

Preparaty złożone z kwasem hialuronowym w terapii zespołu suchego oka

Combined therapy of dry eye with hyaluronic acid

Andrzej Mikita

Klinika Okulistyki Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zofia Mariak



NAJWAŻNIEJSZE

Kombinacja kwasu hialuronowego (HA, *hyaluronic acid*) z glikolem polietylenowym 400 i glikolu propylenowego z HP-guar zapewnia korzystne właściwości viskoelastyczne przy optymalnym pH, lepszą dystrybucję i wydłużenie retencji złożonych kropli ocznych na powierzchni gałkowej.

HIGHLIGHTS

A demulcent solution of propylene glycol, polyethylene glycol, and the high-molecular weight polymer Hydroxypropyl guar provides good viscoelastic properties, in optimal pH. Addition of sodium hyaluronate decreases the coefficient of friction, promotes lubrication and retention over ocular surface.

STRESZCZENIE

Cel pracy: przedstawienie korzyści uzasadniających zastosowanie złożonych preparatów nawilżających w leczeniu zespołu suchego oka (ZSO).

Metody: przegląd piśmiennictwa dotyczącego upośledzenia jakości życia oraz zaburzeń czynnościowych u chorych z ZSO, ze szczególnym uwzględnieniem farmakodynamiki kropli nawilżających o charakterze złożonym [14].

Wyniki: kombinacja kwasu hialuronowego z glikolem polietylenowym 400 i glikolu propylenowego z HP-guar zapewnia korzystne właściwości viskoelastyczne, przy optymalnym pH. Dodatek kwasu hialuronowego powodował zmniejszenie współczynnika tarcia kropli opartych na HPGuar, co z kolei sprzyjało lepszej dystrybucji. Jednocześnie stwierdzono wydłużenie czasu retencji złożonych kropli ocznych na powierzchni gałkowej, przy zachowaniu skuteczności wynikającej z doskonałych parametrów viskoelastycznych.

Wnioski: złożone krople nawilżające HPG/HA mają doskonałe parametry nawilżające oraz regenerujące.

Słowa kluczowe: zespół suchego oka, krople nawilżające, kwas hialuronowy

ABSTRACT

Aim of the study: presentation of benefits of a new lubricant formulation comprised of a dual polymer in the dry eye treatment.

Methods: review of literature on the impact on life and functional deficits in patients with dry eye disease. According to paper presented by Ketelson [14], there are special insights in pharmacodynamics of dual polymer lubrication drops.

Results: a demulcent solution of propylene glycol, polyethylene glycol, and the high-molecular weight polymer Hydroxypropyl guar (HPG) provides good viscoelastic properties, in optimal pH. Addition of sodium hyaluronate (HA) decreases the coefficient of friction, promotes lubrication and retention over ocular surface.

Conclusions: dual polymer HPG/HA formulation acts in potentially promoting desiccation protection, moisture retention, and improved surface lubricity on the ocular surface.

Key words: dry eye syndrome, artificial tears, hyaluronic acid

WSTĘP

Zespół suchego oka. Definicja i epidemiologia

Wobec złożoności problematyki zespołu suchego oka (ZSO) w 2007 r. międzynarodowy zespół ekspertów opracował następującą definicję: „Zespół suchego oka jest wieloczynnikową chorobą łez i powierzchni gałkowej, manifestującą się objawami dyskomfortu, zaburzeniami widzenia oraz niestabilnością powierzchni filmu łzowego z następczym uszkodzeniem powierzchni oka. Towarzyszy mu wzrost osmolarności filmu łzowego oraz proces zapalny powierzchni gałkowej” [1].

ZSO występuje, zależnie od statystyk, u 5–35% osób, co oznacza, że w samych Stanach Zjednoczonych ok. 40–60 milionów ludzi cierpi na zespół suchego oka. ZSO zdecydowanie częściej dotyczy kobiet w okresie pomenopauzalnym, chorych ze schorzeniami autoimmunologicznymi i starszych [2-4].

Społeczne koszty leczenia zespołu suchego oka są znaczące. Szacuje się, że objawy suchego oka przyczyniają się do pogorszenia aktywności zawodowej przez 184 dni w roku, co z kolei wpływa na zmniejszenie skuteczności produkcji o ponad 5 tys. dol. rocznie. Dla porównania średni roczny koszt leczenia zespołu suchego oka nie przekracza 250 dol. [5].

Film łzowy

Film łzowy jest częścią jednostki czynnościowej, obejmującej łzy, nabłonek spojówki gałkowej, rogówki, gruczoły łzowe oraz powieki. Naruszenie jednej lub więcej wzajemnie zależnych struktur skutkuje oznakami i objawami zespołu suchego oka. Dyspersja filmu łzowego dokonuje się podczas mrugania, z użyciem aktywnej siły powieki górnej, właściwe przyleganie filmu łzowego jest jednak pochodną fosfolipidów na powierzchni filmu łzowego oraz mucyny zwiększającej przyleganie do hydrofobowych komórek nabłonka rogówki w głębokich warstwach filmu łzowego. Zdrowy film łzowy składa się z mieszaniny tłuszczów, warstwy wodnistej i mucynowej, rozumianej jako „uwodniony żel mucynowy”, z warstwą lipidową na powierzchni i białkami zawieszonymi w strukturze żelowej [6]. Warstwa tłuszczowa decyduje o elastyczności. Dodatkowo wpływa na zmniejszenie parowania z warstwy wodnistej, dlatego naruszenie ciągłości komponenty lipidowej oddziałuje na wzrost parowania z powierzchni gałkowej. Warstwa wodnista, produkowana przez gruczoły łzowe podstawowe i dodatkowe, jest odpowiedzialna za pozbywanie się produktów przemiany materii, w tym toksyn mogących zapoczątkować proces zapalny [7]. Najniżej położoną warstwą filmu łzowego jest komponenta mucynowa, produkowana przez komórki kubkowe, zlokalizowane wśród komórek nabłonka rogówki i spojówki gałkowej. Dystrybucją mucyny zajmuje się komponenta wodnista – jej zadanie polega na zwilżeniu powierzchni gałkowej oraz ochronie przed

wysychaniem. Zmniejszenie gęstości komórek kubkowych, spowodowane przez proces zapalny lub urazy, prowadzi do ciężkiej postaci zespołu suchego oka. Hiperosmolarność filmu łzowego jest częścią kaskady zdarzeń towarzyszących zespołowi suchego oka, z czynnym procesem zapalnym powierzchni gałkowej oraz niestabilnością filmu łzowego. Uważa się, że osmolarność filmu łzowego może być kluczowym testem diagnostycznym w ocenie zespołu suchego oka, ponieważ jako pomiar biofizyczny przedstawia pewną równowagę dotyczącą dystrybucji filmu łzowego [8].

Obecnie uważa się, że większość przypadków ZSO ma charakter ewaporacyjny, tj. wynikający z nadmiernego parowania, lub jest złożonym zespołem niedoborowo-ewaporacyjnym (niedoborowość to dysfunkcja wydzielnicza gruczołów łzowych podstawowych w produkcji warstwy wodnistej). W tym ostatnim o rozwoju procesu chorobowego decydują niedobory lipidowe lub zmiana właściwości wydzieliny łzowej produkowanej przez gruczoły Meiboma [9]. Wzrost osmolarności filmu łzowego u chorych z ZSO zapoczątkowuje zmiany morfologiczne, indukując apoptozę komórek zarówno spojówki, jak i rogówki; jest powiązany z uwalnianiem czynników zapalnych, prowadzących do dalszych uszkodzeń, zwłaszcza komórek kubkowych, odpowiedzialnych za produkcję mucyny. Czułym testem, pozwalającym uwidocznic przerwanie czynnościowe bariery, jaką stanowi nabłonek rogówki, jest wybarwienie powierzchni gałkowej za pomocą fluoresceiny [10].

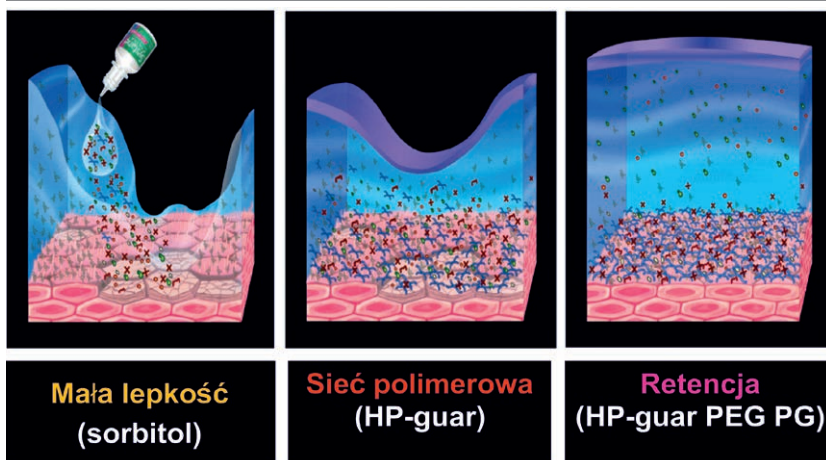
Sztuczne łzy

Celem postępowania w ZSO jest poprawa stabilności filmu łzowego. Niezależnie od składu wszystkie krople nawilżające mają jedną wspólną cechę: nie potrafią zastąpić zdrowego filmu łzowego, są najwyżej czasowym substytutem łez [11]. Glikol polietylenowy 400 0,4% i propylenowy 0,3% są aktywnymi demulcentami, zawieszonymi w czynniku żelującym HP-guar, z boranami i sorbitolem (HPG). Jako środek konserwujący stosowany jest w nich polyquad. Po aplikacji kropli HPG dochodzi do uwolnienia sorbitolu, który dzięki rozpuszczalności w wodzie pozwala na penetrację boranów, z zawieszonymi jonami pierwiastków spotykanych w filmie łzowym (wapno, cynk, magnez). Proces ten umożliwia wytworzenie wiązań krzyżowych HP-guar, który rozpościerając się w formie polimerowej sieci po powierzchni rogówki i spojówki, chroni glikolowe czynniki zwilżające przed wypłukaniem. Mechanizm działania został przedstawiony na rycinie 1.

Poszukiwania substancji uzupełniających w działaniu HPG doprowadziły do znanej powszechnie, endogennej makromolekuły, obecnej m.in. na powierzchniach połączeń stawowych, a mianowicie kwasu hialuronowego. Kwas hialuronowy ma właściwości wiskoelastyczne, zbliżone do właściwości filmu łzowego. Należy pamiętać, że kwas

RYCINA 1

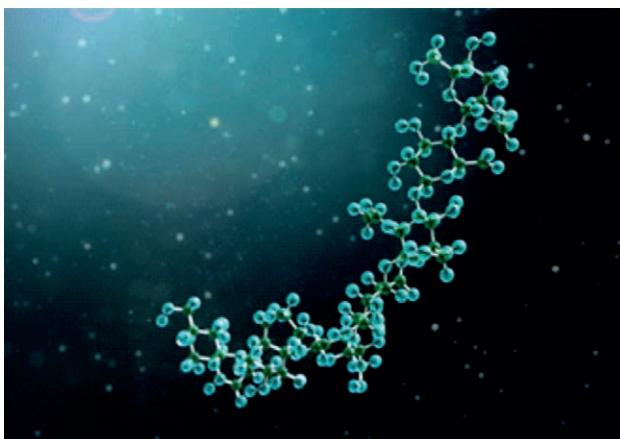
Mechanizm działania HPG [12].



hialuronowy nie ma aktywnych właściwości. Kwas hialuronowy podczas krótkiego samodzielnego stosowania (miesiąc) ma działanie podobne do działania soli fizjologicznej – dopiero w dłuższej perspektywie ujawnia zdolności ochronne wobec komórek nabłonka, oceniane na podstawie cytologii impresyjnej [13] (ryc. 2).

RYCINA 2

Budowa cząsteczki kwasu hialuronowego [14].



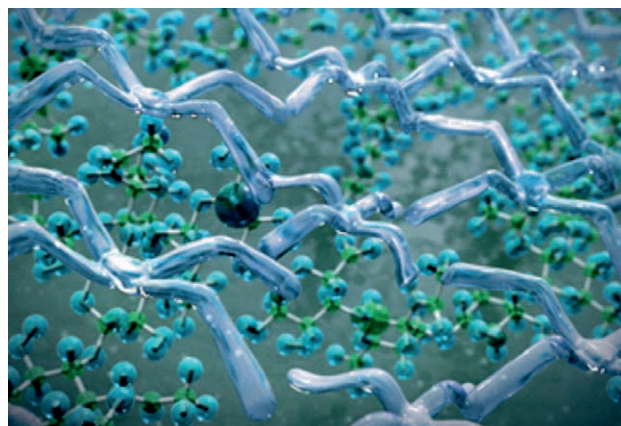
MATERIAŁ

Połączenie kwasu hialuronowego z HPG było kwestią czasu. Badania nad złożonym preparatem 2 polimerów o właściwościach nawilżających przeprowadził na modelu doświadczalnym Ketelson, a ich wyniki zaprezentował podczas konferencji ARVO w 2014 r. [14].

Podwójny polimer HPG/HA opłascza powierzchnię nabłonka rogówki oraz gromadzi wodę niezbędną do uwodnienia oraz nawilżenia (ryc. 3).

RYCINA 3

Przestrzenny model podwójnego polimeru HPG/HA [14].



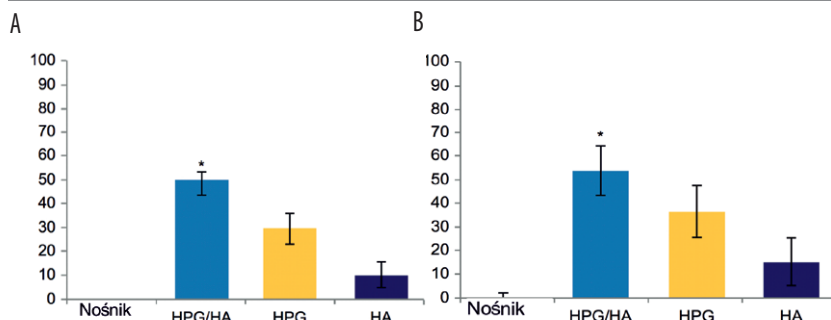
WYNIKI

Na modelu doświadczalnym potwierdzono m.in. lepsze uwodnienie powierzchni nabłonka przy użyciu substancji złożonej w porównaniu z wynikami uzyskanymi z zastosowaniem pojedynczych składowych. Kompleks HPG/HA zwiększał ochronę przed wysuszeniem o 46% wobec HPG i o 260% wobec HA. Jako nośnik zastosowano Unisol – wolny od konserwantów zbilansowany roztwór soli fizjologicznej (ryc. 4).

Stosując model doświadczalnego uszkodzenia powierzchni nabłonka dzięki zastosowaniu surfaktantu, analizowano m.in. zdolność do odbudowy anatomicznej i funkcjonalnej komórek nabłonka rogówki. Powierzchnia nabłonka była wstępnie traktowana jedną z badanych substancji, a następnie wystawiana na działanie szkodliwego czynnika. Analizę czynnościową przeprowadzono, stosując obserwację przenikalności fluoresceiny po 4 godzinach od

RYCINA 4

A. Ochrona przed wysychaniem powierzchni nabłonka po zastosowaniu polimeru złożonego (HPG/HA) oraz pojedynczych składowych (HPG i HA) (w %).
 B. Po kilkukrotnym oczyszczeniu powierzchni nawilżonej preparatem złożonym (HPG/HA) oraz składowymi (HPG i HA) przy użyciu soli fizjologicznej retencja HPG/HA zwiększała się o 67% w porównaniu z HPG i aż 4-krotnie przy zastosowaniu HA [14].



ekspozycji na substancję toksyczną. Rycina 5 przedstawia wyniki tej analizy. Równie skuteczna okazała się ochrona przed uszkodzeniem wywołanym ekspozycją na działanie środowiska o dużej zawartości CO₂ (5%) i potraktowaniu zbilansowanym roztworem soli Hanka (HBSS, *Hank's balanced salt solution*). Ocena w mikroskopie fluorescencyjnym pozwoliła na uwidocznienie zdecydowanie lepszej przeżywalności komórkowej w hodowli komórek nabłonka rąbka rogówki (ryc. 6).

Niestabilność filmu łzowego u chorych z ZSO wyraża się zwiększonym tarcieniem między tylną krawędzią powieki górnej a powierzchnią gałkową w trakcie mrugania. Zwiększone opory w mruganiu powodują dyskomfort, podrażnienie oraz uszkodzenie powierzchni stycznych rogówki i powiek. Idealne krople nawilżające powinny charakteryzować dużą smarowność (zwilżalność, wyrażona niskim wskaźnikiem tarcia). Z punktu widzenia fizyki cieczy rozważamy

w takich przypadkach parametry reologiczne (deformacja i przepływ materii) oraz trybologiczne (tarcie, smarowność oraz zachowanie powierzchni stycznych znajdujących się we względnym ruchu) [12].

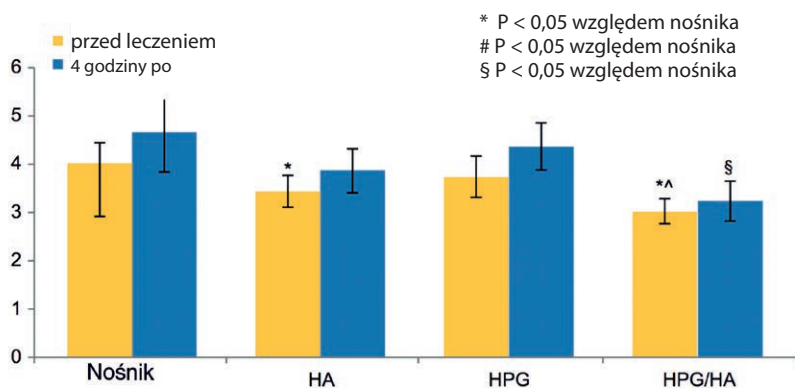
Z uwagi na mechanizm działania HPG rozpuszczenie sorbitolu zawartego w HPG/HA w warstwie wodnistej pozwalała na uzyskanie niższego współczynnika tarcia, utrzymującego się przez dłuższy czas wobec próby kontrolnej (Unisol) i HA (ryc. 7).

WNIOSKI

1. Kombinacja terapeutyczna podwójnego polimeru HPG/HA wytwarza skuteczną powłokę zwilżającą, zachowując zdecydowanie większe uwodnienie chronionych komórek w porównaniu z pojedynczymi substancjami składowymi.

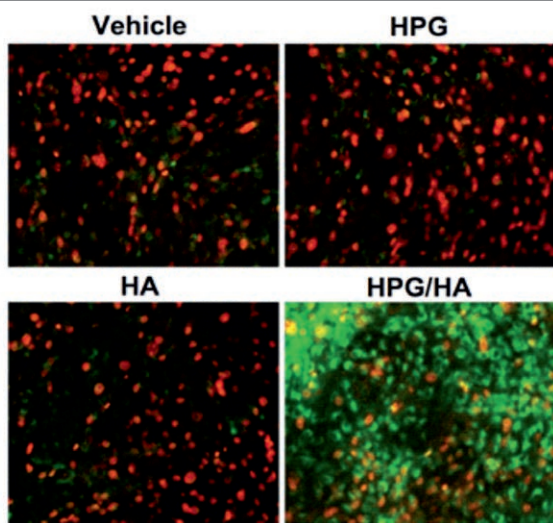
RYCINA 5

HPG/HA zmniejsza przepuszczalność bariery tkankowej po ekspozycji na surfaktant – wyrażonej względnymi jednostkami przenikalności fluoresceiny [14].



RYCINA 6

HPG/HA poprawia żywotność hodowli komórek nabłonka rąbka rogówki [14].

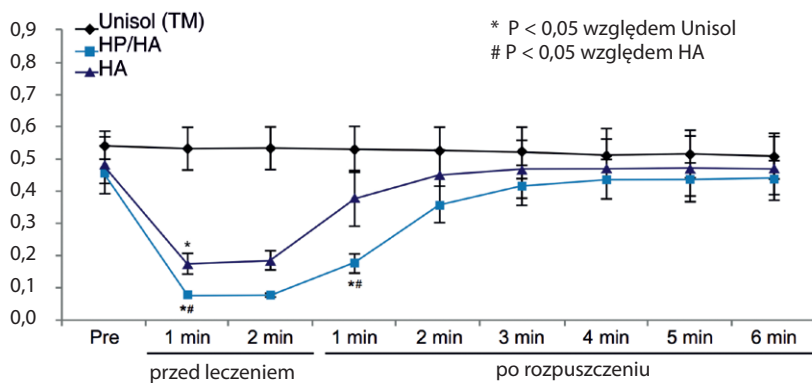


PODSUMOWANIE

Na podstawie danych doświadczalnych zastosowanie złożonych preparatów nawilżających w ZSO wydaje się mieć istotne znaczenie w wydłużeniu czasu między kolejnymi aplikacjami, zmniejszeniu dyskomfortu wynikającego ze zwiększonego tarcia oraz zmniejszenia osmolarności zmienionego zapalnie filmu łzowego. HPG/HA spełnia te wyśrubowane kryteria, dlatego całkowicie zasługuje na określenie substytutu naturalnych łez.

RYCINA 7

HPG/HA zmniejsza tarcie hydrodynamiczne na powierzchni tkanki testowej w porównaniu z nośnikiem. W porównaniu z izolowanym kwasem hialuronowym zwilżalność powierzchni gałkowej jest zdecydowanie lepsza, nawet po próbie oczyszczenia powierzchni za pomocą soli fizjologicznej (po minucie od zastosowania kropli nawilżających) [14].



2. HPG/HA zapewnia lepszą ochronę komórek nabłonka, wpływając na ich przeżywalność, zdolność do regeneracji i odbudowy uszkodzeń powierzchniowych.
3. HPG/HA zmniejsza hydrodynamiczny wskaźnik tarcia (tym samym poprawia zwilżalność) w większym stopniu niż HA.
4. HPG/HA wykazuje zdolności hamowania wysychania powierzchni zwilżonych, długotrwałej retencji i lepszej zwilżalności powierzchni gałkowej.

ADRES DO KORESPONDENCJI
Dr n. med. Andrzej Mikita

Klinika Okulistyki Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego
w Białymstoku
15-276 Białystok, ul. M.C. Skłodowskiej 24a
e-mail: andrzej.mikita@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Lemp MA, Foulks GN. 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.
2. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, et al. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998; 105: 1114-1119.
3. Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, et al. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 723-728.
4. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, et al. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 318-326.
5. Kozma CM, Hirsch JD, Wojcik AR. Economic and quality of life impact of dry eye symptoms. Poster presented at the Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, April 30-May 5, 2000, Ft. Lauderdale, Fla.
6. Determinants of tear film stability. The Castroviejo Lecture. Presented at: The American Academy of Ophthalmology Annual Meeting. October 15-18, 2005; Chicago, IL, USA.
7. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry workshop on Clinical Trials in Dry Eyes. *CLAO J* 1995; 21: 221-232.
8. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, et al. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998; 17: 584-589.
9. Tomlinson A, Doane MG, McFadyen A. Inputs and outputs of the lacrimal system: review of production and evaporative loss. *Ocul Surf* 2009; 7: 186-198.
10. Ubels JL, Williams KK, Lopez-Bernal DD, et al. Evaluation of effects of a physiologic artificial tear on the corneal epithelial barrier: electrical resistance and carboxyfluorescein permeability. *Adv Exp Med Biol* 1994; 350: 441-452.
11. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, et al. Dysfunctional tear syndrome: a Delphi approach to treatment recommendations. *Cornea* 2006; 25: 900-907.
12. Ketelson HA, Davis J, Meadows DL. Characterization of a novel polymeric artificial tear delivery system. Poster A139 presented at: ARVO; April 27-May 1; Fort Lauderdale, FL, USA 2008.
13. Aragona P, Papa V, Micali A, et al. (2002b) Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(2): 181-184.
14. Rangarajan R, Kraybill B, Ketelson HA. Effects of a dual polymer artificial tear solution on prolonged protection and recovery in an in-vitro Human corneal epithelial cell model. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2014; 55: 3695.