

# Wielofunkcyjne krople nawilżające w postaci mikroemulsji przeznaczonych do stosowania w umiarkowanym oraz ciężkim ZSO, opracowane w oparciu o etiologię choroby: randomizowane, poczwórnienie zaślepione badanie kliniczne z grupą kontrolną leczoną aktywnie. Komentarz

*Comment to: Disease aetiology-based design of multifunctional microemulsion eye drops for moderate or severe dry eye: a randomized, quadruple-masked and active-controlled clinical trial*

**Anna Nowińska**

Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała



## NAJWAŻNIEJSZE

Mikroemulsja sachy inchi cechuje się wysoką skutecznością i bezpieczeństwem, wpływając istotnie na poprawę stabilności filmu łzowego, zmniejszenie hiperosmolarności oraz uszkodzenia strukturalnego i stanu zapalnego powierzchni oka.

## HIGHLIGHTS

Sacha inchi microemulsion (SIME) proved safe and efficacious in improving the stability of the tear film, reducing hyperosmolarity, structural damage and inflammation of the ocular surface.

## STRESZCZENIE

Sacha inchi (*Plukenetia volubilis*) to roślina oleista pochodząca z tropikalnych lasów deszczowych w Ameryce Południowej. Nasiona rośliny stanowią potencjalne źródło makro- i mikroelementów, kwasu  $\alpha$ -linolenowego i fitochemikaliów.

Jednośrodkowe, prospektywne, zaślepione badanie kliniczne zostało opracowane w celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa wieloskładnikowej mikroemulsji sachy inchi (SIME) w leczeniu pacjentów z zespołem suchego oka. Autorzy jednoznacznie wykazali bezpieczeństwo wyrobu medycznego oraz wysoką skuteczność mikroemulsji SIME w odtworzeniu fizjologicznej funkcji ochronnej filmu łzowego i przywracaniu homeostazy powierzchni oka.

**Słowa kluczowe:** sachy inchi (*Plukenetia volubilis*), wieloskładnikowa mikroemulsja sachy inchi (SIME), zespół suchego oka

## ABSTRACT

Sacha inchi (*Plukenetia volubilis*) is an oil plant native to tropical rainforests in South America. The seeds of the plant are a potential source of macro- and microelements,  $\alpha$ -linolenic acid and phytochemicals.

A single-centre, prospective, masked clinical study was designed to investigate the efficacy and safety of multi-ingredient sachy inchi microemulsion (SIME) eye drops in the treatment of patients with dry disease.

Sacha inchi microemulsion (SIME) proved safe and efficacious in re-establishing the physiological protective tear film function and restoring the homeostasis of the ocular surface.

**Key words:** sachy inchi (*Plukenetia volubilis*), multi-ingredient sachy inchi microemulsion (SIME), dry eye disease

## WSTĘP

Powierzchnia oka, na którą składają się film łzowy, rogówka, spojówka, powieki wraz z gruczołami, stanowi naturalną barierę ochronną przed szkodliwymi czynnikami środowiska zewnętrznego. Stan powierzchni oka zależy od utrzymania swoistej homeostazy, a więc zachowania równowagi pomiędzy czynnikami zewnętrznymi a czynnikami ochronnymi odpowiedzialnymi za zachowanie nienaruszonej powierzchni oka. Czynniki zewnętrzne działające w sposób ciągły, takie jak: zmiana temperatury, zmniejszenie wilgotności, wiatr, zanieczyszczenie powietrza, nie wpływają natychmiast na stan powierzchni oka, jednakże ich powtarzające się i długotrwałe działanie może mieć negatywne skutki i przyczynić się do wystąpienia zespołu suchego oka.

Zespół suchego oka (ZSO) zgodnie z aktualną definicją jest opisywany jako wieloczynnikowa choroba powierzchni oka charakteryzująca się utratą homeostazy filmu łzowego z towarzyszącymi objawami ocznymi, w jej etiologii istotną rolę odgrywają takie czynniki, jak: niestabilność i hiperosmolarność filmu łzowego, stan zapalny i uszkodzenie struktur powierzchni oka oraz nieprawidłowości neurosensoryczne [1]. Warto zaznaczyć, że obecnie ZSO jest traktowany jako złożona jednostka chorobowa, której nie można opisać na podstawie jednego procesu czy objawu przedmiotowego lub podmiotowego. Po raz pierwszy fakt ten został podkreślony w 2007 r. przez grono eksperckie Tear Film and Ocular Surface Society (TFOS) [2]. Istotną kwestią leczenia ZSO jest przywrócenie homeostazy powierzchni oka poprzez oddziaływanie na wszystkie składowe patofizjologiczne choroby oraz przerwanie mechanizmu błędnego koła ZSO.

## EPIDEMIOLOGIA

ZSO jest powszechnym problemem zdrowotnym. Wyniki badań epidemiologicznych opierających się na objawach subiektywnych pacjentów określają częstość występowania ZSO na przedział od 5% do 50%, natomiast częstość występowania choroby w oparciu o objawy przedmiotowe wynosi nawet 75%. W międzynarodowych, wielośrodkowych, przekrojowych badaniach epidemiologicznych częstość występowania ZSO została oszacowana na 5–30% w populacji powyżej 50. r.ż. [3–5].

Wśród potwierdzonych czynników ryzyka ZSO wymienia się wiek, płć żeńską, występowanie dysfunkcji gruczołów Meiboma, użytkowanie soczewek kontaktowych, pracę przy ekranie monitora komputerowego, a także czynniki środowiskowe, takie jak zanieczyszczenie, niską wilgotność powietrza, i powszechnie przyjmowane leki, przykładowo hormonalną terapię zastępczą, leki antyhistaminowe, antydepresanty czy leki przeciwłękowe [3, 6, 7].

W związku z obserwowanym wzrostem populacji osób starszych (starzeniem się społeczeństwa) trzeba liczyć się z tym, że będzie rosła liczba pacjentów z ZSO w praktyce

okulistycznej. Należy podkreślić, że ZSO staje się istotnym problemem społecznym i ekonomicznym, ponieważ przyczynia się do zmniejszenia efektywności pracy.

W związku z powyższymi faktami wprowadzenie skutecznego leczenia ZSO oraz ustalenie jednolitego schematu postępowania w chorobie jest niezwykle ważnym aspektem współczesnych badań naukowych.

## KOMENTARZ

Przedstawiona praca autorstwa Laihi i wsp. pod tytułem: *Wielofunkcyjne krople nawilżające w postaci mikroemulsji, przeznaczonej do stosowania w umiarkowanym oraz ciężkim ZSO, opracowane w oparciu o etiologię choroby: randomizowane, poczwórnie zaślepienie badanie kliniczne z grupą kontrolną leczoną aktywnie* miała na celu ocenę bezpieczeństwa, tolerancji oraz skuteczności nowego preparatu okulistycznego [8]. Badanym wyrobem medycznym była hipotoniczna mikroemulsja sacha inchi (SIME, *sacha inchi microemulsion*) (producent: Finnsusp, Lieto, Finlandia). Są to krople do oczu o zawartości 0,1% oleju z nasion sacha inchi (*Plukenetia volubilis*), polisorbatu 80, monooleinianu sorbitanu, 0,2% kwasu hialuronowego (HA, *hyaluronic acid*) o wysokiej masie cząsteczkowej (1,0–1,5 MDa) oraz 2% trehalozy dwuwodnej i glicerolu w buforze (trometamol/cytrynian).

Grupę badaną stanowili pacjenci leczeni ambulatoryjnie, u których wcześniej rozpoznano ZSO. Kryteria włączenia do i wyłączenia z badania klinicznego zostały ściśle i zasadnie określone.

Kryteria włączenia do badania obejmowały: osoby dorosłe w wieku 18–80 lat; (1) wartość wskaźnika zaburzeń powierzchni oka (OSDI, *Ocular Surface Disease Index*)  $\geq 20$  s i czas przerywania filmu łzowego (TBUT, *tear break up time*)  $< 10$  s lub (2) wartość OSDI  $\geq 20$  s i nieprawidłowy wynik barwienia powierzchni oka (rogówki i spojówki) według skali Oxford; masa ciała  $\geq 45$  kg; stały schemat stosowanych leków miejscowych i/lub ogólnych w okresie minimum 4 tygodni przed przystąpieniem do procedur badania oraz możliwość powstrzymania się od stosowania innego leczenia w czasie badania, a także możliwość i chęć samodzielnego stosowania kropli do oczu.

Kryteria wyłączenia z badania obejmowały: stan po operacji gałki ocznej, urazie lub laserowej korekcji wady refrakcji w okresie krótszym niż 3 miesiące; zakażenie rogówki i/lub spojówki; zespół Sjögrena; używanie soczewek kontaktowych w trakcie badania i w okresie krótszym niż tydzień; objawy alergii ocznej; stwierdzone uczulenie na składniki kropli do oczu; obecną lub planowaną ciążę albo karmienie piersią w trakcie badania.

Kryteria włączenia i wyłączenia były zgodne z aktualnymi wytycznymi metodologicznymi TFOS [9–11].

Niewątpliwymi zaletami przedstawionego badania są jego prospektywny, randomizowany charakter i poczwórne za-

ślepienie (na poziomie uczestnika, opiekuna, badacza oraz oceniającego wyniki). Zarówno krople badane, jak i krople kontrolne zawierające roztwór HA 0,2% o średniej masie cząsteczkowej (0,7–0,9 MDa) w izotonicznym roztworze chlorku sodu buforowanym fosforanami (prod. Finnsusp) były przezroczystymi, bezbarwnymi, bezzapachowymi, pozbawionymi substancji konserwujących, stabilnymi, jałowymi roztworami o obojętnym odczynie pH. Dodatkowo krople badane i kontrolne znajdowały się w podobnych z wyglądu półprzezroczystych pojemnikach wielodawkowych o pojemności 10 ml, co umożliwiało całkowite zamaskowanie zawartości dla uczestników, pracowników służby zdrowia, osób zbierających dane i statystyków.

Warty podkreślenia jest fakt użycia kropli leczniczych zawierających pojedynczy składnik aktywny jako preparatu kontrolnego, inaczej niż w większości dotychczasowych badań tego typu, gdzie preparatem kontrolnym zazwyczaj było placebo stanowiące roztwór chlorku sodu lub podłoże stosowane w kroplach okulistycznych [12–14]. Aczkolwiek w ostatnich randomizowanych badaniach klinicznych, analogicznie do przedstawionej pracy, jako roztwór kontrolny wybierane są również krople nawilżające ze składnikami aktywnymi [15–18]. Autorzy publikacji uzasadniają wybór kropli z HA jako preparatu kontrolnego względami etycznymi, niepozwalającymi na pozostawienie chorych bez stosownego leczenia w czasie badania.

Badanie zostało podzielone na trzy etapy, a przejście do następnego było możliwe tylko w przypadku braku wystąpienia istotnych działań niepożądanych wywołanych stosowaniem badanych substancji. Etap pierwszy obejmujący trzech pacjentów miał pozwolić ocenić bezpieczeństwo wyrobu medycznego. Polegał on na czterokrotnym w odstępach dwugodzinnych zastosowaniu kropli podawanych pacjentom przez pielęgniarkę w ośrodku badawczym. Brak istotnych działań niepożądanych umożliwił przejście do etapu drugiego, 10-dniowego, obejmującego badanie dziewięciu pacjentów. W jego trakcie pacjenci samodzielnie stosowali krople badane lub kontrolne 3 razy dziennie. Ostatni, trzeci etap, który służył do oceny nie tylko bezpieczeństwa i tolerancji, ale również skuteczności leczenia, trwał 30 dni i obejmował wstępnie po 26 pacjentów w grupie badanej i kontrolnej. Po tym okresie w grupie badanej 24 pacjentów spełniło wszystkie warunki stosowania się do protokołu, natomiast w grupie kontrolnej było to 25 pacjentów. Na tym etapie pacjenci również samodzielnie stosowali krople badane lub kontrolne 3 razy dziennie.

Przeprowadzone badania okulistyczne przy włączeniu oraz w punkcie końcowym badania zostały dobrane tak, żeby sprawdzić skuteczność działania produktu leczniczego w odniesieniu do subiektywnych objawów pacjentów, a także do wpływu na główne składowe patofizjologiczne choroby, tj.: niestabilność filmu łzowego, hiperosmolarność, stan zapalny oraz uszkodzenie powierzchni oka.

Przeprowadzone badania obejmowały:

**1. Wypełnienie kwestionariusza i określenie wskaźnika zaburzeń powierzchni oka OSDI.** Ankieta stworzona przez Outcomes Research Group at Allergan (Irvine, Kalifornia) składa się z 12 pytań, podzielonych na trzy bloki tematyczne dotyczące objawów podrażnienia oka, wpływu objawów na wystąpienie zaburzeń widzenia oraz wpływu czynników środowiskowych prowadzących do powstania objawów ZSO, które wystąpiły u chorego w ciągu ostatniego tygodnia.

Uzyskanie wyniku powyżej 13 pkt wskazuje na ZSO. Wskaźnik OSDI jest narzędziem powtarzalnym, bezinwazyjnym oraz umożliwiającym obserwację zmian w czasie. Na podstawie licznych badań czułość i specyficzność wskaźnika OSDI w rozpoznaniu ZSO została oszacowana odpowiednio na 60% i 83% [19].

**2. Badanie stabilności filmu łzowego.** Badanie obejmowało analizę inwazyjnego czasu przerwania filmu łzowego z zastosowaniem fluoresceiny (FTBUT, *fluorescein tear break up time*), określenie częstości mrugania oraz wyznaczenie wskaźnika OPI (*ocular protection index*). Wskaźnik OPI, wprowadzony do praktyki klinicznej w 2008 r., obliczany jest na podstawie wzoru  $OPI = TBUT/IBI$ , w którym IBI (*interblink interval*) oznacza czas przerwy pomiędzy kolejnymi mrugnięciami [20].

Wynik nieprawidłowy TBUT, wskazujący na ZSO, wynosi poniżej 10 s. Jeśli OPI wynosi  $< 1,0$ , pacjent ma nieprawidłową powierzchnię oka, co naraża go na ryzyko rozwoju objawów przedmiotowych i podmiotowych ZSO, natomiast jeśli OPI wynosi  $\geq 1,0$ , powierzchnia oka pacjenta jest prawidłowo chroniona filmem łzowym.

**3. Badanie osmolarności filmu łzowego.** Pomiar osmolarności filmu łzowego jest jednym z trzech, obok TBUT i barwienia powierzchni oka, podstawowych kryteriów rozpoznania ZSO. Zwiększenie osmolarności filmu łzowego ( $\geq 308$  mOsm/l) w jednym oku lub różnica osmolarności pomiędzy oczami wynosząca  $> 8$  mOsm/l wskazuje na chorobę [11].

**4. Badanie nasilenia stanu zapalnego.** Autorzy w celu oceny nasilenia stanu zapalnego powierzchni oka przyjęli uproszczoną analizę zaczerwienienia powiek i spojówki według skali IER (Institute for Eye Research) (*IER grade*) wprowadzonej przez Australijski Oczny Instytut Naukowy w 2007 r. Skala ta jest pięciostopniowa, a kolejne stopnie określane są w stosunku do wzorcowych kolorowych fotografii i oznaczają: 0 – brak zaczerwienienia, 1 – minimalne zaczerwienienie, 2 – niewielkie zaczerwienienie, 3 – średnie zaczerwienienie, 4 – istotne zaczerwienienie.

**5. Badanie uszkodzenia powierzchni oka.** Zastosowano analizę barwienia powierzchni oka przy użyciu lampy szelinowej z dokumentacją fotograficzną w sześciostopniowej skali Oxford (stopnie 0–5) w odniesieniu do referencyjnych obrazów oznaczających kolejne stopnie zaawansowania uszkodzenia powierzchni oka [21]. Wynik nieprawidłowy

barwienia powierzchni oka oceniany jest standardowo jako: > 5 punktowych ubytków nabłonka rogówki lub > 9 ubytków spojówki albo epiteliopatia brzegu powieki dł.  $\geq 2$  mm i szer.  $\geq 25\%$ . Ocenę wykonuje się po 1–4 min od podania fluoresceiny lub zieleni lizaminy do worka spojówkowego. Fluoresceina służy do oceny rogówki, zieleń lizaminy do oceny uszkodzenia spojówki.

Na podstawie przeprowadzonych badań autorzy uzyskali następujące wyniki w odniesieniu do badanych parametrów ZSO:

**1. Wskaźnik zaburzeń powierzchni oka OSDI.** W przypadku pacjentów przyjmujących SIME oraz HA po 30 dniach leczenia zarówno średni sumaryczny wynik OSDI, jak i poszczególne składowe (objawy oczne, zaburzenia widzenia oraz czynniki środowiskowe) uległy istotnemu zmniejszeniu: o 51% w przypadku SIME ( $p < 0,0001$ ) oraz 58% w przypadku HA ( $p < 0,0001$ ).

**2. Badanie stabilności filmu łzowego.** Po 30 dniach leczenia TBUT uległ wydłużeniu o 50% w przypadku SIME i o 25% w przypadku HA. Wskaźnik OPI poprawił się o 57% w przypadku SIME i o 4% w grupie kontrolnej. Różnice dla SIME w porównaniu z początkiem badania były istotne statystycznie (wskaźnik prawdopodobieństwa  $p$  wynosił: dla TBUT  $p = 0,0055$ ; dla OPI  $p = 0,0068$  w grupie leczonej zgodnie z protokołem [PP, *per protocol*]).

**3. Badanie osmolarności filmu łzowego.** Po 30 dniach leczenia w grupie pacjentów PP z wyjściową osmolarnością ( $\geq 308$  mOsm/l) uległa ona istotnemu zmniejszeniu zarówno w grupie badanej, jak i w kontrolnej ( $p = 0,015$  dla SIME i  $p = 0,001$  dla HA).

**4. Badanie nasilenia stanu zapalnego.** W analizie ITT (grupa pacjentów leczona zgodnie z intencją [ITT, *intention to treat*]), zaczerwienienie spojówek oraz powiek uległo istotnemu zmniejszeniu, odpowiednio o 23% ( $p = 0,001$ ) oraz o 29% ( $p = 0,012$ ) w grupie badanej. Zmniejszenie zaczerwienienia w grupie kontrolnej wyniosło średnio 15% i nie była to różnica istotna statystycznie.

**5. Badanie uszkodzenia powierzchni oka.** Barwienie rogówki zmniejszyło się istotnie o 27% w grupie badanej ( $p = 0,014$ ) (analiza PP) oraz nieistotnie w grupie kontrolnej. W przypadku spojówki analiza PP w grupie SIME wykazała, że istotne zmniejszenie barwienia o 22% uzyskano dla części nosowej spojówki ( $p = 0,043$ ). Podobnie jak w przypadku rogówki w grupie kontrolnej efekt zmniejszenia zaczerwienienia był mniejszy i nieistotny statystycznie.

Żeby dobrze zrozumieć znaczenie wyników pracy, warto przypomnieć podstawowy fakt dotyczący patofizjologii ZSO, a mianowicie, że ZSO ma charakter błędnego koła, a więc czynniki wyzwalające proces chorobowy mogą być zarówno jego przyczyną, jak i konsekwencją [22]. Hiperosmolarność łez stanowi podstawową cechę charaktery-

styczną choroby. To ona następnie powoduje uszkodzenie powierzchni oka zarówno w sposób bezpośredni, jak i przez zapoczątkowanie reakcji zapalnej. Hiperosmolarność stymuluje komórki nabłonka powierzchni oka do wydzielania szeregu substancji, takich jak: kinazy MAP (*mitogen-activated protein kinases*), cytokiny prozapalne (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-8, IL-12, IL-13), czynnik martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ) i proteazy, np. metaloproteinaza 9 (MMP9). Uwolnione w komórkach nabłonka mediatory zapalne powodują ubytek komórek kubkowych i komórek nabłonka oraz uszkodzenie glikokaliksu nabłonka spojówki i rogówki. W konsekwencji pojawia się punkcikowata epiteliopatia i niestabilność filmu łzowego. Przerwanie filmu łzowego nasila i zwiększa hiperosmolarność łez i tym samym dopełnia błędne koło zdarzeń skutkujących uszkodzeniem powierzchni oka. Prowadzi to do samoutrwalenia procesu chorobowego w mechanizmie błędnego koła [9].

Autorzy w dyskusji podkreślają, że leczenie ZSO wymaga działania leczniczego, które nakierowane jest na kilka czynników patofizjologicznych: zaburzenia stabilności filmu łzowego, hiperosmolarność, przewlekły stan zapalny i uszkodzenie powierzchni oka. Badany wyrób medyczny w postaci mikroemulsji zawierającej 0,1% oleju z nasion sachy inchi, 0,2% HA o wysokiej masie cząsteczkowej (1,0–1,5 MDa), 2% trehalozy dwuwodnej, polisorbata 80, monooleinian sorbitanu i glicerol spełnia te warunki oraz wykazuje skuteczność w leczeniu przyczyn patofizjologicznych ZSO. Dla porównania krople zawierające jeden składnik aktywny – roztwór HA 0,2% o średniej masie cząsteczkowej (0,7–0,9 MDa) wpłynęły istotnie tylko na jedną składową etiologiczną, a mianowicie na hiperosmolarność.

Kluczowym składnikiem badanej mikroemulsji był olej sachy inchi. Jest to roślina oleista pochodząca z tropikalnych lasów deszczowych Amazonii w Ameryce Południowej. Nasiona rośliny stanowią potencjalne źródło makro- i mikroelementów, kwasu  $\alpha$ -linolenowego oraz fitochemikaliów. Autorzy artykułu podkreślają, że znaczenie może mieć zawartość  $\gamma$ -tokoferolu (formy witaminy E), który wykazuje silne właściwości antyoksydacyjne [23, 24]. Dodatkowo forma mikroemulsji oddziałuje na warstwę lipidową filmu łzowego, a należy pamiętać, że aż 70% przypadków ZSO stanowi postać związana z nadmiernym parowaniem łez (EDE, *evaporative dry eye*) [3, 6]. Warto nadmienić, że wszystkie procedury badawcze zostały przeprowadzone minimum po 8 h od ostatniej dawki wyrobu medycznego SIME, czyli efekt poprawy stabilności filmu łzowego był trwały. Aktualnie uważa się, że stosowanie kropli ocznych z zawartością składnika lipidowego zapewnia długotrwały efekt stabilności filmu łzowego [23]. W randomizowanym badaniu klinicznym autorstwa Simmonsa i wsp. krople o charakterze lipidowym zawierające polisorbata 80, monooleinian sorbitanu i glicerol zapewniały istotne wydłużenie TBUT oraz zmniejszenie subiektywnych dolegliwości pacjentów [25].

Kolejną modyfikacją badanego preparatu w stosunku do kontrolnego było zwiększenie masy cząsteczkowej HA z 0,7–0,9 MDa do 1,0–1,5 MDa. Fakt ten również nie jest bez znaczenia dla skuteczności leczenia ZSO, co potwierdzają najnowsze badania z zastosowaniem mysiego modelu choroby [26].

Ostatnim składnikiem aktywnym produktu badanego jest trehaloza. Trehaloza to disacharyd złożony z dwóch cząsteczek glukozy połączonych wiązaniem O-glikozydowym. Jest głównym cukrem hemolimfy owadów, znajduje się także w grzybach i drożdżach. W badaniach *in vitro* udowodniono jednoznacznie, że pełni funkcję ochronną przed wysuszeniem, promieniowaniem UVB, stresem oksydacyjnym oraz zmianami temperatury [27–29]. Jako składnik kropli nawilżających wykazuje istotne działanie osmoprotekcyjne, bioprotekcyjne, przeciwzapalne, hamujące apoptozę oraz indukujące autofagocytozę, czyli naturalny proces samoczyszczenia się komórek, co zostało potwierdzone w licznych badaniach, w tym w randomizowanych, zaślepionych badaniach klinicznych [13, 17, 18, 30].

Osobnego komentarza wymaga fakt istotnej poprawy w zakresie dolegliwości subiektywnych kwestionariusza OSDI zarówno dla produktu badanego, jak i dla kontrolnego. W tym przypadku oba wyroby medyczne cechowały się porównywalną skutecznością, co dowodzi twierdzenia, że podjęcie regularnego, systematycznego leczenia przez

pacjentów z ZSO gwarantuje zmniejszenie dolegliwości i poprawę jakości widzenia. Uzyskanie takiego efektu nie powinno budzić zdziwienia, jeśli weźmiemy pod uwagę, że lekiem kontrolnym był HA, a więc substancja aktywna o udowodnionej skuteczności w leczeniu ZSO [16, 18].

## PODSUMOWANIE

Należy niewątpliwie stwierdzić, że dobrany skład kropli produktu badanego zapewnia działanie lecznicze na wielu poziomach, prowadzi do odtworzenia ochronnej roli filmu łzowego i skutecznie przerywa mechanizm błędnego koła. W moim odczuciu najważniejsze wnioski wymagające utrwalenia są następujące:

1. ZSO jest wieloczynnikową chorobą charakteryzującą się utratą homeostazy powierzchni oka.
2. Leczenie ZSO powinno być adekwatne do przyczyny patofizjologicznej choroby.
3. Skuteczność leczenia ZSO zależy bezpośrednio od składu kropli zastosowanych w leczeniu.
4. SIME cechuje się wysoką skutecznością i bezpieczeństwem, wpływając istotnie na poprawę stabilności filmu łzowego, zmniejszenie hiperosmolarności oraz uszkodzenia strukturalnego i stanu zapalnego powierzchni oka.
5. Stosowanie SIME przywraca homeostazę powierzchni oka po miesiącu stosowania.

### ADRES DO KORESPONDENCJI dr hab. n. med. Anna Nowińska

Katedra i Oddział Kliniczny Okulistyki, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach;  
Okręgowy Szpital Kolejowy  
40-760 Katowice, ul. Panewnicka 65  
e-mail: anna.nowinska@sum.edu.pl

### ORCID

Anna Nowińska – ID – <http://orcid.org/0000-0002-8418-3486>

### Piśmiennictwo

1. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017; 15: 276-83. <http://doi.org/10.1016/J.JTOS.2017.05.008>.
2. Lemp MA, Baudouin C, Baum J et al. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007; 5: 75-92. [http://doi.org/10.1016/S1542-0124\(12\)70081-2](http://doi.org/10.1016/S1542-0124(12)70081-2).
3. Stapleton F, Alves M, Bunya VY et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf.* 2017; 15: 334-65. <http://doi.org/10.1016/J.JTOS.2017.05.003>.
4. Zhang X, Wang L, Zheng Y et al. Prevalence of dry eye disease in the elderly: A protocol of systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99: e22234.
5. Song P, Xia W, Wang M et al. Variations of dry eye disease prevalence by age, sex and geographic characteristics in China: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2018; 8. <http://doi.org/10.7189/JOGH.08.020503>.
6. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52: 1930-7. <http://doi.org/10.1167/IOVS.10-6997B>.

7. Matossian C, McDonald M, Donaldson KE et al. Dry Eye Disease: Consideration for Women's Health. *J Women's Heal.* 2019; 28: 502. <http://doi.org/10.1089/JWH.2018.7041>.
8. Laihia J, Järvinen R, Wylęgała E et al. Disease aetiology-based design of multifunctional microemulsion eye drops for moderate or severe dry eye: a randomized, quadruple-masked and active-controlled clinical trial. *Acta Ophthalmol.* 2020; 98: 244-54. <http://doi.org/10.1111/AOS.14252>.
9. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf.* 2017; 15: 438-510. <http://doi.org/10.1016/J.JTOS.2017.05.011>.
10. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK et al. Corrigendum to "TFOS DEWS II pathophysiology report" (The Ocular Surface (2017) 15(3) (438-510), (S1542012417301349), (10.1016/j.jtos.2017.05.011)). *Ocul Surf.* 2019; 17: 842.
11. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf.* 2017; 15: 539-74.
12. Shin J, Rho CR, Hyon JY et al. A Randomized, Placebo-Controlled Phase II Clinical Trial of 0.01% or 0.02% Cyclosporin A with 3% Trehalose in Patients with Dry Eye Disease. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2021; 37: 4-11. <http://doi.org/10.1089/JOP.2020.0104>.
13. Cagini C, Torroni G, Mariniello M et al. Trehalose/sodium hyaluronate eye drops in post-cataract ocular surface disorders. *Int Ophthalmol.* 2021; 41: 3065-71.
14. Haji-Ali-Nili N, Khoshzaban F, Karimi M et al. Effect of a Natural Eye Drop, Made of Plantago Ovata Mucilage on Improvement of Dry Eye Symptoms: A Randomized, Double-blind Clinical Trial. *Iran J Pharm Res IJPR.* 2019; 18: 1602-11. <http://doi.org/10.22037/IJPR.2019.1100717>.
15. Labetoulle M, Chiambaretta F, Shirlaw A et al. Osmoprotectants, carboxymethylcellulose and hyaluronic acid multi-ingredient eye drop: a randomised controlled trial in moderate to severe dry eye. *Eye (Lond).* 2017; 31: 1409-16. <http://doi.org/10.1038/EYE.2017.73>.
16. Jun JH, Bang SP, Park HS et al. A randomized multicenter clinical evaluation of sequential application of 0.3% and 0.15% hyaluronic acid for treatment of dry eye. *Jpn J Ophthalmol.* 2022; 66: 58-67. <http://doi.org/10.1007/S10384-021-00885-X>.
17. Cagini C, Di Lascio G, Torroni G et al. Dry eye and inflammation of the ocular surface after cataract surgery: effectiveness of a tear film substitute based on trehalose/hyaluronic acid vs hyaluronic acid to resolve signs and symptoms. *J Cataract Refract Surg.* 2021; 47: 1430-5.
18. Brar S, Vanga HR, Ganesh S. Comparison of efficacy of trehalose-based eye drops versus topical 0.1% Hyaluronic Acid for management of clinically significant dry eye using non-invasive investigational modalities. *Int Ophthalmol.* 2021; 41: 3349-59.
19. Shiraishi A, Sakane Y. Assessment of dry eye symptoms: Current trends and issues of dry eye questionnaires in Japan. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018; 59(14): DES23-DES28. <http://doi.org/10.1167/iovs.18-24570>.
20. Ousler GW, Hagberg KW, Schindelar M et al. The Ocular Protection Index. *Cornea.* 2008; 27: 509-13. <http://doi.org/10.1097/ICO.0B013E31816583F6>.
21. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea.* 2003; 22: 640-50. <http://doi.org/10.1097/00003226-200310000-00008>.
22. Baudouin C. [A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface]. *J Fr Ophtalmol.* 2007; 30: 239-46. [http://doi.org/10.1016/S0181-5512\(07\)89584-2](http://doi.org/10.1016/S0181-5512(07)89584-2).
23. Chirinos R, Pedreschi R, Domínguez G et al. Comparison of the physico-chemical and phytochemical characteristics of the oil of two *Plukenetia* species. *Food Chem.* 2015; 173: 1203-6. <http://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2014.10.120>.
24. Wang S, Zhu F, Kakuda Y. Sacha inchi (*Plukenetia volubilis* L.): Nutritional composition, biological activity, and uses. *Food Chem.* 2018; 265: 316-28. <http://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2018.05.055>.
25. Simmons PA, Carlisle-Wilcox C, Chen R et al. Efficacy, safety, and acceptability of a lipid-based artificial tear formulation: a randomized, controlled, multicenter clinical trial. *Clin Ther.* 2015; 37: 858-68. <http://doi.org/10.1016/J.CLINTHERA.2015.01.001>.
26. Kojima T, Nagata T, Kudo H et al. The Effects of High Molecular Weight Hyaluronic Acid Eye Drop Application in Environmental Dry Eye Stress Model Mice. *Int J Mol Sci.* 2020; 21. <http://doi.org/10.3390/IJMS21103516>.
27. Čejková J, Čejka Č, Luyckx J. Trehalose treatment accelerates the healing of UVB-irradiated corneas. Comparative immunohistochemical studies on corneal cryostat sections and corneal impression cytology. *Histol Histopathol.* 2012; 27: 1029-40. <http://doi.org/10.14670/HH-27.1029>.
28. Čejková J, Ardan T, Čejka Č et al. Favorable effects of trehalose on the development of UVB-mediated antioxidant/pro-oxidant imbalance in the corneal epithelium, proinflammatory cytokine and matrix metalloproteinase induction, and heat shock protein 70 expression. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011; 249: 1185-94.
29. Čejka C, Kubinova S, Čejková J. Trehalose in ophthalmology. *Histol Histopathol.* 2019; 34: 611-8.
30. Panigrahi T, Shivakumar S, Shetty R et al. Trehalose augments autophagy to mitigate stress induced inflammation in human corneal cells. *Ocul Surf.* 2019; 17: 699-713. <http://doi.org/10.1016/J.JTOS.2019.08.004>.

Wielofunkcyjne krople nawilżające w postaci mikroemulsji przeznaczonej do stosowania w umiarkowanym oraz ciężkim ZSO, opracowane w oparciu o etiologię choroby: randomizowane, poczwórnienie zaślepienie badanie kliniczne z grupą kontrolną leczoną aktywnie. Komentarz

A. Nowińska

**Konflikt interesów:**

Nie występuje.

**Finansowanie:**

Nie występuje.

**Etyka:**

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

**Conflict of interest:**

None.

**Financial support:**

None.

**Ethics:**

The content presented in the article complies with the principles of the Helsinki Declaration, EU directives and harmonized requirements for biomedical journals.