhỏ mắt không chứa chất bảo quản được dung nạp tốt hơn rất nhiều ở cấp độ tế bào kết mạc. Trong nghiên cứu của ông thực hiện trong một năm điều trị bệnh glaucoma góc mở, nhóm sử dụng timolol

có chất bảo quản và nhóm timolol không có chất bảo quản, đã nhận thấy rằng các chỉ số viêm kết mạc (kháng nguyên màng HLA_D và ICAM-1) cao hơn nhiều ở nhóm sử dụng thuốc nhỏ mắt chứa chất bảo quản (BAK).

Albietz và cộng sự cho thấy sự giảm đáng kể các tế bào nhầy kết mạc. Mức độ viêm của biểu mô kết mạc cao hơn ở bệnh nhân điều trị bằng thuốc nhỏ mắt có chất bảo quản so với bệnh nhân sử dụng thuốc nhỏ mắt không có chất bảo quản.

Chất bảo quản trong thuốc nhỏ mắt (BAK) thường gây viêm kết mạc dưới lâm sàng đặc trưng bởi sự xâm nhập của tế bào viêm, tăng sinh biểu mô và mất tế bào nhầy .

Benzalkonium chloride từ thuốc nhỏ mắt bị cáo buộc là nguyên nhân gây thay đổi phim nước mắt. Campagna và cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu trong đó thời gian vỡ phim nước mắt (BUT) giảm xuống còn 7,9 giây khi sử dụng BAK. Việc thay thế thuốc nhỏ mắt có chất bảo quản bằng thuốc không có chất bảo quản giúp cải thiện chức năng nước mắt một cách rõ rệt bằng cách tăng số lượng tế bào nhầy và khôi phục thời gian vỡ phim nước mắt.

Avisar và cộng sự đã phân tích tác động của việc nhỏ nước mắt nhân tạo không có chất bảo quản và đi đến kết luận rằng chúng có thể phục hồi phim trước giác mạc, đồng thời đưa thời gian vỡ phim nước mắt lên giá trị từ 25 đến 27 giây, trong khi đối với nước mắt nhân tạo chứa BAK, thời gian vỡ phim nước mắt có thể giảm xuống dưới 15 giây.

Độc tính của BAK thể hiện qua hiện tượng apoptosis (sản sinh gốc tự do) và/hoặc hoại tử tế bào, tùy thuộc vào nồng độ .

Đã có quan sát về sự giảm mật độ tế bào biểu mô kết mạc và giác mạc cũng như sự thay đổi hình thái của chúng (biến đổi biểu mô) .

Tác dụng chất tẩy rửa được thể hiện qua sự mất đi của chùm vi nhung mao của biểu mô [17]. Khoảng cách ngoài tế bào mở rộng và biểu mô trở nên rối loạn. Sự thay đổi lớp lipid của phim nước mắt làm tình trạng khô mắt trở nên trầm trọng hơn .

Các tác dụng phụ của BAK là các hiện tượng viêm, thường là dưới lâm sàng, với các phản ứng quá mẫn ngay lập tức hoặc muộn. Các triệu chứng mắt phổ biến nhất được quan sát là, theo Pissela , cảm giác khó chịu sau khi nhỏ thuốc, cảm giác dị vật, cảm giác rát, khô mắt, chảy nước mắt, ngứa mí mắt, và các dấu hiệu tổn thương bề mặt nhãn cầu như đỏ mắt, nang kết mạc, viêm giác mạc chấm nông, viêm mí mắt trước, meibomite, eczema mí mắt.

Độc tính tế bào của benzalkonium chloride có thể là trực tiếp hoặc gián tiếp. Độc tính trực tiếp phụ thuộc vào liều lượng và đã được mô tả ở trên. Độc tính gián tiếp, liên quan đến sự thay đổi hệ vi sinh kết mạc và mi mắt, ít xuất hiện hơn so với các thành phần hoạt chất của thuốc nhỏ mắt (kháng sinh, thuốc kháng virus) so với chất bảo quản tự thân.

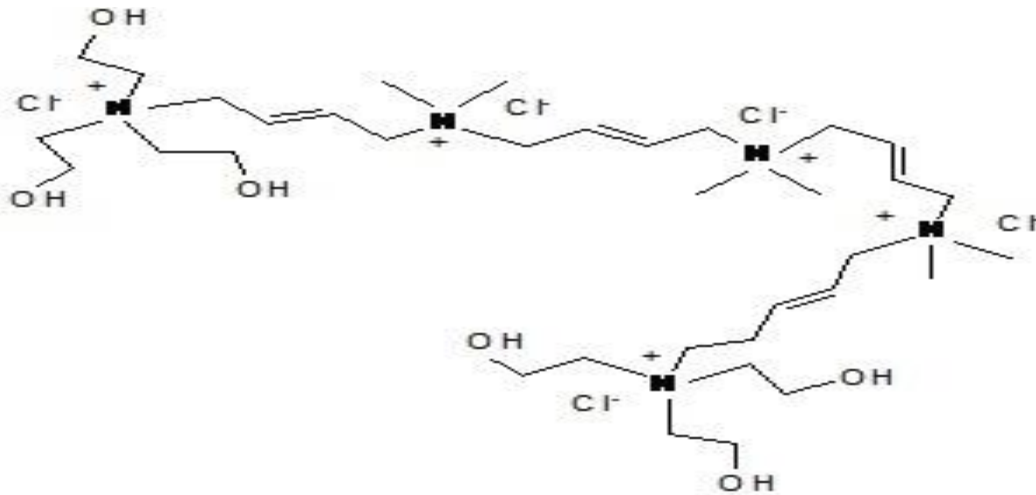
Các phản ứng miễn dịch liên quan đến BAK thường là loại phản ứng muộn (phản ứng quá mẫn loại IV) hơn là loại phản ứng ngay lập tức (phản ứng quá mẫn loại I). Dị nguyên được hình thành khi hapten có trọng lượng phân tử cao 1000 dalton trong thuốc nhỏ mắt liên kết với phân tử protein của đối tượng. Do đó, người ta cho rằng tất cả các thành phần trong thuốc nhỏ mắt có trọng lượng phân tử thấp hơn mức này . Các biểu hiện dị ứng phổ biến là eczema và viêm mi mắt.

Polyquad là một chất bảo quản được chiết xuất từ benzalkonium chloride thuộc nhóm amoni bậc bốn. Nó được sử dụng lần đầu tiên trong các dung dịch bảo quản kính tiếp xúc. Ngày nay, nó có mặt trong nhiều thuốc nhỏ mắt như nước mắt nhân tạo và thuốc điều trị glaucoma. Polyquad được cho là ít độc hại hơn đối với bề mặt giác mạc-kết mạc .

Tuy nhiên, Rosenthal và cộng sự nhận thấy rằng polyquad làm giảm số lượng tế bào hình chén và ảnh hưởng đến sản xuất chuỗi nước mắt .

Polyquad là một hợp chất có trọng lượng phân tử cao, rất hiệu quả trong việc ngăn ngừa sự phát triển của vi sinh vật, đặc biệt là nấm, và dường như được bệnh nhân dung nạp tốt hơn .

Với phân tử lớn (Hình 2), nó không bị hấp thụ vào các kính tiếp xúc hydrogel, vì vậy các phản ứng độc hại và dị ứng rất hiếm xảy ra .



Hình 2: cấu trúc hoá học của Polyquad

Hiện nay, Polyquad ngày càng được sử dụng như một chất bảo quản trong các dung dịch nhãn khoa dùng trong điều trị bệnh glaucoma. Mặc dù là một dẫn xuất của BAK, Polyquad có những đặc tính khác biệt so với các chất bảo quản khác. Các tế bào vi khuẩn hút Polyquad, nhưng tế bào biểu mô giác mạc của con người có xu hướng đào thải hợp chất này.

Tuy nhiên, những phát hiện gần đây cho thấy Polyquad có tác động tiêu cực đến tính toàn vẹn của màng tế bào và gây độc tế bào trên bề mặt nhãn cầu. Nhược điểm chính liên quan đến chất bảo quản này là xu hướng làm giảm mật độ tế bào hình chén kết mạc, từ đó làm giảm sản xuất nước mắt trong chuỗi phim nước mắt. Mặc dù Polyquad được chứng minh ít độc hại hơn nhiều đối với bề mặt giác mạc-kết mạc so với BAK, nhưng nó đã được chỉ ra là gây tổn thương biểu mô giác mạc nông.

Những chất bảo quản này khi được sử dụng trong các sản phẩm nhãn khoa có thể được mắt dung nạp tốt khi chúng có nồng độ bình thường và liều lượng nhỏ. Tolerancy của mắt với chất bảo quản có thể bị thay đổi bởi nồng độ chất bảo quản, tần suất nhỏ mắt, sự kết hợp các chất bảo quản, độ tinh khiết hóa học của chúng, thời gian điều trị, tình trạng giác mạc, việc đeo kính áp tròng và việc sử dụng polymer trong việc pha chế các chế phẩm nhãn khoa.

Tác động của chất bảo quản từ thuốc nhỏ mắt lên giác mạc thể hiện trực tiếp qua những thay đổi giải phẫu và sinh lý của biểu mô giác mạc, ảnh hưởng đến các đặc

tính quang học của chức năng rào cản biểu mô, và gián tiếp qua việc thay đổi phim nước mắt, dẫn đến rối loạn bôi trơn của mắt.

GIẢI PHÁP THAY THẾ

Do những tác dụng phụ của chất bảo quản đối với người dùng mắc bệnh mãn tính, ngành dược phẩm hiện nay đang hướng tới việc sản xuất các lọ đơn liều hoặc các chất bảo quản ít độc hơn.

Một sự thay thế thú vị cho lọ đơn liều là các thiết bị đa liều được trang bị một bộ lọc đặc biệt. Dù thiết bị chứa dung dịch nhãn khoa vô trùng không có chất bảo quản, được bảo vệ khỏi sự nhiễm khuẩn qua bộ lọc có lỗ 0.2 microns, hoặc chứa chất bảo quản (ví dụ, BAK), chất bảo quản này sẽ bị giữ lại bởi một bộ rây (nhựa hấp thụ) trong quá trình nhỏ mắt. Trong cả hai trường hợp, thuốc nhỏ mắt được đưa vào mắt là không có chất bảo quản .

Hệ thống ABAK được trang bị một hệ thống lõi đi một chiều qua màng kháng khuẩn với độ xốp lên đến 0.2 μm để ngăn ngừa sự nhiễm khuẩn từ bên ngoài. Thêm vào đó, thuốc nhỏ có thể được sử dụng trong vòng tám tuần kể từ khi mở nắp lọ và có thể được loại bỏ từng giọt một, với kích thước giọt giống nhau bất kể áp lực của bệnh nhân lên lọ. Hệ thống ABAK đã được sử dụng thành công trong việc sản xuất nước mắt nhân tạo và một số thành phần điều trị glaucoma

Nguồn: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27373107/>