

Suvremeni farmaceutski oblici lijekova i medicinski proizvodi u liječenju sindroma suhog oka

Maurović, Zlata

Professional thesis / Završni specijalistički

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:012687>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-03**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Zlata Maurović

**SUVREMENI FARMACEUTSKI OBLICI LIJEKOVA I MEDICINSKI PROIZVODI U
LIJEČENJU SINDROMA SUHOGA OKA**

Specijalistički rad

Zagreb, 2018.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Zlata Maurović

**SUVREMENI FARMACEUTSKI OBLICI LIJEKOVA I MEDICINSKI PROIZVODI U
LIJEČENJU SINDROMA SUHOGA OKA**

Specijalistički rad

Zagreb, 2018.

PSS studij: Poslijediplomski specijalistički studij Klinička farmacija

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivan Pepić

Specijalistički rad obranjen je dana 10. listopada 2018. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Jasmina Lovrić

2. doc. dr. sc. Ivan Pepić

3. doc. dr. sc. Igor Petriček

Rad ima 54 lista.

Ovaj specijalistički rad prijavljen je na Sveučilištu u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu i izrađen u Zavodu za farmaceutsku tehnologiju pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Ivana Pepića.

Zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Ivan Pepiću na stručnoj podršci i mentorstvu tijekom izrade ovoga rada.

Zahvaljujem i svojoj obitelji, suprugu Draženu i sinu Šimunu na strpljenju, podršci i vremenu oslobođenom od obiteljskih obaveza, a koje mi je bilo potrebno za izradu ovoga rada.

SAŽETAK

Cilj istraživanja

Cilj ovog teorijskog specijalističkog rada je pregledno opisati suvremene farmaceutske oblike lijekova i medicinske proizvode namijenjene liječenju sindroma suhoga oka.

Materijali i metode

Literatura je pretraživana prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisima. Izvedena je pretraga od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabirani članci relevantni za problematiku ovoga specijalističkog rada.

Relevantni članci proučavani su na analitički i kritički način s obzirom na definiranje znanstvenog i/ili stručnog problema, istraživanje postojećih znanja o definiranom problemu (literaturni navodi), oblikovanje radne hipoteze, odabir metoda za ispitivanje hipoteze, prikaz i analizu rezultata te izvedene zaključke.

Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci koji su prikazani ovim specijalističkim radom. Na temelju proučavanih članaka izvedena su vlastita razmatranja proučavane problematike koja su sastavni dio rasprave ovog specijalističkog rada.

Rezultati

Prva linija liječenja sindroma suhoga oka uključuje topikalnu primjenu umjetnih suza u obliku kapi za oko te lubrikanata u obliku gela i masti. Topikalno liječenje uključuje primjenu

ciklosporina A i kortikosteroida kao mono- ili kombinirana terapija, a usmjereno je na liječenje upalnih stanja sindroma suhoga oka. Moguće liječenje sindroma suhoga oka uključuje i sistemsko liječenje tetraciklinima odnosno omega-3 masnim kiselinama u dodacima prehrani radi protuupalnih učinaka.

Suvremeni farmaceutski oblici produljenog zadržavanja na površini oka uključuju lipidne nanonosače pozitivnog površinskog naboja izrađene u farmaceutski oblik kapi za oko.

Hidroksipropilcelulozni oftalmički umetak (Lacrisert®) osigurava produljenu zaštitu suznoga filma kod sindroma suhoga oka uz primjenu 1 do 2 puta dnevno.

Okluzija punkte oka koja se provodi s umetkom koji čuva suze, koji se može postaviti u kanalikul ili punktu predstavlja terapijsku mogućnost za bolesnike s umjerenim sindromom suhoga oka.

Minijaturne kontaktne leće za primjenu u bjeloočnicu su opcija liječenja manje čestog, teškog oblika sindroma suhoga oka.

Medicinski proizvodi za zagrijavanje vjeđa predstavljaju napredno liječenje sindroma suhoga oka kojemu je glavni uzrok promijenjena kompozicija lipida površinskog sloja suznog filma.

Zaključak

Izbor liječenja vezuje se prvenstveno uz multifaktorijalne etiološke značajke sindroma suhoga oka i njenu težinu.

Nađeno je da je hidroksipropilcelulozni oftalmički umetak sigurna i učinkovita terapija za bolesnike s umjerenim do teškim sindromom suhoga oka, te da su prednosti naprednih farmaceutskih oblika poboljšanih biofarmaceutskih značajki kao što su kationski lipidni

nanonosači u tome što povećavaju moć močenja površine oka i omogućuju duže zadržavanje djelatne tvari na površini oka koje na taj način poboljšavaju bioraspoloživost lijeka.

Nađeno je da lakrimalna okluzija s punktalnim ili kanalikularnim umetcima, bilo privremenim ili trajnim, čuva prirodne suze, olakšava simptome uz poboljšanje stanja površine oka uz smanjenje potrebe za korištenjem umjetnih suza, te predstavlja opciju liječenja u bolesnika s umjerenim sindromom suhoga oka.

Nađeno je kako su minijaturne kontaktne leće za primjenu u bjeloočnicu opcija liječenja manje čestog, teškog oblika sindroma suhoga oka.

Nađeno je kako medicinski proizvodi za zagrijavanje vjeđa imaju svoju vrijednost primjene kod disfunkcije Meibomovih žlijezda, djelujući na poboljšanje izlučivanja lipida i evaporativno suho oko.

SUMMARY

Objectives

The aim of this theoretical final writing is to describe in detail modern medicinal product pharmaceutical forms and medical devices intended for treatment of dry eye syndrome.

Materials and methods

The review was conducted by researching literature according to research topic, research subject, authors and journals.

A search of scientific articles was performed and the ones relevant for this review were selected. These articles have been studied in an analytical and critical manner in regard to the definition of scientific and/or professional problems, the research of existing knowledge of a defined problem (literary citations), the design of a work hypothesis, the selection of hypothesis testing methods, the presentation and analysis of the results and the derived conclusions.

The most important outcomes, discussions and conclusions from these relevant articles are presented in this review. Considerations of the studied issues based on the articles are an integral part of the discussion of this review.

Results

First line of dry eye syndrome treatment includes topical use of artificial tears in form of eye drops, and lubricants in gel and ointment form. Topical treatment includes use of cyclosporine

A and corticosteroides as mono- or combined therapy, and it is intended to treat the inflammatory condition of dry eye syndrome. The possible dry eye syndrome treatment includes also systematic treatment with tetracyclines and omega-3 fatty acids as food supplements, in order to act as antinflammatory agent.

Modern pharmaceutical forms that prolong eye surface retention include lipid nanocarriers including lipid nanocarriers of positive surface charge, formulated as pharmaceutical form eye drops.

Hydroxypropyl cellulose oftalmic insert (Lacrisert®) ensures prolonged protection of tear film in dry eye syndrome and it is applied 1 to 2 times daily.

Occlusion of eye puncta that is conducted with insert that preserves tears, that can be put into canaliculus or puncta presents therapeutic possibility for patients with moderate dry eye syndrome.

Mini scleral contact lenses for scleral use ar treatment option of less common, severe form of dry eye syndrome.

Medical devices for lids heating represent advanced treatment for dry eye syndrome whose main etiology includes altered composition of upper layer tear film lipides composition.

Conclusion

The coice of treatment is related mainly to multifactorial etiological dry eye characteristics and severity.

It is found that hydroxypropyl cellulose oftalmic insert is safe and efficient therapy for patients with moderate to severe dry eye syndrome, and that advances of modern pharmaceutical

forms of enhanced biopharmaceutical characteristics, like cationic lipid nanocarriers are in fact that they enlarge wettability of eye surface and enable prolonged retention of active substance on eye surface, and by this enhance the bioavailability of medicinal product.

It is found that lacrimal occlusion with punctal and canalicular inserts whether they are temporary or permanent, preserves natural tears, eases symptoms with enhancement of eye surface status with decreasing the need for artificial tears use, and represent the option for treatment of patients with moderate dry eye syndrome.

It is found that mini scleral contact lenses scleral use are option for treatment of less common, severe form of dry eye.

It is found that for eye lid warming medical devices have advance when using at Meibomian gland dysfunction, acting on enhancing the lipid secretion and evaporative dry eye.

SADRŽAJ:

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA	1
1.1. ETIOPATOGENEZA SINDROMA SUHOGA OKA	3
1.2. DIJAGNOSTIČKA PROCJENA SINDROMA SUHOGA OKA.....	7
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	9
3. MATERIJAL I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI	10
3.1. FARMAKOTERAPIJA SINDROMA SUHOGA OKA	10
3.1.1. Lokalna terapija	11
3.1.1.1. Umjetne suze i masti.....	11
3.1.1.2. Kapi za oko s ciklosporinom	15
3.1.1.3. Topikalni kortikosteroidi	16
3.1.1.4. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR).....	17
3.1.2. Sistemska terapija.....	18
3.1.2.1. Antibiotici u liječenju sindroma suhoga oka	18
3.1.2.2. Esencijalne masne kiseline u liječenju sindroma suhoga oka.....	20
3.2. SUVREMENI FARMACEUTSKI OBLICI.....	21
3.2.1. Kationski lipidni nanosustavi	24
3.2.2. Oftalmički umetci	29
3.3. SUVREMENI MEDICINSKI PROIZVODI U LIJEČENJU SINDROMA SUHOGA OKA	33
3.3.1. Oftalmički umetci za djelomičnu okluziju suznog sustava	33
3.3.1.1. Punktalni umetci	36
3.3.1.2. Kanalikularni umetci.....	40
3.3.2. Minijaturne kontaktne leće za primjenu u bjeloočnicu	42
3.3.3. Medicinski proizvodi za zagrijavanje vjeđa.....	44
4. RASPRAVA.....	47
5. ZAKLJUČAK.....	49
6. LITERATURA	51
7. ŽIVOTOPIS.....	55

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Suzni film se sastoji od tri glavna sloja. Najtanji, unutarnji sloj mucina ili mucinski sloj pomaže pri nalijeganju vodenoga sloja i pri njegovoj ravnomjernoj raspodjeli preko oka. Srednji ili vodeni sloj je najveći, najdeblji sloj kojeg proizvode žlijezde gornjih vjeđa i u biti sadrži vrlo razrijeđenu slanu otopinu. Ovaj sloj održava oko vlažnim i pomaže pri uklanjanju stranih čestica. Nedostaci ovoga sloja uzrokuju sindrom suhoga oka, u većini slučajeva. Površinski sloj suznoga filma je vrlo tanki sloj lipida. Lipide proizvode žlijezde u očnim vjeđama tj. Meibomove i Zeisove žlijezde. Ovaj sloj pomaže smanjiti evaporaciju vodenoga sloja. Mucinski sloj također smanjuje površinsku napetost između lipidnog i vodenog sloja suznoga filma, stoga pridonosi stabilnosti suznoga filma.¹

Suho oko je prepoznato kao posljedica oštećene funkcije suzne jedinice. Ona se sastoji od suznih žlijezda, površine oka, uključujući rožnicu, konjunktivu, očne vjeđe, Meibomove žlijezde, očne živce i vrčaste stanice.¹

Sindrom suhoga oka je poremećaj suznoga filma koji dovodi do oštećenja površine oka i povezanih simptoma očne nelagode. Sindrom suhoga oka se također naziva i keratoconjunctivitis sicca, keratitis sicca, sicca sindrom, kseroftalmija, bolest suhoga oka, disfunkcionalni sindrom suza ili jednostavno suho oko.¹

Pojam „suho oko“ prvi je upotrijebio švedski oftalmolog Henrik S.C. Sjögren. On je bio prvi koji je istaknuo kliničku trijadu suhoga oka, suhих ustiju i bolovima u zglobovima u svojem radu iz 1933.²

Definicija i klasifikacija sindroma suhoga oka se znatno razvijala tijekom proteklih 20 godina, prvenstveno sa spoznajom i boljim razumijevanjem patofiziologije bolesti. Radna

skupina za suho oko II (engl. Dry Eye Workshop II, DEWS II) 2017. godine predlaže sljedeću definiciju:

„Suho oko je multifaktorijalna bolest površine oka, karakterizirana gubitkom homeostaze suznoga filma, udružena s očnim simptomima kod kojih nestabilnost suznoga filma i hiperosmolarnost, upala površine oka i oštećenje uz neurosenzorne poremećaje imaju etiološku ulogu.“³

Na temelju trenutnih dokaza članovi Društva za suzni film i površinu oka (engl. Tear Film and Ocular Surface Society, TFOS) su na radionici Radne skupine za suho oko II, 2017. godine potvrdili kako definicija u obzir treba uzeti multifaktorijalnu prirodu sindroma suhoga oka, uz usuglašavanje oko gubitka homeostaze suznoga filma kao ujedinjujućeg elementa sindroma suhoga oka. Središnje značajke bolesti ostaju očni simptomi koji uključuju nelagodu i poremećaje vida ili oboje. Kako je opisano u njihovim Izvještajima patofiziologije i suznoga filma, prenošenje ključnih etioloških uloga nestabilnosti suznoga filma, osmolarnosti, upale površine oka i oštećenja smatraju se vrijednima u prepoznavanju cikličkoga procesa bolesti s različitim ulaznim točkama. U smislu sve opsežnije literature u tom području priznavanje uloge neurosenzornih poremećaja u etiologiji bolesti također je uzeto u obzir kao vrijedno za uključenje u definiciju.³

Karakteristike sindroma suhoga oka su iritacija oka, zamućen i fluktuirajući vid, nestabilnost suznoga filma, povećana osmolarnost suza i oštećenje epitela površine oka.⁴ Čini se da se prevalencija sindroma suhoga oka povećava sa starošću i prijavljena je u rasponu od 5% do 33% u odrasloj populaciji širom svijeta, što ga čini važnim javnozdravstvenim problemom.⁵ Sindrom suhoga oka negativno utječe na kvalitetu života zbog kronične iritacije i boli, koje mogu imati negativan utjecaj na značajke vida i sposobnost obavljanja uobičajenih

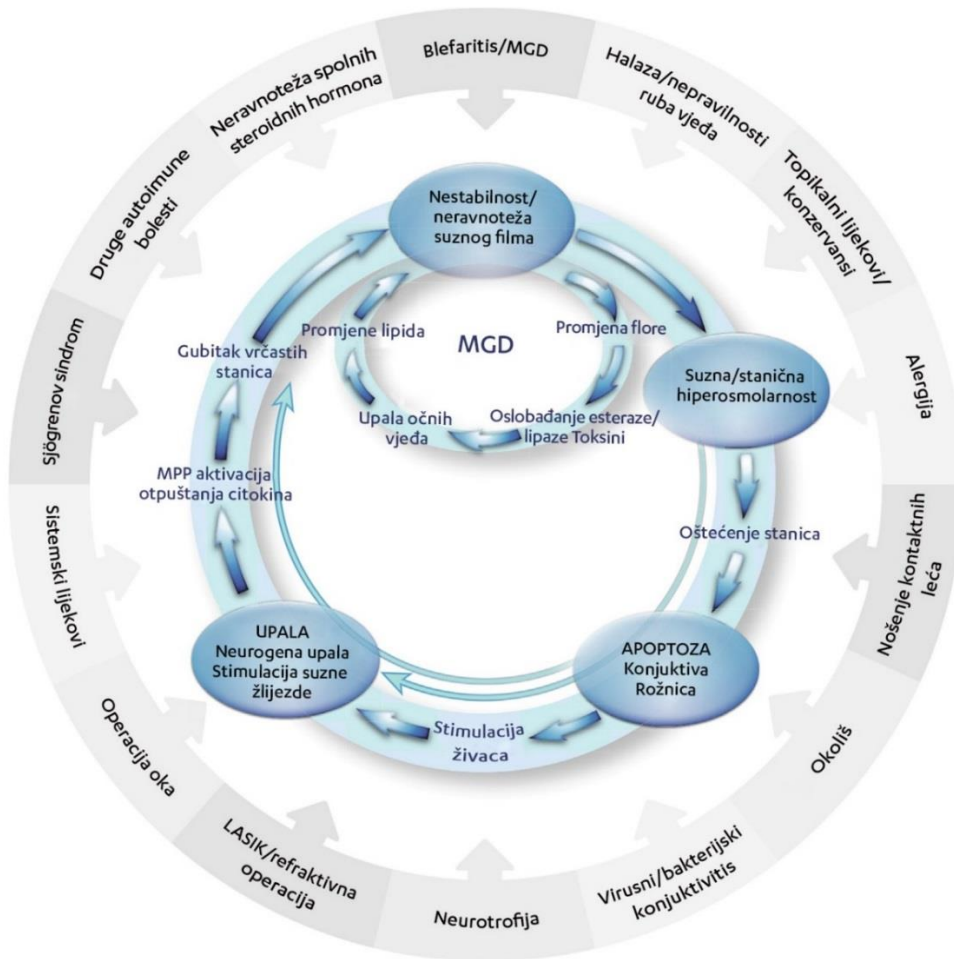
dnevnih aktivnosti (npr. čitanje, vožnja). Takvi štetni učinci na funkcioniranje mogu dovesti do tjeskobe i depresije.⁴

1.1. Etiopatogeneza sindroma suhoga oka

Slika 1 prikazuje koncept začaranoga kruga koji pridonosi patofiziologiji sindroma suhoga oka.⁴

Faktori rizika ili uzročni faktori prikazani su u vanjskom krugu, a unutarnji patološki mehanizmi u unutarnjem. Vanjski uzročni faktori su neovisni ili međusobno djelujući procesi koji mogu dovesti do ulaska u krug; bilo koji oblik sindroma suhoga oka može međusobno djelovati s ili pogoršavati druge oblike. Unutarnji patološki mehanizmi također su u interakciji, jer aktivnost u jednom području pogoršava drugi proces.⁴

Na vrhu slike 1, nestabilnost suznog filma/neravnoteža odnosi se na nenormalno brzo pucanje suznog filma nakon treptaja, uzrokovano time kada su interakcije stabilizirajućeg suznog filma kompromitirane smanjenom sekrecijom suza, odgođenim klirensom ili promijenjenim sastavom suza. To dovodi do lokalnog sušenja i hiperosmolarnosti izložene površine, oštećenja površinskog epitela i poremećaja glikokaliksa mucinskih vrčastih stanica. Hiperosmolarnost suza je središnjih događaj u začaranom krugu sindroma suhoga oka i odnosi se na stanje u kojem osmolarnost suza nadilazi osmolarnost epitelnih stanica, što dovodi do smanjenog volumena stanice i povećane koncentracije otopljenih tvari. Kako je prikazano slikom 1 hiperosmolarnost stimulira smrt površinskih epitelnih stanica i kaskadu upalnih događaja koje dovode do gubitka mucinskih proizvodnih vrčastih stanica. To pogoršava nestabilnost suznoga filma i pridonosi slijedu događaja koji trajno održavaju sindrom suhoga oka.⁴

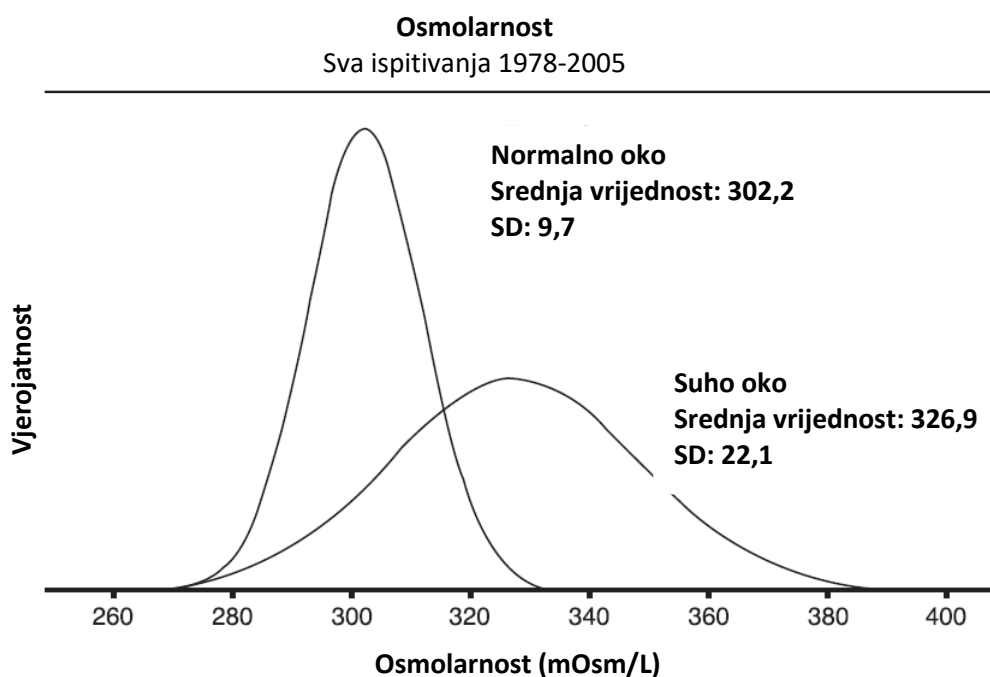


Slika 1. Predložena shema teorije začaranoga kruga u patologiji bolesti suhoga oka. MMP: matriks metaloproteinaza. LPS: lipopolisaharid. MGD (engl. Meibomian gland dysfunction): disfunkcija Meibomovih žlijezda.⁴

Glavne skupine sindroma suhoga oka prema Izvještaju s internacionalne radionice suhoga oka (DEWS) su suho oko uslijed nedostatka vodenoga sloja i evaporativno suho oko. Iako obje skupine imaju slične znakove (smanjenje stabilnosti i povećanje osmolarnosti suznoga filma) suho oko uslijed nedostatka vodenoga sloja se najviše odnosi na neuspješnu sekreciju suza, a evaporativno suho oko uslijed prekomjernog gubitka vode s izložene površine oka u prisutnosti normalne sekrecije suznih žlijezda.⁶ Suho oko uslijed nedostatka suza dijeli se na Sjögrenov sindrom i ne-Sjögrenov sindrom. Najčešći uzrok evaporativnoga suhoga oka je

disfunkcija Meibomovih žlijezda.⁵ Također je važno napomenuti da obje skupine mogu postojati istovremeno.⁶

Hiperosmolarnost suza rezultat je smanjenoga toka suza (suho oko uslijed deficita vodenoga sloja) i/ili povećane evaporacije vodene faze s izložene površine oka (evaporativno suho oko). Evaporativno suho oko prevladava i u većini slučajeva je kombinacija suhoga oka radi nedostatka suza i evaporativnoga suhoga oka (koje je urokovano nedostatkom lipida ili ugroženom kvalitetom lipida). Bolesnici sa sindromom suhoga oka s ili bez smanjenja volumena suza, imaju veće stope evaporacije suza nego kontrolna skupina, a to dovodi do hipertoničnosti suza.⁴



Slika 2. Normalna distribucija osmolarnosti suza u normalnom oku i oku bolesnika sa sindromom suhoga oka. „Cut off“ vrijednost za bolest suhoga oka dobivena presjekom krivulja definirana je kao 315,6 mOsmol/L. (SD = standardna devijacija).⁴

Kod zdravih ljudi, osmolarnost krvi je od 285-295 mOsm/L, a osmolarnost suznog filma je s tim u homeostazi, uz zabilježena mjerenja od 296-302 mOsm/L. Međutim, kod bolesnika

sa sindromom suhoga oka takva vrijednost je općenito 316-360 mOsm/L. Za pikove osmolarnosti suznoga filma od 800-900 mOsm/L se smatra da se pojavljuju u centralnom dijelu rožnice, ali ne i u menisku, gdje se prikupljaju uzorci u kliničkoj praksi. Analiza podataka iz 16 ispitivanja objavljenih od 1978-2004 ustanovila je da postoji znatno preklapanje između vrijednosti osmolarnosti kod „normalnog” oka i onih u bolesnika sa sindromom suhoga oka (Slika 2).⁴

Hiperosmolarnost suza dovodi do morfoloških promjena poput apoptoze stanica konjunktive i rožnice. Također je povezano s upalnim događajima koje vode do daljnje smrti stanica i gubitka vrčastih stanica koje luče mucin. Hiperosmolarnost će naposljetku dovesti do sloma funkcije epitelne barijere rožnice.⁴

Suho oko može biti uzrokovano i različitim jatrogenim intervencijama, uključujući topikalne i sistemske lijekove, upotrebu kontaktnih leća i oftamloške operacije i ne-operativne procedure. Popis sistemskih lijekova za koje se zna ili sumnja da su povezani sa simptomima suhoga oka je opsežan⁷ a uključuje sljedeće skupine lijekova: antihistaminike, antidepresive (inhibitori monoamin oksidaze, triciklički antidepresivi, selektivni ihibitori ponovne pohrane serotonina), antikolinergike, diuretike (tiazidi, inhibitori karboanhidraze, kalij štedeći lijekovi), inhibitore angiotenzin-konvertirajućeg enzima, oralne kontraceptive (estrogen, progesteron, estrogen/progesteron), narkotike (opioidi), antiparkinsonike (agonisti dopamina, antikolinergici, selektivni inhibitori monoamin oksidaze B), beta blokatore, antipsihotike (fenotiazini), anksiolitike (benzodiazepini).⁸

Predloženi su višestruki različiti mehanizmi za opis učinka lijekova na simptome suhoga oka i jedinstveno su povezani s određenom skupinom primijenjenih lijekova.⁷ Brojni lijekovi u sistemskoj primjeni, poput antihistaminika, beta blokatora, spazmolitika, diuretika i nekih

psihotropnih lijekova, uzrokuju smanjenje sekrecije suza i faktor su rizika za razvoj sindroma suhoga oka. Stopa sekrecije suza pada kasnije u životu.⁹

1.2. Dijagnostička procjena sindroma suhoga oka

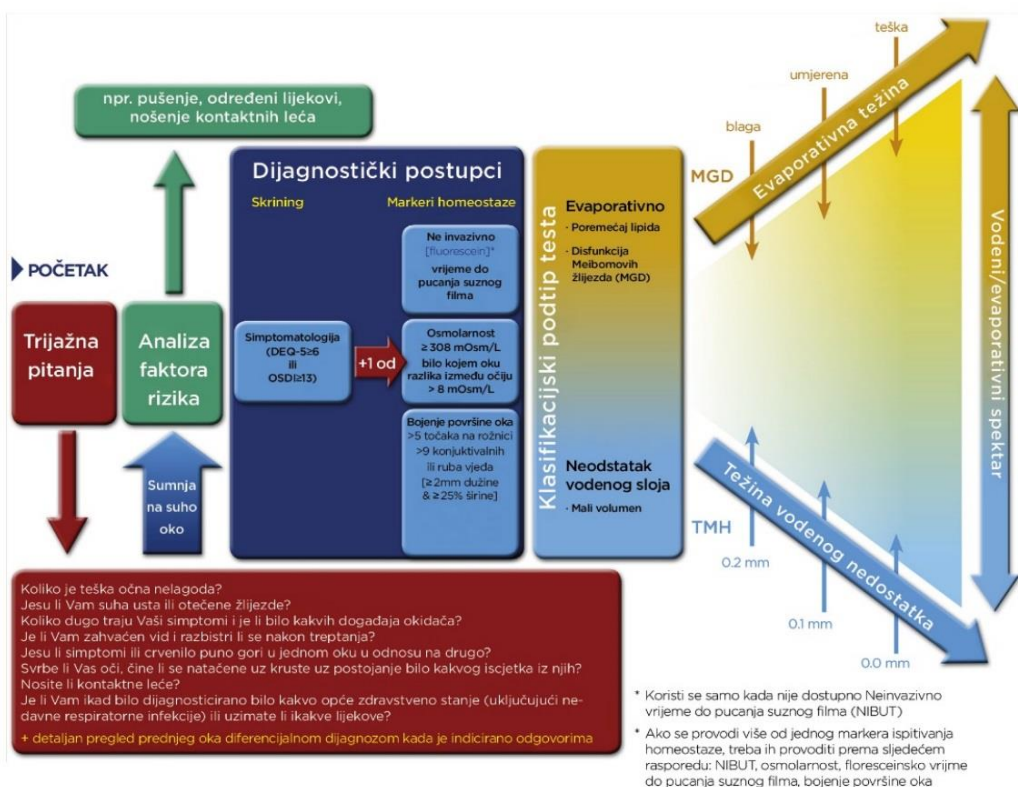
Dijagnostika suhoga oka nije uvijek laka i jednostavna, s obzirom na postojanje različitih oblika suhoga oka, kao i drugih oboljenja konjunktive i rožnice vrlo slične simptomatologije u svojoj kliničkoj manifestaciji. Konačno postavljanje dijagnoze suhoga oka rezultat je prikupljanja različitih podataka dobivenih tijekom više dijagnostičkih postupaka.¹⁰

Dijagnostika suhoga oka obuhvaća izvođenje niza kliničkih metoda i laboratorijskih testova. Biomikroskopija s objektivnim testovima za provjeru suznoga filma (Schirmer I, rose bengal, vrijeme pucanja prekornealnog suznog filma), provjeravanje kornealne osjetljivosti i citologija konjunktive predstavljaju optimalne dijagnostičke postupke suhoga oka u svakodnevnom radu. Kombinacija kliničkih i patohistoloških metoda pregleda prednje površine oka put je ka kvalitetnoj i točnoj dijagnozi suhoga oka.¹⁰

Iako literatura pruža opsežnu raspravu o ulozi i prikladnosti trenutno korištenih ispitivanja ili setova ispitivanja za dijagnozu suhoga oka, ne postoji ispitivanje s dobro ustanovljenim „cut off“ vrijednostima koji bi predstavljalo zlatni standard. Predloženi slijed dijagnostičkih testova je: anamneza i pregled nakon kojih slijedi upitnik o simptomima; vrijeme do pucanja suznog filma i bojenje površine oka fluoresceinom; Schirmerov test; morfologija vjeđa i ekspresija Meibomovih žlijezda. Najčešće se navode ispitivanja raspršenog svjetla i bojenje fluoresceinom nakon čega slijedi vrijeme do pucanja suznog filma i anamneza. Idealna dijagnostička metoda ponajprije bi trebala biti neinvazivna, objektivna, specifična, izvodljiva i

održiva u smislu troška i vremena. Trenutno niti jedno od sadašnjih ispitivanja u dijagnozi suhoga oka ne ispunjava potpuno takve kriterije.⁶

Simptomi i najmanje jedan pozitivan rezultat markera homeostaze (Slika 3) trebao bi biti dio dijagnostičkog postupka sindroma suhoga oka. Ako bolesnik ima simptome sindroma suhoga oka, bolest se dijagnosticira kada je barem jedan rezultat testa homeostaze pozitivan. Ovo se može pojaviti čak i ako liječnik nema pristup cijeloj seriji preporučenih testova. Međutim, ako liječnik ima pristup samo ograničenom broju testova markera homeostaze i oni se pokažu kao negativni, može biti potrebno daljnje upućivanje radi potvrde rezultata ostalih mjerenja, koji liječniku nisu dostupni, prije nego što se isključi dijagnoza simptoma suhoga oka.¹¹



Slika 3. Skup dijagnostičkih testova sindroma suhoga oka.¹¹

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog teorijskog specijalističkog rada je pregledno opisati suvremene farmaceutske oblike lijekova i medicinske proizvode namijenjene liječenju sindroma suhoga oka.

Detaljan opis farmaceutsko-tehnoloških i biofarmaceutskih značajki suvremenih farmaceutskih oblika lijekova te učinkovitosti suvremenih medicinskih proizvoda koji se koriste u liječenju različitih oblika sindroma suhoga oka uvelike će pridonijeti razumijevanju potrebe za njihovom pravilnom i sigurnom primjenom i osigurat će glavne smjernice njihovog daljnjeg razvoja.

3. MATERIJAL I METODE - SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

Literatura je pretraživana prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Pretraživana je od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabrani članci relevantni za problematiku ovoga specijalističkog rada.

Relevantni članci proučavani su na analitički i kritički način s obzirom na definiranje znanstvenog i/ili stručnog problema, istraživanje postojećih znanja o definiranom problemu (literaturni navodi), oblikovanje radne hipoteze, odabir metoda za ispitivanje hipoteze, prikaz i analizu rezultata te izvedene zaključke.

Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci koji su prikazani ovim specijalističkim radom. Na temelju proučavanih članaka izvedena su vlastita razmatranja proučavane problematike koja su sastavni dio rasprave ovog specijalističkog rada.

3.1. Farmakoterapija sindroma suhoga oka

Načini liječenja sindroma suhoga oka su različiti.¹ Farmakoterapija se uglavnom fokusira na upalno stanje i obnovu suza.¹² Ciljevi liječenja su olakšanje simptoma suhoga oka, poboljšanje bolesnikovog osjećaja ugone, obnova površine oka i suznog filma i kada god je moguće, sprječavanje oštećenja rožnice. Liječenje uključuje edukaciju bolesnika, prilagodbu uvjeta okoliša i promjenu načina prehrane.¹

U nastavku rada opisane su vrste i načini lokalnog liječenja sindroma suhoga oka kao što su liječenje umjetnim suzama, kapima za oko s ciklosporinom, kortikosteroidima odnosno

nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Nakon takvih klasičnih načina liječenja sindroma suhoga oka obrađene su mogućnosti liječenja dodacima prehrani i peroralnim oblicima lijekova.

3.1.1. Lokalna terapija

3.1.1.1. Umjetne suze i masti

Umjetne suze su često prva linija liječenja te se koriste kao zamjena za prirodne suze.⁸ Umjetne suze su lubrikantske kapi za oko koje se koriste za liječenje simptoma suhoće i iritacije povezane s nedostatnom proizvodnjom suza. Umjetne suze dostupne su kao lijekovi koji se izdaju bez recepta.¹ Pretežno su izotonične puferirane otopine koje sadrže elektrolite, površinski aktivne tvari i različite tvari za prilagodbu viskoznosti.¹² Bolesnici s blagim povremenim simptomima koje mogu ublažiti umjetne suze obično ne zahtijevaju protuupalno liječenje, a takvu vrstu liječenja treba uzeti u obzir kasnije u tijeku liječenja.¹² Blaga stanja bolesti zahtijevaju primjenu umjetnih suza četiri puta na dan, dok teži slučajevi zahtijevaju češću primjenu (10-12 puta na dan). Takvi bezreceptni lijekovi razlikuju se po sastavu, indikacijama i konzervansima koje sadrže. Njihovu viskoznost, vrijeme zadržavanja i prianjanje na površinu oka određuju sastojci kao što su derivati celuloze (primjerice, hidroksipropilmetilceluloza), polivinilpirolidon, kondroitin sulfat i natrijev hijaluronat.¹

Liječenje umjetnim suzama olakšava simptome, ali često bez učinka na oštećenja površine oka. Niže su navedene vrste umjetnih suza i preporuke za primjenu:

- Umjetne suze s lipidima korisne su u bolesnika s disfunkcijom Meibomovih žlijezda, s obzirom da stabiliziraju suzni film povećavanjem postojećeg lipidnog dijela suznoga sloja.

- Umjetne suze bez konzervansa korisne su u bolesnika s umjerenim do teškim oblikom sindroma suhoga oka kojima je potrebna primjena umjetnih suza više od 4 puta na dan. Takvi pripravci pomažu u minimiziranju oštećenja površine oka uslijed izloženosti konzervansima; poput benzalkonijevog klorida koji može oštetiti površinu oka pri učestaloj primjeni.
- Umjetne suze s kompatibilnim otopljenim tvarima korisne su u bolesnika s hiperosmotskim suznim filmom (prekomjerna evaporacija suza). Takvi pripravci osiguravaju osmotsku zaštitu, povećavaju unutarstaničnu osmolarnost i štite epitel rožnice od oksidativnog stresa.
- Hipotonične umjetne suze se također koriste kada postoji hiperosmotski suzni film; smanjuju osmolarnost suznoga filma i upalu na površini oka.
- Oftalmički gelovi i masti su korisni u bolesnika s teškim oblikom suhoga oka i nepotpunim zatvaranjem kapka.⁸

Povećanjem viskoznosti kapi produljuje se djelovanje; ali i mogućnost privremenog zamućenja vida. Konzervansi se dodaju u spremike za višekratnu primjenu s ciljem smanjenja rizika od bakterijske infekcije i produljenja roka valjanosti. Mnogi oftalmički lijekovi sadrže konzervanse te se s povećavanjem učestalosti primjene i duljinom liječenja povećava rizik od nuspojava. Prilikom preporuke proizvoda s umjetnim suzama, liječnik treba uzeti u obzir osjetljivost bolesnika na konzervanse, učestalost primjene, težinu bolesti i trošak liječenja.¹

Oftalmičke masti su lubrikanti koji se koriste za zaštitu površine oka i mogu se primijeniti u debelom sloju. Mast prijanja na površinu oka dulje od umjetnih suza ili gela. Obično se koriste prije večernjeg odlaska na spavanje, kako bi se olakšali simptomi suhoga oka i osigurali nesmetan san. Uslijed primjene debljeg sloja oftalmičke masti mogu zamutiti vid.

Uobičajeni sastojci oftalmičkih masti su vazelin i tekući parafin, kao i lanolinski alkoholi te tekući lanolin.¹³ Konvencionalni oblici očnih pripravaka kao što su otopine - kapi za oko (Slika 5) i masti, predstavljaju otprilike 90% lijekova za oko koji su trenutno u prometu.¹⁴ U tablici 1 u nastavku, prikazani su proizvodi koji sadrže umjetne suze, koji su dostupni na hrvatskom tržištu, lijekovi i medicinski proizvodi koji se mogu koristiti kao pomoć pri olakšavanju simptoma sindroma suhoga oka.

Tablica 1. Umjetne suze dostupne na tržištu RH.³⁰

NAZIV	GLAVNI SASTOJCI	KONZERVANS	ROK VALJANOSTI NAKON OTVARANJA
BEPANTHOL	natrijev hijaluronat 0,15 %, dekspantenol 2 %	NE	90 dana
BEPANTHOL monodoze	natrijev hijaluronat 0,15 %, dekspantenol 2 %	NE	24 sata od otvaranja monodoze
BLINK CONTACTS	natrijev hijaluronat 0,15 %	DA (OcuPure)	45 dana
BLINK INTENSIVE	polietilen glikol 400 0,25 %, natrijev hijaluronat 0,25 %	DA (OcuPure)	45 dana
HYABAK	natrijev hijaluronat 0,15 %, aktinokinol	NE	90 dana
HYPROMELOZA	hipromeloza, dekspantenol	DA (BAK)	28 dana
ISOPTO TEARS	Hipromeloza	DA (BAK)	4 tjedna
MAKULIN FRESH	natrijev hijaluronat 0,2 %, biljni hidrolati	NE	60 dana
OCUHYLC	natrijev hijaluronat, neven	NE	90 dana
OPTIVE	natrijeva karboksimetil celuloza 0,5 %, glicerol 0,9 %, L-karnitin, eritritol	DA (Purite)	6 mjeseci
OPTIVE FUSION	natrijeva karboksimetil celuloza 0,5 %, natrijev hijaluronat 0,1 %, glicerol 0,9 %, eritritol	DA (Purite)	6 mjeseci
OPTIVE PLUS	natrijeva karboksimetil celuloza 0,5 %, glicerol 1 %, ricinusovo ulje, L-karnitin, eritritol	DA (Purite)	6 mjeseci
PROCVLI N TEARS	hijaluronska kiselina 0,2 %	DA (BAK)	30 dana
REFRESH CONTACTS	natrij karboksimetil celuloza 0,5%	DA (Purite)	60 dana
SYSTANE BALANCE	propilen glikol 0,6 %, hidroksipropil guar, miner. Ulje	DA (POLYQUAD)	6 mjeseci
SYSTANE GEL drops	polietilen glikol 0,4 %, propilen glikol 0,3 %	DA (POLYQUAD)	6 mjeseci
SYSTANE HIDRATATION	natrijev hijaluronat, polietilen glikol 400, propilen glikol, hidroksipropil guar	DA (POLYQUAD)	3 mjeseca
SYSTANE ULTRA	polietilen glikol 400 0,4 %, propilen glikol 0,3 %, hidroksipropil guar	DA (POLYQUAD)	6 mjeseci
THEALAZ DUO	trehaloza 3 %, natrijev hijaluronat 0,15 %	NE	3 mjeseca
UNITEARS	hipromeloza, dekspantenol	NE	3 mjeseca
VIZOL S 0,21%	natrijev hijaluronat 0,21 %	NE	180 dana
VIZOLS 0,4%	natrijev hijaluronat 0,4 %	NE	180 dana
VIZOL S ALLERGY	ectoin 2 %	NE	6 tjedana
VIZOL S INTENSIVE	natrijev hijaluronat 0,15 %, dekspantenol 2 %	NE	180 dana

BAK - benzalkonijev klorid

POLYQUAD- polidronium klorid

3.1.1.2. Kapi za oko s ciklosporinom

Novo doba u liječenju srednje teškog i teškog oblika sindroma suhoga oka započelo je uvođenjem oftalmološke emulzije *Cyclosporin A (CsA)* 2002. godine.¹⁵ Ciklosporin je visoko specifičan imunomodulator koji sprječava aktivaciju T-limfocita i značajno smanjuje razine upalnih citokina u konjunktivalnom epitelu s porastom vrčastih stanica. Također inhibira puteve apoptoze posredovane mitohondrijima.¹

Prednosti lokalne terapije takvim imunomodulatorom su sigurnost, dobra podnošljivost, značajno ublažavanje simptoma suhoga oka, smanjenje učinaka bolesti na funkciju vida i povećana proizvodnja prirodnih suza. Ciklosporin A koristi se u koncentraciji od 0,05%, 0,1%, 0,2% i 0,4% (najčešće 0,05%). Primijenjen samostalno ili u kombinaciji s lokalnim kortikosteroidima i umjetnim suzama bez konzervansa, zaustavlja progresiju kroničnoga sindroma suhoga oka kod nekih bolesnika, a oboljeli su barem godinu dana bez simptoma i znakova bolesti. Kombinacija Ciklosporina A 0,05% 2 puta dnevno (*Restasis*®) i umjetnih suza s natrij karboksimetilcelulozom minimalno 1 puta dnevno (*Refresh Tears*®), predstavlja kompatibilan izbor istodobnog liječenja sa zadovoljavajućim rezultatima.¹⁵

Ciklosporin A učinkovit je u brojnim slučajevima imunopatologije oka. Sistemska primjena lijeka koristi se u liječenju lokalnih oftalmičkih stanja koja uključuju citokine, poput odbacivanja transplantata rožnice, autoimunog uveitisa i sindroma suhoga oka. Međutim ciklosporin može uzrokovati teške bubrežne i kardiovaskularne komplikacije. Lokalnom se primjenom izbjegavaju različite nuspojave povezane sa sistemskim dostavljanjem, što lokalno primjenjenom lijeku daje široki sigurnosni profil. Topikalni ciklosporin A prvi je lijek koji je odobrila Američka agencija za hranu i lijekove indiciran za liječenje bolesnika sa sindromom

suhoga oka s manjkom suzne tekućine. Stavljen je u promet kao lijek „Restasis“ 0,05% oftalmička topikalna emulzija i kao „Cyclomune“ kompanije Sun Pharma u Indiji.¹

U Europskoj uniji je putem centraliziranog postupka za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet pri Europskoj agenciji za lijekove od 19.3.2015. godine dostupan lijek Ikervis 1 mg/ml kapi za oko, emulzija.¹⁶ Ikervis je indiciran za liječenje teškog keratitisa u odraslih bolesnika sa sindromom suhoga oka koji se ne poboljšava unatoč liječenju umjetnim suzama. Djelotvornost i sigurnost Ikervisa procijenjene su u dva randomizirana, dvostruko slijepa, vehikulumom kontrolirana klinička ispitivanja u odraslih bolesnika s dijagnozom sindroma suhoga oka (keratokonjunktivitis sicca) koji su ispunili kriterije DEWS.¹⁷

Više ispitivanja podupiru primjenu topikalnog ciklosporina za liječenje bolesti suhoga oka koja je uzrokovana nedovoljnom proizvodnjom suza. Korištenje koloidnih nosača kao što su micle, nanočestice i liposomi je obećavajući pristup boljoj toleranciji i bioraspoloživosti djelatne tvari u oku.¹

3.1.1.3. *Topikalni kortikosteroidi*

Za upalna stanja povezana sa sindromom suhoga oka učinkovitim se smatraju topikalni kortikosteroidi kao što su loteprednol, etabonat, deksametazon, prednizolon i fluorometolon. Isti su odobreni od strane Američke agencije za hranu i lijekove za liječenje upalnih stanja konjunktive, rožnice i prednjeg segmenta oka. Općenito se preporučuju za kratkotrajnu primjenu, jer produljena primjena može rezultirati nuspojavama kao što su infekcija oka, glaukom i katarakta¹, stoga se steroidi kod bolesnika sa suhim okom obično koriste tijekom jednog ili dva tjedna.¹²

Topikalni steroidi se također koriste za smanjivanje upale površine suhoga oka, često u kombinaciji s ciklosporinom A. Učinak kortikosteroda na upalnu kaskadu, posebno blokiranje ciklooksigenaze, proizvodnju prostanoida iz arahidonske kiseline i stimulacija apoptoze limfocita, je dobro poznato i vjerojatno je razlog djelotvornosti takvog liječenja u praksi. Kortikosteroidi također pokazuju lokalnu imunomodulatornu aktivnost kroz inhibiciju aktivnosti određenih transkripcijskih faktora. Klinička ispitivanja su pokazala učinkovitost topikalnih kortikosteroida pri smanjenju težine simptoma. Nažalost, dugotrajna topikalna ili sistemska primjena kortikosteroida povezana je s nuspojavama kao što su očna hipertenzija, katarakta i oportunističke infekcije. Ponavljajuća kratkotrajna primjena topikalnih kortikosteroida je obećavajuća metoda primjene topikalnih kortikosteroida i korištenja njihovih korisnih učinaka, uz minimiziranje rizika za pojavu nuspojava.⁶

3.1.1.4. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR)

Usljed učinaka kortikosteroida pri dugotrajnoj primjeni i njihovog lokalnog suprimiranja odgovora imunološkog sustava u bolesnika koji već imaju kompromitiranu površinu oka, za liječenje sindroma suhoga oka sve se više koriste nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAR). Takvi lijekovi akutno smanjuju nelagodu oka radi svog analgetičkog učinka te nadalje smanjuju upalu.¹²

Različiti nesteroidni protuupalni lijekovi korišteni su za liječenje sindroma suhoga oka, uključujući pranoprofen (0,1%), diklofenak (0,1%), ketorolak (0,4%) i indometacin (0,1%).¹⁸ Kapi za oko nesteroidnih protuupalnih lijekova kao što su diklofenaknatrij i ketorolak smanjuju upalu povezanu sa sindromom suhoga oka.¹

Osmoprotektivni učinak različitih NSAR procijenili su Sawazaki i suradnici na animalnom modelu štakora. Diklofenakom je bilo moguće potisnuti apoptozu induciranu s hiperosmolarnošću i prestanak staničnog rasta. Klinička ispitivanja su pokazala da je nakon korištenja NSAR uslijedila redukcija očne nelagode u bolesnika sa sindromom suhoga oka. Međutim, objavljeni su pojedinačni prikazi slučajeva oštećenja rožnice u pojedinaca s teškim oblikom sindroma suhoga oka. Prema tome, objavljena ispitivanja s NSAR kod sindroma suhoga oka ne traju duže od 1 mjeseca, unatoč tome što je sindrom suhoga oka kronična bolest. Ispitan je učinak liječenja s NSAR na osjetljivost rožnice u zdravih ispitanika i u bolesnika sa sindromom suhoga oka. Čini se da rezultati tih ispitivanja pokazuju da neki NSAR, diklofenak naročito, imaju utjecaj na smanjenje osjetljivosti rožnice i u zdravih ispitanika i u ispitanika sa suhim okom. Stoga je predloženo da je NSAR potrebno koristiti s oprezom u bolesnika sa Sjörgenovim sindrom.¹⁸

3.1.2. Sistemska terapija

3.1.2.1. Antibiotici u liječenju sindroma suhoga oka

Dodatno uz antibakterijsko djelovanje, makrolidni antibiotici (azitromicin) i derivati tetraciklina (tetraciklin, doksiciklin i minociklin) imaju imunomodulatorna svojstva za koje je primijećeno da smanjuju upalu površine oka i normaliziraju proizvodnju Meibomovih žlijezda.⁶

Nije ustanovljena optimalna shema doziranja tetraciklina za liječenje sindroma suhoga oka, a predloženo je više različitih režima doziranja: 50 ili 100 mg doksiciklina jedanput na dan, 200 mg dva puta na dan tijekom 1 mjeseca nakon čega slijedi 200 mg dnevno ili inicijalna doza od 50 mg na dan prva dva tjedna nakon čega slijedi 100 mg na dan tijekom razdoblja od 2,5

mjeseca naizmjenično. Također je predložena dugotrajna primjena niske doze doksiciklina (20 mg).¹⁸

Dodatno uz poznate nuspojave tetraciklina koji uključuju probavne simptome i fotoosjetljivost, pojavila su se sigurnosna pitanja povezana s dugotrajnom primjenom antibiotika. Kako bi se minimizirali rizici, nedavna ispitivanja sugeriraju da bi tromjesečno liječenje sa 100 mg minociklina moglo biti dostatno za dovođenje značajnog meibomianitisa pod kontrolu koja je održana najmanje 3 mjeseca nakon ukidanja terapije.¹⁸

Osnove djelovanja peroralnih tetraciklina u liječenju sindroma suhoga oka bile bi smanjenje razine proinflammatoryh citokina TNF α i IL-1, tj. smanjenje kemotaksije neutrofila i smanjena aktivnost MMP, tj. antilagenolitička aktivnost. U 30 do 50% bolesnika s rozacea blefaritisom kombinacija peroralnih tetraciklina i ekspresija Meibomovih žlijezda dala je zadovoljavajuće rezultate.¹⁵ Tetraciklini mijenjaju sastav masnih kiselina u Meibomovim žlijezdama, što osigurava stabilniji suzni film s manjom evaporacijom suza.⁸ Takvi rezultati mogu biti posebno korisni u sindromu suhoga oka koji se pojavljuje sekundarno u odnosu na rozaceu i belfaritis. Eksperimentalna su ispitivanja pokazala da doksiciklin može inhibirati c-Jun N-terminalnu kinazu, ekstracelularnu kinazu povezanu sa signalom i signaliziranje protein kinaze aktivirano mitogenom u epitelnim stanicama površine oka izložene hiperosmolarnom stresu. Unatoč opsežnim dokazima iz eksperimentalnih ispitivanja koji ukazuju na potencijalnu korist primjene derivata tetraciklina u liječenju sindroma suhoga oka, klinički dokaz njegove djelotvornosti ostaje ograničen.⁶

3.1.2.2. *Esencijalne masne kiseline u liječenju sindroma suhoga oka*

Kod bolesti suhoga oka postoji interes za liječenje esencijalnim masnim kiselinama (EMK). Topikalna i sistemska primjena esencijalnih masnih kiselina procjenjuje se u smislu olakšanja manifestacija sindroma suhoga oka.¹⁹

EMK su prekursori eikozanoida, hormona lokalnog djelovanja koji su uključeni u posredovanje u upalnim procesima. EMK mogu biti od koristi kod bolesnika sa sindromom suhoga oka na način da smanjuju upalu i mijenjaju sastav Meibomovih lipida.¹ Peroralni dodaci prehrani omega-3 masnih kiselina koriste se kod disfunkcije Meibomovih žlijezda i evaporativnoga suhoga oka. Omega-3 masne kiseline snižavaju mjeru upale očnih vjeđa i mijenjaju svojstva sekrecije Meibomovih žlijezda, osiguravajući tako stabilniji suzni film.⁸ Liječnici kliničari mogu preporučiti unos omega-3 masnih kiselina putem hrane radi olakšavanja sindroma suhoga oka.¹

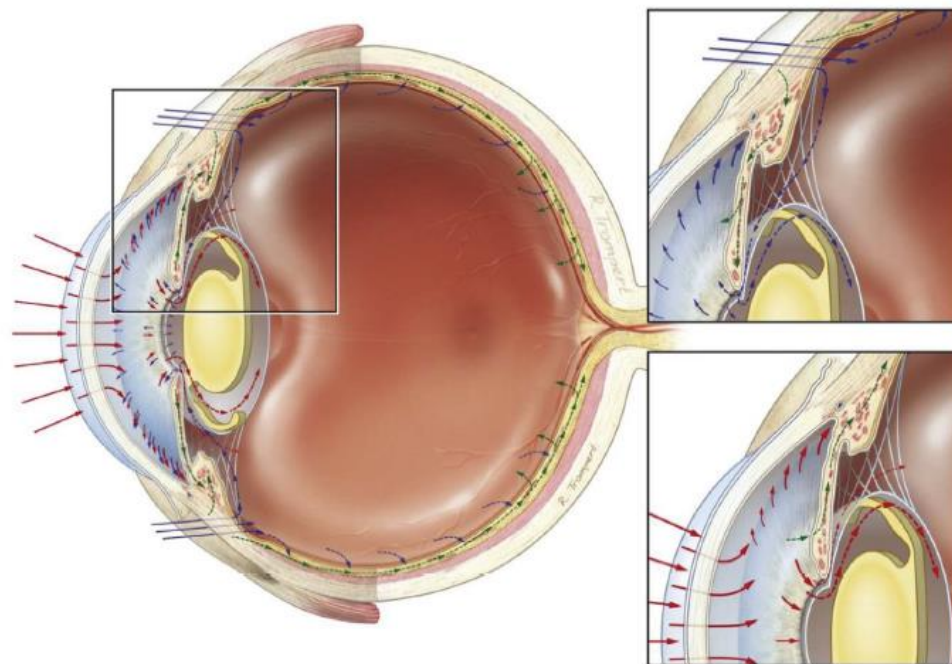
Ispitivanje koje su proveli Rashid i suradnici na Institutu za istraživanje oka u Massachusettsu, po prvi put su pokazali korist topikalne primjene određene masne kiseline u liječenju sindroma suhoga oka. Otkrili su da liječenje topikalnom alfa-linolenskom kiselinom (ALA) značajno smanjuje znakove suhoga oka i upalnih promjena i na staničnoj i na molekularnoj razini. Stoga bi topikalna primjena ALA mogla biti nova smjernica za liječenje kliničkih znakova i upalnih promjena u sindromu suhoga oka.¹

Trenutno ne postoji konsenzus vezano uz optimalni protokol, naročito doziranje, sastav ili trajanje liječenja. Trenutno je u tijeku veliko, multicentrično, randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje (ispitivanje DREAM) u kojem se procjenjuje djelotvornost i sigurnost EMK (dozirano kao 2000 mg EPA + 1000 mg DHA/ na dan) tijekom 24 mjeseca. Pretpostavlja

se da će ispitivanje rezultirati preporukama primjene visoke doze omega-3 EMK za liječenje sindroma suhoga oka.¹⁸

3.2. Suvremeni farmaceutski oblici

U svim liječenjima oka i operacijama koje uključuju lijekove, put dostavljanja lijeka ima važnu ulogu. Iako se sistemski primijenjeni lijekovi raspodjeljuju u tkiva oka, potrebne su visoke doze koje često uzrokuju nuspojave. Stoga se prednost daje topikalnom putu primjene. Lijekovi primijenjeni topikalno apsorbiraju se kornealnim i nekornealnim putovima apsorpcije (Slika 4).²⁰

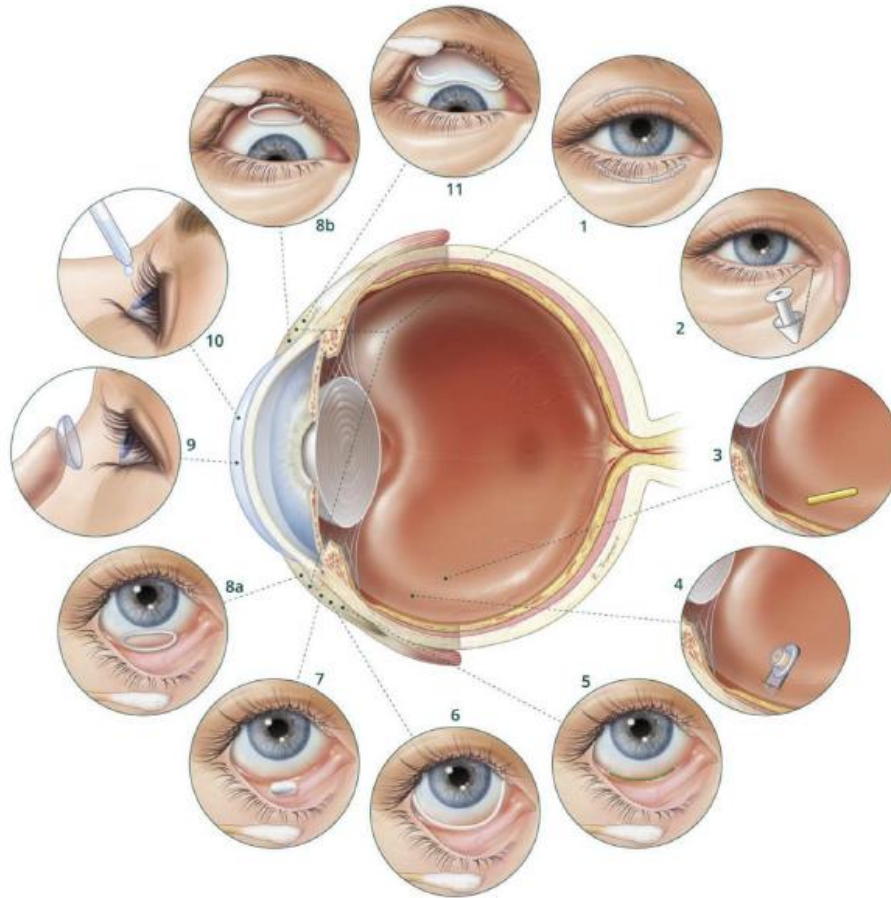


Slika 4. Putevi dostavljanja lijeka u oko.²⁰

Crvene strelice prikazuju kornealni put dostavljanja s penetracijom kroz rožnicu oka u prednju očnu sobicu i klirens putem trabekularne mreže. Mali dio lijeka (ovisno o molekularnoj težini i lipofilnosti) migrirat će u tkivo šarenice ili će se vezati za pigment melanin, odakle može dospjeti u stražnju očnu sobicu (zelene strelice). Donja manja slika prikazuje uvećano kornealni

put. Plave strelice prikazuju nekornealni put gdje lijekovi prolaze putem konjunktive kroz bjeloočnicu u žilnicu i u jednoj mjeri kroz mrežnicu u staklovinu (zelene strelice). U staklovinu, male molekule lijeka (< 2 nm) eliminirat će se putem barijere krv-mrežnica (plave strelice). Većina lijeka doći će do prednje očne sobice putem otjecanja očne vodice. Gornja manja slika prikazuje uvećani nekornealni put primjene lijeka i prijenosa lijeka (difuziju) u prednju očnu sobicu. Prikazana je leća kako bi se naglasilo da se leća zbog svoje anatomske pozicije može koristiti kao sustav za dostavu lijeka.²⁰

Molekule lijeka s visokom kornealnom permeabilnošću (npr. male molekule s hidroksilnom skupinom) preferiraju kornealni put. Lijekovi s niskom kornealnom permeabilnošću (npr. velike molekule i proteini) prolazit će u oko putem konjunktive i/ili bjeloočnice, tzv. nekornealnim putem apsorpcije. Takvim putem se lijek dostavlja u staklovinu pasivnom difuzijom.



Slika 5. Pregled medicinskih proizvoda za dostavljanje lijeka²⁰

Kao odgovor na poteškoće pri primjeni konvencionalnih oblika lijekova, ispitivane su druge mogućnosti. To su pretežno medicinski proizvodi koji sadrže lijekove (Slika 5), a prikazani su sljedeći medicinski proizvodi:

1. Konjunktivalni umetak Ocufit SR[®], može se primjenjiti u gornju ili donju konjunktivalnu vrećicu.
2. Punktalni umetak kao što je Dextenza[®] ili Evolute[®] potrebno je umetnuti u donji punktum.
3. Intravitrealni implantant kao što su Illuven[®] ili Surodex[®] implantiraju se ili injiciraju u staklovinu.
4. Intravitrealni implantant Retisert[®] implantira se u staklovinu i fiksira za bjeloočnicu.

5. Konjunktivalni umetak OphthaCoil proizvod je koji se primjenjuje iza donje vjeđe u konjunktivalnu vrećicu.
6. Konjunktivalni umetak Helios™ je prsten koji se primjenjuje oko očne jabučice u donju i gornju konjunktivalnu vrećicu.
7. Konjunktivalna tableta, Lacrisert® ili Mydriaserit® primjenjuju se u donju konjunktivalnu vrećicu.
8. Konjunktivalni umetak Ocusert® može se primjeniti u donju (8a) i gornju (8b) konjunktivalnu vrećicu.
9. Kontaktne leće za dostavu lijeka primjenjuju se na rožnicu.
10. Kapi za oko koje se osnivaju na nanotehnološkom pristupu.
11. Konjunktivalni umetak za gornju konjunktivu, TODDD™.²⁰

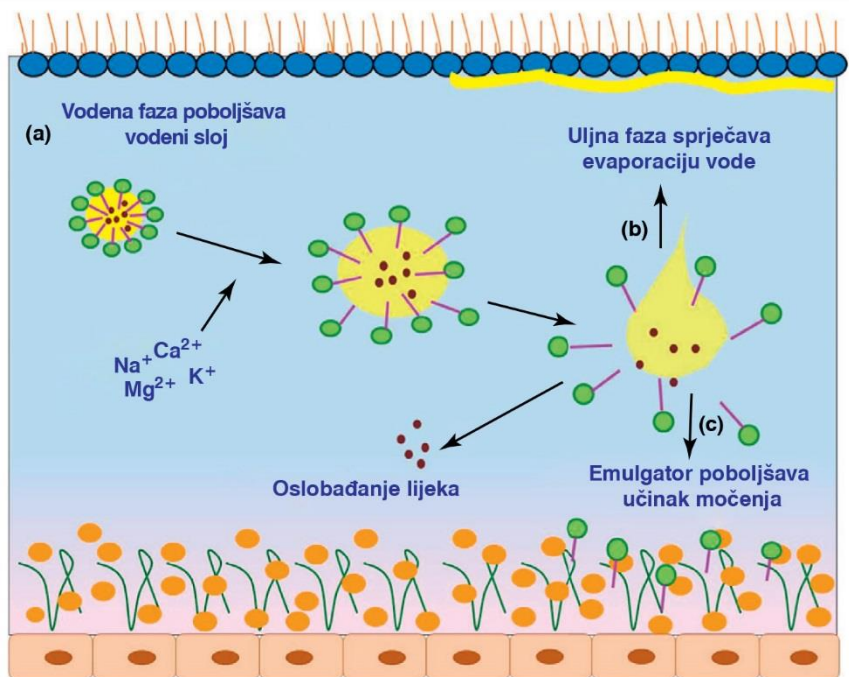
U nastavku rada opisani su suvremeni farmaceutski oblici poput kationskih lipidnih nanosustava i umetci hidroksipropil celuloze, a dalje su obuhvaćeni suvremeni medicinski proizvodi u liječenju sindroma suhoga oka, kao što su oftalmički umetci za djelomičnu okluziju suznog sustava, punktalni umetci (engl. punctal plugs), kanalikularni umetci (engl. canalicular plugs), minijaturne kontaktne leće za primjenu u bjeloočnicu (engl. mini scleral contact lenses) i medicinski proizvodi za zagrijavanje vjeđa (engl. eyelid-warming devices).

3.2.1. Kationski lipidni nanosustavi

Tijekom prošlog desetljeća nekoliko je formulacija lipidnih nanonosaa s uklopljenom djelatnom tvari odobreno ili se nalazi u kliničkom ispitivanju. Glavna istraživačka nastojanja fokusirana su na razvoj novih funkcionalnih materijala, oftalmičkih nanoformulacija bez konzervansa i kontrolu kvalitete radi poboljšanja biofarmaceutskih značajki proizvoda. Nove

tehnološke prednosti i nezadovoljene kliničke potrebe ključni su čimbenici koji pokreću istraživanje i razvoj lipidnih sustava za dostavu lijeka u oko.²¹

Lipidni nanonosaci djeluju kao biološki suzni film i imaju značajke slične fiziološkim značajkama suznoga filma. Interakcije U/V emulzija i suznog filma prikazane su slikom 6. Nakon primjene, kontinuirana (vodena) faza emulzije može poboljšati vodeni sloj suznoga filma i vlažiti rožnicu (Slika 6a), dok uljna faza obogaćuje lipidni sloj suznog filma i gubitak suzne tekućine s površine oka. Visoko pročišćena ulja koja se koriste u emulzijama imaju odličnu biokompatibilnosti i izazivaju blaže nuspojave (Slika 6b). Otkriveno je da emulgatori povećavaju debljinu mucinskog sloja i povećavaju moć močenja suznog filma (Slika 6c). Intrizične značajke lipidnih nanonosaca visoko su primjenjive u liječenju sindroma suhoga oka.²¹

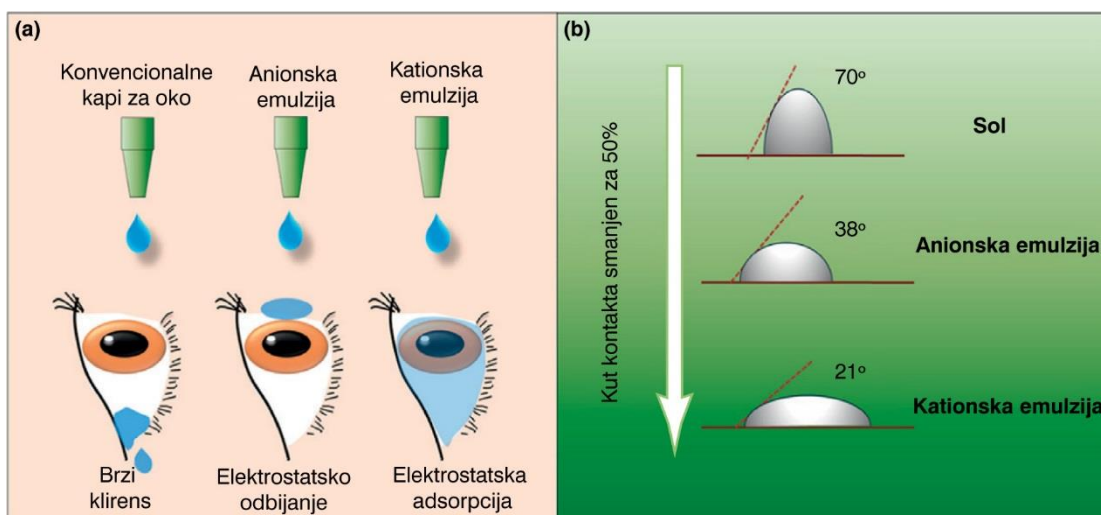


Slika 6. Interakcije U/V emulzija i suznog filma. (a) Nakon primjene, vodena faza emulzije miješa se vodenim slojem suznog filma i vlaži rožnicu. (b) Raspadom emulzijskog sustava oslobađaju se sastavnice emulzije. Uljna faza se miješa s lipidnim slojem suznog filma i smanjuje gubitak tekućine procesom evaporacije. (c) Emulgatori povećavaju debljinu mucinskog sloja i povećavaju moć močenja suznoga filma.²¹

Lipidni nanonosaci mogu poboljšati bioraspodivost lijeka na način da produljuju vrijeme zadržavanja na površini oka.²¹

Zbog toga što je volumen suzne tekućine 7-10 μl , većina topikalno primijenjenih otopina ispire se nakon samo 15-30 sekundi od primjene. Lipidne komponente u lipidnim nanonosacima mogu stupiti u interakciju s lipidnim slojem suznoga filma, omogućavajući nosacima ostanak u konjunktivalnoj vrećici dulje vrijeme, gdje djeluju kao depo. Prijavljeno je da se kut kontakta između kapljice i rožnice može smanjiti uz upotrebu emulgatora. Lipidni

nanonosaiči mogu se modificirati s kationskim sirovinama radi stvaranja pozitivnog površinskog naboja. Nakon primjene, elektrostatske interakcije kationskih nanonosaiča i anionske površine roŹnice moŹe smanjiti kut kontakta i produljiti vrijeme zadrŹavanja na površini oka (Slika 7a).²¹



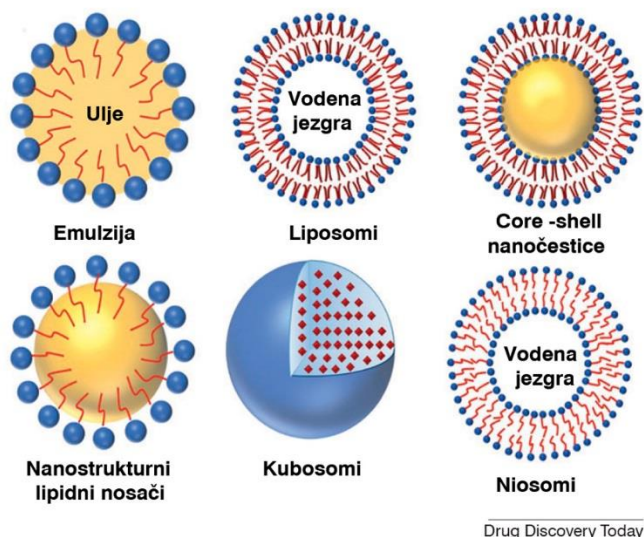
Slika 7. Kationske emulzije povećavaju moć moćenja površine oka. (a) Uslijed elektrostatske interakcije disperzne faze kationske emulzije i anionske površine oka poboljšava se moćenje. (b) Kut moćenja kationske emulzije s površinom oka je smanjen za 50%.²¹

Kationska emulzija na tržištu za liječenje sindroma suhoga oka bez djelatne tvari je lijek Cationorm® (na tržištu u Francuskoj), a u fazi III kliničkih ispitivanja nalazi se Cyclokat® s ciklopsorinom A.²¹

Cationorm® (Santen Osaka, Japan) je kationska emulzija bez konzervansa indicirana za liječenje sindroma suhoga oka. Kationska pomoćna tvar je cetalkonij klorid, lipofilni alkilni derivat benzalkonijevog klorida. Neka ispitivanja pokazuju da humane stanice epitela roŹnice dobro podnose Cationorm. Međutim, drugo ispitivanje pokazalo je gubitak epitela i promjene strome roŹnice uz primjenu Cationorma. Kationski nanosustavi s kitozanom pruŹaju

alternativne strategije formulacija. Dugotrajna sigurnost nanoemulzija u odnosu na površinu oka treba se tek procijeniti.¹⁸

Slikom 8 prikazani su suvremeni oblici lipidnih nanonosaa važnih za topikalnu dostavu lijeka u oko.²¹



Slika 8. Shematske strukture različitih lipidnih nanonosaa²¹

Posljednjih godina, koristi se veliki broj lipofilnih lijekova za liječenje sindroma suhoga oka. Za postizanje pozitivnog površinskog naboja disperzne faze sustava često se koriste kationske sirovine (primjerice, oleamin, stearylamin, kitozan, arginin oktadecilamin i 1,2-dioleoil-3-trimetilamonijev-propan).²¹

Kitozan je kationski polisaharid koji se koristi u velikoj mjeri u izradi oftalmičkih sustava. Osim svojih mukoadhezivnih značajki, ima i druge korisne biološke značajke koje ga čine vrlo atraktivnim polimerom za dostavu lijeka u oko. Kitozan ima svojstva poboljšavanja prijenosa djelatne tvari preko barijere rožnice. Dodatno, antibakterijska aktivnost kitozana je

prednost za primjenu lijeka u oko. Iako se precizni mehanizmi antimikrobnog djelovanja kitozana tek trebaju razjasniti, postoji konsenzus o interakciji kitozana s negativno nabijenim membranama stanica. Antimikrobna aktivnost kitozana na površini oka posebno je potvrđena od strane Felta i suradnika koji su predložili primjenu otopine kitozana, kao formulacije umjetnih suza za liječenje sindroma suhoga oka.²²

3.2.2. Oftalmički umetci

Proizvodi za dostavljanje lijeka u oko koji se mogu resorbirati mogu se primjeniti u konjunktivalnu vrećicu, te se tijekom vremena otapaju i oslobađaju djelatnu tvar. Prednosti proizvoda koji se resorbiraju su neinvazivnost. Međutim, većina takvih proizvoda imaju ograničeno vrijeme djelovanja (obično manje od 24 sata) i stoga mogu zahtijevati češću primjenu. Štoviše, razvoj proizvoda koji se mogu resorbirati, je izazovan, budući da bi sve sirovine i njihovi metaboliti trebali biti netoksični. Drugi izazovi su prevencija slučajnog gubitka proizvoda, što se ne zamjećuje odmah te povećanje proizvodnje suza nakon stavljanja što povećava rizik od oslobađanja djelatne tvari u većoj količini.²⁰

Na oftalmičkom tržištu danas su dostupna samo dva konjunktivalna umetka koja „neinvazivno“ mogu dostaviti lijek, tj Mydriaserit[®], koji dostavlja 0,28 mg tropikamida i 5,4 mg fenilefrina i koristi se za preoperativnu midrijazu i Lacrisert[®] koji se koristi za liječenje sindroma suhoga oka.²⁰

Mogućnosti produljenja zaštite suznoga filma u sindromu suhoga oka uključuju formulacije umjetnih suza s poboljšanom viskoznošću/polimernim sustavima, očne masti i gel, te hidroksipropilcelulozni umetak, Lacrisert[®]. Cilj upotrebe takvih sredstava je postizanje

ravnoteže između postizanja optimalne stabilnosti suznoga filma i održavanja površine oka, uz istodobno održavanje ili poboljšanje vida i ugone.²³

Lacrisert[®] je oftalmički umetak (engl. ophthalmic insert) s 5 mg hidroksipropilceluloze bez dodanog konzervansa.¹³ Takav sterilni umetak štapićastog oblika Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila je za primjenu kod bolesnika s umjerenim do teškim oblikom suhoga oka (Slika 9).²³ Umetak Lacrisert[®] izrađen je od fiziološki inertnih tvari¹⁵, primjenjuje se u donju konjunktivalnu vrećicu (Slika 5, Pregled medicinskih proizvoda za dostavljanje lijeka)²⁰, gdje se polako otapa²³ pri tjelesnoj temperaturi.¹³ Kako se otapa, podmazuje, stabilizira i zadebljava suzni film²³, produljuje vrijeme pucanja suznog filma, smanjuje i usporava progresivna pogoršanja vida.¹⁵ Nema poznatih interakcija s drugim lijekovima za primjenu u oko.²³ Umetak se po potrebi primjenjuje dva puta na dan.¹⁵

Luchs i suradnici su pokazali da primjena Lacrisert[®] umetka može dovesti do zamućenja vida koje je opravdalo uklanjanje proizvoda u 8,7% ispitanika. Drugi štetni učinci vezani uz primjenu Lacrisert[®] umetka su očna nelagoda ili iritacija radi osjećaja stranog tijela, ljepljivost trepavica, fotofobija, preosjetljivost, edem očnih kapaka i hiperemija.²⁰



Slika 9. Oftalmički umetak s hidroksipropilcelulozom, Lacrisert^{®23}

Umetak je originalno dizajniran kao nosač za dostavu pilokarpina u kasnim 1970-ima i naknadno je primijenjen za liječenje suhoga oka. Međutim relativno nerazvijeno tržište proizvoda za liječenje sindroma suhoga oka u to vrijeme nije dovoljno motiviralo originalnog proizvođača na investiciju u sveobuhvatnu promociju i distribuciju umetka. Tvrtka Aton Pharma preuzima umetak i njegovu proizvodnju 2006. godine, a početkom 2008. godine lansirana je masovnija distribucija i program edukacije uz podjelu uzoraka, stavljanje na listu lijekova i edukaciju bolesnika. Formulacija umetka nije bila promijenjena.²³

Bolesnike je potrebno poučiti kako ispravno primjeniti umetak. Lacrisert® može smanjiti potrebu za učestalom primjenom topikalnih umjetnih suza. Obično, jutarnja primjena omogućuje doziranje jedanput na dan, ali primjena prije spavanja ponekad pruža bolji učinak. Međutim, neki bolesnici možda će preferirati primjenu drugog umetka, ako je potrebno. Neki će u vrijeme spavanja koristiti umetak umjesto masti.¹³

Nekoliko ispitivanja je pokazalo da je hidroksipropilcelulozni oftalmički umetak sigurna i učinkovita terapija za bolesnike s umjerenim do teškim sindromom suhoga oka. Klinička ispitivanja su pokazala sposobnost poboljšanja simptoma suhoga oka uz primjenu umetka, povećanjem meniska suznoga filma i vremena do pucanja suznog filma (engl. tear film break-up time, TFBUT). U usporednim ispitivanjima umetka i umjetnih suza, većina ispitanika radije se odlučila za primjenu umetka. Nastavna ispitivanja praćenja pokazuju da dugotrajna primjena pridonosi boljoj koristi jer simptomi korisnika imaju tendenciju poboljšanja s vremenom.²³

Ispitivanje retrospektivnih serija slučajeva bolesnika sa suhim okom kojima je bio propisan oftalmički umetak hidroksipropilceluloze u razdoblju od 2 godine proveli su Wander i suradnici (2009). Svrha ispitivanja bila je identificiranje demografskih podataka i etiologije bolesnika koji su liječeni te određivanje jesu li bolesnici koji su koristili umetak iskusili poboljšanje simptoma. Općenito, 72,6% bolesnika koji su u tom trenutku koristili umetak (N =

73) pokazalo je poboljšanje simptoma. U osam bolesnika (11%), simptomi su pod kontrolom. Kod samo jednog bolesnika (1,4%) nije bilo prijavljeno poboljšanje. Trideset i osam (90,4%) od 42 bolesnika s keratitisom još je uvijek koristilo umetke u vrijeme izrade grafikona. Među bolesnicima s keratitisom čiji je trenutni režim uključivao umetke, petero ih je prijavilo kontrolu keratitisa, dvoje ih je prijavilo izlječenje, a 28 ih je prijavilo poboljšanje. Pet bolesnika (6,2%) nosilo je kontaktne leće. Svih pet bolesnika još je uvijek koristilo umetke na datum procjene, a njih četvero je klasificirano da imaju „teški“ keratitis. Keratitis se bio poboljšao u svih pet bolesnika od datuma prve dijagnoze.²³

Navedeno retrospektivno ispitivanje upućuje na to da hidrokisipropilcelulozni oftalmički umetak može biti korisna terapija za bolesnike sa suhim okom, bilo samostalno ili u kombinaciji s drugom terapijom. Prijave poboljšanja simptoma i iznimno niska stopa (2,5%) nuspojava sugerira da su umetci primjerena dugotrajna terapija. Činjenica da je toliko puno bolesnika koristilo umetke više od 5 godina sugerira da je umetak relativno siguran, podnošljiv i učinkovit. Treba se uzeti u obzir kao dio liječenja suhog oka i dio algoritma liječenja u samostalnoj primjeni ili u kombinaciji s drugim modalitetima.²³

Iako će nova Europska regulativa o medicinskim proizvodima zahtijevati više dokaza o učinkovitosti novih proizvoda (za koje je suradljivost od glavnog značaja, slika 5), u nadolazećim godinama očekuje se stavljanje na tržište više umetaka. Također FDA je prepoznala potrebu za nove oblike oftalmičkih sustava. FDA sada ranije prihvaća prva ispitivanja na ljudima uz obećanje pojednostavljenja procesa odobravanja novih proizvoda. Na taj nači se pruža mogućnost istraživačima, oftalmolozima i farmaceutskoj industriji ostvarivanje ciljanog poboljšanja ishoda liječenja. Samo uz zajednička nastojanja i zajednički rad (akademija, industrija i regulatorna tijela) i uz istraživanje paralelnih strategija (Novi tipovi

uređaja za dostavljanje lijeka, poboljšane formulacije lijeka, bolje razumijevanje farmakokinetičkih svojstava), može se poboljšati terapijski učinak i ishode liječenja.²⁰

3.3. Suvremeni medicinski proizvodi u liječenju sindroma suhog oka

3.3.1. Oftalmički umetci za djelomičnu okluziju suznog sustava

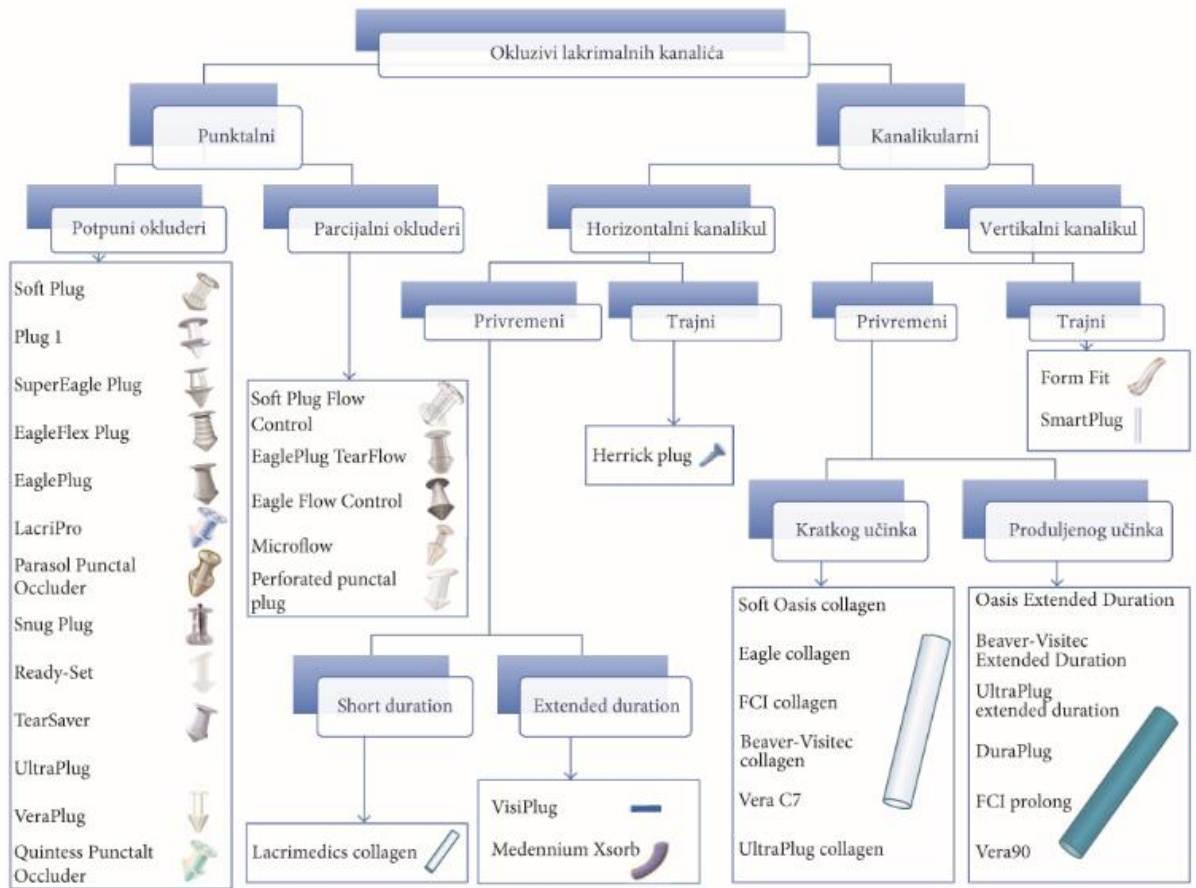
Umetci se mogu razvrstati prema mjestu njihovog umetanja (punktalni ili kanalikularni) i prema duljini primjene (privremena naspram trajne). Izrađeni su od različitih materijala poput kolagena, silikona, polidioksanona i akrila. Njihova sposobnost da zadrže/čuvaju suze čini ih korisnima u određenim slučajevima refraktivne kirurgije i nepodnošenja kontaktnih leća. Lakrimalna okluzija s umetcima produljuje učinak lubrikanata i čuva prirodne suze. Relativno su kontraindicirane u bolesnika sa suhim okom i istodobno prisutnom upalom. Blokiranjem otvora suznih kanalića, površina oka biva izložena suzama čije su sastavnice proupalni citokini koji pogoršavaju upalu oka.²⁴

Korištenje punktálnih umetaka nije ograničeno samo na sindrom suhoga oka. Perforirani punktalni umetci uspješno su korišteni u liječenju punktálne stenozе uz značajno poboljšanje epifore povezane sa stenozom. Punktalni umetci mogu se koristiti za dostavljanje lijeka u oko i mogu prilagođavati učinak liječenja drugim topikalnim oblicima. Ovo se može koristiti u liječenju glaukoma, povećanjem vremena zadržavanja lijeka. Moguće komplikacije prijavljene u literaturi povezane s punktálnim i kanalikularnim umetcima su razvoj infekcija poput kanalikulitisa, formiranja biofilma, istiskivanja, migracije, epifore i kronične iritacije.²⁴

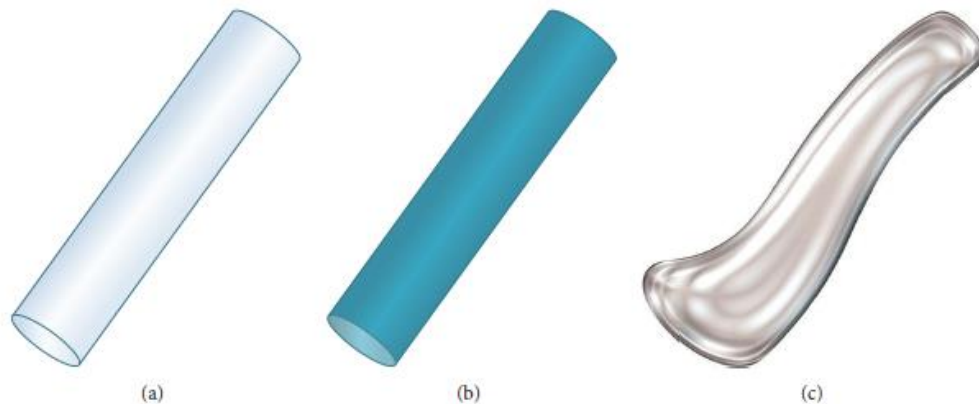
Kontraindikacije

Korištenje takvih lakrimalnih okluzivnih umetaka kontraindicirano je u bolesnika koji su alergični na bilo koju sirovinu te u bolesnika s opstrukcijom lakrimalnog otjecanja, ektropionom i aktivnom infekcijom oka. Posebno je infektivni konjunktivitis kontraindikacija za upotrebu punktalnih umetaka. Prije umetanja punktalnih umetaka radi smanjenja protupalnih citokina koji mogu pogoršati upalu, potrebno je liječiti teške upalne promjene površine oka i vjeđa (poput blefaritisa).²⁴

Lakrimalni umetci za okluziju mogu se klasificirati kao punktalni ili kanalikularni (Slika 10). Okluzija lakrimalnog drenažnog sustava s privremenim ili trajnim umetcima opsežno se koristi kao nefarmakološko liječenje zadržavanja suza. Koriste se raznoliki lakrimalni umetci sa specifičnim indikacijama. Horizontalni i vertikalni kanalikularni umetci dalje su klasificirani kao privremeni i trajni. Privremeni kanalikularni umetci kratkog djelovanja (Slika 11(a)) koriste se prije umetanja onih produljenoga trajanja ili trajne okluzije, radi procijene rizika za pojavu epifore i vjerojatnosti simptomatskog olakšanja. Umetci kratkog trajanja učinka obično su izrađeni od životinjskog kolagena i trajnost im je 4 do 14 dana. Umetci privremeno produženog djelovanja (Slika 11(b)) koriste se u refraktivnoj kirurgiji, kod bolesti suhoga oka i za zadržavanje lijekova na površini oka. Umetci privremeno produženoga djelovanja mogu trajati od 2 do 6 mjeseci. Izrađeni su od različitih sirovina poput glikolne kiseline s trimetilenkarbonatom, kopolimera laktid-kaprolaktona i polidioksanona.²⁴



Slika 10: Klasifikacija lakrimalnih okluzivnih umetaka s obzirom na oblik, mjesto primjene i trajanje djelovanja.²⁴



Slika 11: Vertikalni kanalikularni umetci. (a) Shematski umetak privremeno kratkog djelovanja (4 do 14 dana) izrađen od kolagena. (b) Primjer umetka privremeno produljenog djelovanja izrađenog od različitih sirovina (polidioksanon, glikolna kiselina i trimetilenkarbonat i kaprolakton-laktid kopolimer) djelovanja približno 2 do 6 mjeseci, ovisno o proizvođaču. (c) Shematski hidrogel (Form Fit) umetak kojem se uz hidriranje povećava obujam s ciljem zadržavanja u kanalikulu.²⁴

3.3.1.1. *Punktalni umetci*

Punktalni umetci su mali umetci koji se primjenjuju u suzni kanal, a inicijalno su razvijeni za sindrom suhoga oka (Chee, 2012; Driscoll i Blizzard, 2016; Yellepeddi i suradnici, 2015). Prvi punktalni umetak koji se koristio za dostavljanje lijeka u oko razvijen je već 1974 godine (Freeman, 1976).²⁰

Značajke punktalnih umetaka

Različiti dizajni i oblici umetaka razvijeni su kako bi se povećala njihova učinkovitost uz smanjenje komplikacija. Općenito, punktalni umetci imaju glavu na vrhu i oblik kišobrana. Glava olakšava uklanjanje umetaka, u slučaju potrebe. Obično imaju tanak vrat i deblju bazu

stožastog oblika. Većinom su punktalni umetci izrađeni od silikona, ali ispitani su i hidroksietilmetakrilat i polimetilmetakrilat.²⁴

Indikacija za kanalikularne i punktalne umetke

Okluzija lakrimalnog drenažnog sustava s umetkom uzima se u obzir kao terapijska mogućnost u bolesnika s umjerenim sindromom suhoga oka. Kroz članak Američke akademije za oftalmologiju pretražena je literatura radi procjene učinkovitosti i sigurnosti punktalnih i kanalikularnih umetaka u liječenju sindroma suhoga oka. Korištenje lakrimalnih umetaka olakšalo je simptome, poboljšalo je stanje površine oka i smanjilo potrebu za korištenjem umjetnih suza. Nedavno je stručnjacima u području oftalmologije poslan upitnik kako bi se identificiralo uobičajeno liječenje sindroma suhoga oka. Najčešće su propisivani topikalni steroidi, ciklosporin A i autologni serum. Često se koriste i punktalni umetci, tetraciklini, dodaci prehrani (lanene sjemenke i esencijalne masne kiseline). U drugom ispitivanju, 86% bolesnika je bilo bez simptoma suhoga oka u 6-mjesečnom praćenju, a 76% bolesnika prestalo je koristiti lubrikante nakon punktalne okluzije sa silikonskim punktalnim umetcima. Drugo ispitivanje je procijenilo kanalikularnu okluziju s kolagenom i silikonske umetke (Herrick umetci) u bolesnika s konjunktivitisom povezanim sa suhim okom. U osmom tjednu takvog prospektivnog, randomiziranog ispitivanja zabilježeno je smanjenje ukupne pojave suhoga oka (94,2%) i konjunktivalnih simptoma (93%) što je bilo u oštrom kontrastu prema placebo skupini koja nije doživjela promjenu u odnosu na početnu vrijednost. U 17 bolesnika sa suhim okom silikonski punktalni umetci su bili povezani sa značajnijim smanjenjem osmolarnosti suznoga filma i sa 75%-tnim smanjenjem bojenja bengalskim crvenilom. Silikonski punktalni umetci korišteni u bolesnika s dijagnozom „*keratokonjunktivitis sicca*“ pokazali su poboljšanje gustoće vrčastih stanica, stabilnosti suznog filma i rezultata bojenja oka. Drugim ispitivanjem

kolagenskih i silikonskih umetaka opaženo je povećanje volumena vodenog sloja suznog filma i poboljšanje Schirmerovog testa i vremena do pucanja suznoga filma. Neka ispitivanja su procijenila korištenje umetka SmartPlug u bolesti suhoga oka sa značajnim poboljšanjima subjektivnih simptoma i smanjenom potrebom za korištenjem lubrikanata.²⁴

Nošenje kontaktnih leća

U osoba sa simptomima suhoga oka koje nose kontaktne leće može biti korisna primjena punktalnih i kanalikularnih umetaka. Povećanje zadržavanja suza ublažava simptome suhoga oka. Li i suradnici koristili su tomografiju optičke koherencije ultravisoke rezolucije kako bi vidjeli učinak punktalne okluzije suznog meniska u osoba koje nose kontaktne leće s ili bez simptoma suhoga oka. Suzni menisk je prolazno povećan i u osoba koje imaju simptome pri nošenju leća i u osoba koje ne nose leće, te se njegovo trajanje produžilo u osoba koje imaju simptome pri nošenju leća. U randomiziranom kontroliranom kliničkom ispitivanju učinak punktalne okluzije u osoba koje nose leće procijenjen je uz primjenu upitnika samoprocjene i procjene debljine suznoga filma prije i poslije nošenja leća. Ispitana je primjena kanalikularnog umetka tijekom produljenog vremena. I skupina koja je nosila umetke i placebo skupina imale su značajno poboljšanje skora praćenih simptoma. U smislu skora upitnika i procjene koristi liječenja učinak punktalne okluzije nije se razlikovao između dvije skupine. To može upućivati na to da je punktalna okluzija bez korisnog učinka ili da učinak liječenja nije otkriven radi malog broja ispitanika, neparametarskog testiranja ili spontanog istiskivanja umetka.²⁴

U ispitivanju koje su proveli Tong i suradnici ispitan je utjecaj punktalne okluzije na upalu oka ovisnu o koncentracijama citokina u suzama. Ispitanicima je bila dopuštena upotreba umjetnih suza, ali tijekom ispitivanja nije bila dopuštena primjena ciklosporina, steroida i/ili

doksiciklina. Okluzija punktalnim umetcima (Parasol[®] Punctal Occluder; Odyssey Medical, Beaver-Visitec International, Inc., Waltham, MA, SAD) umetnutima u donji punktum oba oka nakon osnovne procjene pružila je simptomatsko olakšanje i smanjila je bojenje fluoresceinom na svim mjestima osim na inferiornoj zoni. Međutim, ispitivanje je pokazalo da je umetanje punktalnih umetaka imalo minimalan utjecaj na citokine u suzama i razinu MMP-9 (matriksna metaloproteinaza-9), uz ukazivanje na potrebu za ranijim liječenjem protuupalnim lijekovima za vrijeme primjene punktalnih umetaka.²⁵

Kontrolni slučajevi s bolesnicima koji koriste samo kapi za oko bez punktalne okluzije nisu bili uključeni, budući da navedeno ispitivanje nije procjenjivalo terapijski učinak punktalnih umetaka u usporedbi s lubrikantima koji su bili procijenjeni u drugim ispitivanjima. Ograničenja takvog ispitivanja su mala veličina uzorka i kratko trajanje. Potrebna su dodatna ispitivanja uz uključenje veće populacije, provedena kroz duže vrijeme, radi potvrde zabilježenih učinaka punktalne okluzije na razine proteina suza i upalu, te povezanost s drugim značajkama bolesti. Opravdana su i ispitivanja koja procjenjuju istodobno liječenje punktalnim umetcima i protuupalnim kapima za oko.²⁵

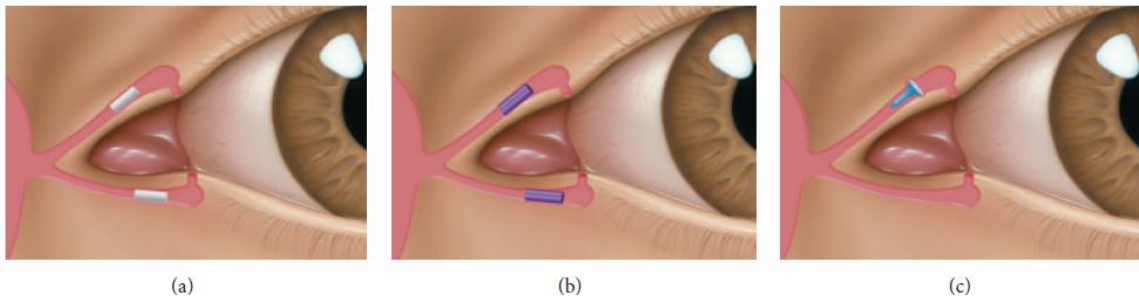
Kolagenski punktalni umetak je vrsta umetka koji se apsorbira i uglavnom se koristi kod povremenih simptoma suhoga oka, kao što je postoperativno suho oko ili kod sezonskog pogoršanja bolesti suhoga oka. Zaključak pregleda Cochrane baze podataka je da privremeni kolagenski umetci u kratkotrajnoj primjeni imaju sličan učinak kao silikonski umetci.²⁶

Nedavno razvijena nova generacija termoosjetljivih atelokolagenskih punktalnih umetaka (Keeptear; Koken Instituti Bioznanosti, Tokio, Japan) nalazi se u širokoj primjeni u Japanu. Ukratko, Keeptear je kategoriziran kao kolagenski umetak koji se može apsorbirati i

ima jedinstvene značajke. Keeptear je dostupan u obliku otopine za injekciju u napunjenoj štrcaljki koja se čuva na hladnom i 15 minuta prije primjene temperira se na sobnu temperaturu. Izrađen je od termoosjetljivog atelokolagena koji je tekućina pri sobnoj temperaturi, dok pri tjelesnoj temperaturi prelazi u gel. Nakon primjene kroz punktum nastupa fazni prijelaz u gel koji pristaje u bolesnikov kanalikul.²⁶

3.3.1.2. *Kanalikularni umetci*

Kanalikularni umetci za privremeno korištenje su obično štapićastog oblika i dostupni su u različitim veličinama i bojama. Primjenjuju se u kanalikul zbog čega su teže uočljivi. Kako bi se postigla potpuna okluzija lakrimalnog drenažnog sustava, promjer umetka je važniji nego njegova duljina. Posebni dizajni razvijeni su za trajno korištenje. Form Fit umetak (Slika 11c) je vertikalni kanalikularni umetak izrađen od hidrogela koji se širi u mekani gelatinozni materijal nakon kontakta sa suzним filmom, te ispunjava i prilagođava se na oblik vertikalnog kanalikulusa. Termoosjetljivi akrilni kanalikularni umetci (Medennium SmartPlug) u upotrebi su od 2002. godine. Oni se skraćuju i zadebljavaju pri tjelesnoj temperaturi. Umetak ima promjer od 0,4 mm i duljinu od 9 mm prije umetanja, a nakon umetanja se mijenja na promjer od 1 mm i duljinu od 2 mm. Smatra se da noviji materijali smanjuju adheziju bakterija i vjerojatnost nastanka infekcija. Horizontalni kanalikularni umetci mogu biti privremeni ili trajni (Slika 12). Herrick kanalikularni umetci, izrađeni od silikona, stavljaju se u horizontalni kanalikul i imaju oblik palice za golf. Nije potrebno punktalno širenje prije njihovog umetanja. Zbog njihovog kanalikularnog smještaja uklanjanje takvih horizontalnih kanalikularnih umetaka može biti izazovno u nekim slučajevima. Herrick umetak djelomično je vidljiv na rentgenu i obojen je u plavo kako bi se omogućilo lokaliziranje uz transiluminaciju.²⁴



Slika 12: Horizontalni kanalikularni umetci. (a) Kolagenski umetak (Lacrimedics), namijenjen trajanju od otprilike dva tjedna. (b) Umetak produljenog trajanja (VisiPlug, Lacrimedics) izrađen je od polidioksanona ne povećava se uz vlagu i traje oko 6 mjeseci. (c) Trajni kanalikularni umetak (Herrickov umetak, Lacrimedics) ima oblik štapića za golf lopticu.²⁴

Na temelju razine dokaza II i III u pregledno prikazanim ispitivanjima, umetci su dobro podnošljivi i poboljšavaju znakove i simptome umjereno suhoga oka u odnosu na oftalmičke lubrikante. Nisu provedena ispitivanja razine I koja opisuju učinkovitost i sigurnost umetaka lakrimalnog drenažnog sustava.²⁷

Lakrimalni drenažni umetci su u upotrebi približno 4 desetljeća, ali usprkos relativno dugom razdoblju, ne postoje metodološki razrađena značajna klinička ispitivanja koja gledaju na učinkovitost jedne vrste umetaka nad drugom ili postavljanja umetaka u usporedbi s liječenjem placebo. Kako je prijavljeno u ispitivanjima razine II i III, punktalni umetci poboljšavaju znakove i simptome umjereno suhoga oka koji nisu poboljšani topikalnom lubrikacijom, a moguće je da trajni umetci imaju veći učinak nego umetci koji se otapaju. Takvi umetci se dobro podnose uz relativno malu potrebu za uklanjanje radi iritacije (10% ispitanika). Iako niti jedno ispitivanje ne pruža izravnu usporedbu, pregled literature sugerira da punktalni umetci imaju veću stopu epifore i gubitka umetka nego kanalikularni umetci. Trajni kanalikularni umetci su više povezani s kanalikulitisom i piogenim granulomima, koji su u

manjine bolesnika zahtijevali invazivniju terapiju poput kanalikulotomije i dakriocistorhinostomije. Stoga, kanalikularni umetak možda nije idealan lakrimalni umetak sustav u usporedbi s drugim dostupnim modalitetima.²⁷

Izvješće DEWS II iz 2017. godine smatra da bi punktalna okluzija mogla biti najuspješnija uz kombinaciju s drugim liječenjima sindroma suhoga oka. Eevin i suradnici napravili su sistemski pregled punktalne okluzije kod sindroma suhoga oka, a ono je uključilo 7 ispitivanja s 305 ispitanika. Zaključak je da, iako punktalni umetci osiguravaju olakšanje simptoma i poboljšane kliničkih ishoda u odnosu na izmjerene osnovne vrijednosti, nekoliko ispitivanja je pokazalo korist punktalnih umetaka u odnosu na usporednu intervenciju. Nadalje, autori tvrde da unatoč ograničenim dokazima, podaci ukazuju da silikonski umetci mogu pružiti simptomatsko olakšanje kod teškog oblika sindroma suhoga oka i da su privremeni kolagenski umetci djelotvorni slično kao silikonski umetak u kratkotrajnoj primjeni. Do danas nema ispitivanja razine I koja bi podržala učinkovitost punktalne okluzije bilo kojeg oblika u liječenju sindroma suhoga oka. Međutim, provedeno je 14 ispitivanja razine II koja tome idu u prilog.¹⁸

3.3.2. Minijaturne kontaktne leće za primjenu u bjeloočnicu

Teški oblik sindroma suhoga oka je manje čest i istodobno je izazov za liječenje. Igoniriranje, vrlo čestog blagog oblika sindroma suhoga oka, može dovesti do umjerenog i teškog oblika suhoga oka; primjerice kod Sjögrenovog sindroma, reumatoidnog artritisa, Stevens Johnsonovog sindroma, bolesti transplantata protiv domaćina (engl. Graft Versus Host Disease, GVHD), kemijskih opekotina, nakon radioterapije, česte upotrebe topikalnih lijekova, virusnih bolesti i bolesti suhoga oka nakon LASIK operacije pa čak i upotrebe računala i drugih vizualnih uređaja.²⁸

Od nedavno su dostupni različiti modaliteti liječenja umjerenog do teškog oblika suhoga oka, a jedan od načina koji se koristi kod refraktornoga suhoga oka su kontaktne leće za primjenu u bjeloočnicu. Pokazalo se da su kontaktne leće za primjenu u bjeloočnicu sigurne i učinkovite kod simptoma suhoga oka uz osiguravanje fluidne zaštite radi odmora rožnice i zaštite od učinka trljanja keratiniziranih vjeđa. Ovo može barem djelomično dovesti do regresije bolesti, uz prekid začaranog kruga upale. Uobičajena prednost bilo kojih tvrdih plinopropusnih kontaktnih leća je sposobnost maskiranja neregularnog astigmatizma uz optičku korekciju te se u takvih bolesnika s nepravilnostima rožnice čine još više korisne radi ožiljaka i neovaskularizacije.²⁸

Nažalost, uočeni su neki nedostaci pri primjeni u bolesnika sa sindromom suhoga oka. Kontaktne leće za primjenu u bjeloočnicu su velike (18-24 mm) i ponekad ih je teško namjestiti bolesnicima koji imaju bolest površine oka radi moguće skraćenih forniksa i brojnih konjunktivalnih problema kao što je sekundarni pterigium i simblefaron. Također su skupe i moraju se posebno prilagoditi. Druga prepreka su poteškoće pri rukovanju. Minijaturne kontaktne leće za primjenu u bjeloočnicu su manje (15-18 mm) i bolesnici ih mogu lakše staviti i rukovati s njima, dostupnije su, jeftinije i mogu se naručiti kao probni set. Iako zbog svoje manje veličine imaju manji rezervoar tekućine, njihove prednosti su motivirale Alipoura i suradnike (2013) da na svojim bolesnicima s teškim oblikom suhoga oka isprobaju takve kontaktne leće. U svoje ispitivanje uključili su bolesnike s umjerenim do teškim oblikom bolesti suhoga oka stupnja III i IV prema DEWS izvješću, (sa Schirmerovim testom 5 mm ili manje u stupnju III i 2 mm ili manje u stupnju IV) čiji se simptomi nisu mogli kontrolirati konvencionalnim liječenjima uključujući umjetne suze bez konzervansa, trajnu okluziju sve četiri punkte i uz upotrebu kapi autolognog seruma.²⁸

3.3.3. Medicinski proizvodi za zagrijavanje vjeđa

Disfunkcija Meibomovih žlijezda je kronični difuzni poremećaj Meibomovih žlijezda, obično karakterizirana kao opstrukcija terminalnog kanala uz promjene žljezdane sekrecije. Meibomove žlijezde imaju važnu ulogu u proizvodnji lipida koji tvore vanjski sloj suznoga filma. U slučaju manjkavog lipidnog sloja razvija se oboljenje evaporativnoga suhoga oka.²⁹

Tradicionalni režim postupanja kod disfunkcije Meibomovih žlijezda sastoji se od kombinacije tople komprese i higijene vjeđa. Nekoliko je medicinskih proizvoda za zagrijavanje vjeđa razvijeno radi povećanja udobnosti i suradljivosti bolesnika. Sekret Meibomovih žlijezda (meibum) u zdravih ispitanika prelazi u tekući oblik između 28 i 32°C, dok je talište u bolesnika s disfunkcijom Meibomovih žlijezda približno 35°C. Iz toga razloga učinkovita terapija korištenjem tople komprese treba biti precizna i s konstantnom temperaturom. Ako se kao kompresa koristi tkanina, bolesnik treba zagrijati tkaninu pri 45°C i ponovno ju zagrijati svake 2 minute s ciljem postizanja i održavanja temperatura za taljenje meibuma. Takav postupak je nepraktičan za mnoge bolesnike, a prijenos topline kroz unutarnji dio očnog kapka zahtjeva određeni fizički pritisak što može imati negativan učinak na oštrinu vida i predstavljati rizik od pregrijavanja periokularne površine kože.²⁹

Ispitivanje u kojem je prijavljen učinak korištenja medicinskog proizvoda za zagrijavanje očnih vjeđa (Blephasteam[®], LaboratoiresThea, France; Slika 13) koristi vlagu i latentnu toplinu zagrijavanja periokularnog područja. Medicinski proizvod se sastoji od zaštitnih naočala s vlažnim prstenovima koji stvaraju vlagu i nalaze se nasuprot zapečaćenog uređaja za zagrijavanje koji kombinira toplinu i vlagu u kontroliranom okruženju. Uređaj ima brojač koji ograničava terapiju na 10 minuta i potrebno je najmanje 4-5 minuta kako bi se

dogodilo primjetno poboljšanje. Vlažna toplina koju oslobađa uređaj Blephasteam[®] potiče oslobađanje meibuma iz žlijezda što poboljšava funkciju žlijezda i olakšanje simptoma suhoga oka.²⁹



Slika 13. Uređaj Blephasteam[®], LaboratoiresThea, Francuska²⁶

U ispitivanju je ispitana sigurnost korištenja Blephasteam[®] uređaja u 25 zdravih ispitanika. Primarna mjera ishoda ispitivanja je očna temperatura, odnosno temperatura očnih vjeđa i očne površine. Kako bi Blephasteam[®] uređaj bio učinkovit kod disfunkcije Meibomovih žlijezda, prethodna ispitivanja su pokazala da se tijekom terapije temperatura vjeđa treba povećati za 2-3°C s ciljem povećanja vjerojatnosti taljenja meibuma promijenjenog sastava lipida. Također je ispitano nekoliko sekundarnih kriterija procjene: ugodna oka, crvenilo oka i stabilnost suznoga filma. 24 od 25 ispitanika potvrdilo je da je uređaj ugodan za nošenje i jednostavan za uobičajenu uporabu, ali nije bilo značajnog povećanja kvantitativne mjere očne ugone. Crvenilo oka bilo je općenito nepromijenjeno tijekom ispitivanja što je dokaz sigurnosti

uređaja. Međutim, bulbarno crvenilo je značajno smanjeno nakon korištenja Blephasteam® uređaja. Takav pozitivan nalaz čini se da ima veću prevalenciju u ženskih ispitanica, iako su promjene blage i nisu klinički značajne. Međutim, očekuje se veće smanjenje bulbarnog crvenila što bi moglo biti klinički značajno u bolesnika s disfunkcijom Meibomovih žlijezda. Stabilnost suznog filma nije se činila promijenjena nakon korištenja Blephasteam® uređaja, ali je izgled lipidnog sloja značajno promijenjen; od valovitog do amornog uzorka što ukazuje na povećanje debljine lipidnoga sloja. Takav je pozitivan rezultat očekivan u zdravih ispitanika uz pretpostavku normalne proizvodnje meibuma. Međutim, uz korištenje Blephasteam® uređaja poboljšana je izgled lipidnog sloja, ali nije povećana stabilnost suznog filma.²⁹

4. RASPRAVA

Sama definicija bolesti koja je u ovom radu uzeta kao referentna prvenstvenog govori o sindromu suhoga oka kao bolesti narušene homeostaze suznoga filma udružene s drugim simptomima:

„Suho oko je multifaktorijalna bolest površine oka karakterizirana gubitkom homeostaze suznoga filma, udružena s očnim simptomima kod kojih nestabilnost suznoga filma i hiperosmolarnost, upala površine oka i oštećenje uz neurosenzorne poremećaje imaju etiološku ulogu.“⁴⁴

Prva linija liječenja sindroma suhoga oka uključuje topikalnu primjenu umjetnih suza u obliku kapi za oko te lubrikanata u obliku gela i masti koje imaju produljeni učinak zbog produljenog zadržavanja na oku. Umjetnim suzama mogu se liječiti blaži simptomi bolesti bez upalnih stanja površine oka. Topikalno liječenje uključuje primjenu ciklosporina A i kortikosteroida kao mono- ili kombinirana terapija, a usmjereno je na liječenje upalnih stanja sindroma suhoga oka. Moguće liječenje sindroma suhoga oka uključuje i sistemsko liječenje tetraciklinima odnosno omega-3 masnim kiselinama u dodacima prehrani radi protuupalnih učinaka.

Suvremeni farmaceutski oblici produljenog zadržavanja na površini oka uključuju lipidne nanonosače pozitivnog površinskog naboja izrađene u farmaceutski oblik kapi za oko.

Hidroksipropilcelulozni oftalmički umetak (Lacrisert[®]) osigurava produljenu zaštitu suznoga filma kod sindroma suhoga oka. Prednosti takvog umetka ogledaju se u poboljšavaju suradljivost bolesnika, a s obzirom da se umetak primjenjuje 1 do 2 puta dnevno. Pokazano je da je umetak Lacrisert[®] sigurna i učinkovita terapija za bolesnike s umjerenim do teškim oblikom sindroma suhoga oka.

Okluzija punkte oka koja se provodi s umetkom koji se može postaviti u kanalikul ili punktu predstavlja terapijsku mogućnost za bolesnike s umjerenim sindromom suhoga oka. Umetci čuvaju suze, često se koriste uz druge oblike liječenja sindroma suhoga oka kao i u nekim slučajevima refraktivne kirurgije i nepodnošenja kontaktnih leća, a kontraindicirani su u istodobno prisutnoj upali.

Minijaturne kontaktne leće za primjenu u bjeloočnicu su opcija liječenja manje čestog, teškog oblika sindroma suhoga oka. U bolesnika čiji se simptomi nisu mogli kontrolirati konvencionalnim umjetnim suzama bez konzervansa, trajnom okluzijom sva četiri otvora suznih kanalića i upotrebom autolognog seruma u obliku kapi za oko, minijaturne kontaktne leće osiguralne su pozitivne ishode liječenja.

Medicinski proizvodi za zagrijavanje vjeđa predstavljaju napredno liječenje sindroma suhoga oka kojemu je glavni uzrok promijenjena kompozicija lipida površinskog sloja suznog filma. Medicinski postupak počiva na primjeni toplih kompresa, ali uz bolje rezultate, povećanje udobnosti i suradljivosti tijekom korištenja komercijalno dostupnih medicinskih proizvoda za zagrijavanje vjeđa.

5. ZAKLJUČAK

Sindrom suhoga oka koji može predstavljati značajan javnozdravstveni problem, postaje sve veći izazov za liječenje. Izbor liječenja vezuje se prvenstveno uz multifaktorijalne etiološke značajke bolesti i njenu težinu.

Pregledom literature pronađeno je da dodatne mogućnosti liječenja sindroma suhoga oka uključuju liječenje suvremenim farmaceutskim oblicima produljenog zadržavanja na oku poput oftalmičkih umetaka hidroksipropil celuloze i kationskih lipidni nanosustava te je nađeno:

- kako je hidroksipropilcelulozni oftalmički umetak sigurna i učinkovita terapija za bolesnike s umjerenim do teškim sindromom suhoga oka. Uz primjenu 1 do 2 puta na dan, takav umetak može smanjiti potrebu za učestalom primjenom topikalnih umjetnih suza. Uklanjanje proizvoda opravdano je pojavom zamućenog vida tijekom korištenja, a drugi štetni učinci vezani uz primjenu takvog umetka su očna nelagoda ili iritacija radi osjećaja stranog tijela, ljepljivost trepavica, fotofobija, preosjetljivost, edem očnih kapaka i hiperemija.
- kako su prednosti naprednih farmaceutskih oblika poboljšanih biofarmaceutskih značajki kao što su kationski lipidni nanonosaci u tome što povećavaju moć močenja površine oka i omogućuju duže zadržavanje djelatne tvari na površini oka koje na taj način poboljšavaju bioraspoloživost lijeka, dok dugotrajna sigurnost nanoemulzija u odnosu na površinu oka tek treba biti procijenjena.

Pregledom literature pronađene su i dodatne mogućnosti liječenja sindroma suhoga oka suvremenim medicinskim proizvodima kao što su uređaji za lakrimalnu okluziju, minijaturne leće za primjenu u bjeloočnicu i uređaji za zagrijavanje vjeđa te je nađeno:

- kako lakrimalna okluzija s punktalnim ili kanalikularnim umetcima, bilo privremenim ili trajnim, čuva prirodne suze, olakšava simptome uz poboljšanje stanja površine oka uz smanjenje potrebe za korištenjem umjetnih suza. Takav tip okluzije uzima se u obzir kao terapijska mogućnost u bolesnika s umjerenim sindromom suhoga oka. Kontraindikacija za korištenje takvih umetaka je alergija na bilo koju sirovinu sastavnice te opstrukcija lakrimalnog otjecanja, ektropion i aktivna infekcija oka. Uz njihovu primjenu moguće su komplikacije uz razvoj infekcija poput kanalikulitisa, formiranja biofilma, istiskivanje, migraciju, epiforu i kroničnu iritaciju.
- kako su minijaturne kontaktne leće za primjenu u bjeloočnicu opcija liječenja manje čestog, teškog oblika sindroma suhoga oka. Leće su sigurne i učinkovite kod simptoma suhoga oka te osiguravaju fluidnu zaštitu i odmor rožnice i zaštitu od učinka trljanja keratiniziranih vjeđa.
- kako medicinski proizvodi za zagrijavanje vjeđa imaju svoju vrijednost primjene kod disfunkcije Meibomovih žlijezda, djelujući na poboljšanje izlučivanja lipida i evaporativno suho oko. Korištenje takvih medicinskih proizvoda razvijeno je radi povećanja udobnosti i suradljivosti bolesnika, u odnosu na korištenje klasičnih toplinskih kompresa.

6. LITERATURA

1. Suvarna P. Phadatare, Munira M., Premanand N., Sonali A. i Kamalinder K. Singh, 2015. A Comprehensive Review on Dry Eye Disease: Diagnosis, Medical Management, Recent Developments, and Future Challenges. Hindawi Publishing Corporation, *Advances in Pharmaceutics*, Volumen 2015, Identifikac. broj članka 704946, 12 stranica
2. Petriček, I., 2011. Utjecaj suznoga filma na vidnu funkciju. Doktorska disertacija, SVEUČILIŠTE U ZAGREBU MEDICINSKI FAKULTET.
3. Jennifer P. Craig, MCOptom, PhD i sur., 2017. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *The Ocular Surface* 15 (2017), 276-283
4. Baudouin, C., Aragona, P., Messmer, E.M., Tomlinson, A., Calonge, M., Boboridis, K.G., Akova, Y.A., Geerling, G., Labetoulle, M., Rolando, M., 2013. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf* 11, 246-258.
5. McDonald, M., Patel, D.A., Keith, M.S., Snedecor, S.J., 2015. Economic and Humanistic Burden of Dry Eye Disease in Europe, North America, and Asia: A Systematic Literature Review. *Ocul Surf*.
6. Lin, H., Yiu, S.C., 2014. Dry eye disease: A review of diagnostic approaches and treatments. *Saudi J Ophthalmol* 28, 173-181.
7. Jose Alvaro P. Gomes, MD, PhD i sur., 2017. TFOS DEWS II iatrogenic report. *The Ocular Surface* 15 (2017) 511-538
8. Yao, W., Davidson, R.S., Durairaj, V.D., Gelston, C.D., 2011. Dry eye syndrome: an update in office management. *Am J Med* 124, 1016-1018

9. Anthony J. Bron, FRCOph, FmedSci i sur., 2017. TFOS DEWS II pathophysiology report. *The Ocular Surface* 15 (2017) 438-510
10. Stanković Babić G. i sur., 2011. Dijagnostika suvog oka. *Med Pregl* 2011; LXIV (1-2): 68-72. Novi Sad: siječanj-veljača.
11. James S. Wolffsohn, FCOptom, PhD i sur., 2017. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *The Ocular Surface* 15 (2017) 539-574
12. Colligris, B., Alkozi, H.A., Pintor, J., 2014. Recent developments on dry eye disease treatment compounds. *Saudi J Ophthalmol* 28, 19-30.
13. Ider, S.C., Tanzer, J.M., Asbell, P., Hammitt, K., Jacobs, D.S., 2015. Clinical Guidelines for Management of Dry Eye Associated with Sjogren Disease. *Ocular Surface* 13, 118-132.
14. Christian J.F. Bertensa, Marlies Gijsa, Frank J.H.M. van den Biggelaara, Rudy M.M.A. Nuijtsa, 2018. Topical drug delivery devices: A review. *Experimental Eye Research* 168 (2018) 149–160
15. Stanković Babić, G., Zlatanović, G., Đorđević Jocić, J., Cekić, S. i Vujanović, M., 2010. Terapijski pristup kod disfunkcionalnog sindroma suza. *Med Pregl* 2010; LXIII (11-12): 793-800. Novi Sad: studeni-prosinac.
16. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002066/human_med_001851.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, pristup 11.3.2018.
17. http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002066/WC500186590.pdf, pristup 11.3.2018.
18. Lyndon Jones, FCOptom, PhD i sur., 2017. TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *The Ocular Surface* 15 (2017) 575-628

19. Al Mahmood, A.M., Al-Swailem, S.A., 2014. Essential fatty acids in the treatment of dry eye syndrome: A myth or reality?. *Saudi J Ophthalmol* 28, 195-197.
20. Christian J.F. Bertensa, , Marlies Gijss, Frank J.H.M. van den Biggelaara, Rudy M.M.A. Nuijtsa, 2018. Topical drug delivery devices: A review. *Experimental Eye Research* 168 (2018) 149–160
21. Li Gan i sur., 2013. Recent advances in topical ophthalmic drug delivery with lipid-based nanocarriers. *Drug Discovery Today*, Volumen 18, brojevi 5/6
22. Maria de la Fuente i sur., 2009. Chitosan-based nanostructures: A delivery platform for ocular therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews* 62 (2010) 100–117
23. Wander, A.H., Koffler, B.H., 2009. Extending the Duration of Tear Film Protection in Dry Eye Syndrome: Review and Retrospective Case Series Study of the Hydroxypropyl Cellulose Ophthalmic Insert. *Ocular Surface* 7, 154-162.
24. Jehangir, N., Bever, G., Mahmood, S. M. J. i Moshirfar, M., 2016. Comprehensive Review of the Literature on Existing Punctal Plugs for the Management of Dry Eye Disease. Hindawi Publishing Corporation, *Journal of Ophthalmology*, Volumen 2016, Identifikac. broj članka 9312340, 22 stranice
25. Tong, L., Beuerman, R., Simonyi, S., Hollander, D.A., Stern, M.E., 2016. Effects of Punctal Occlusion on Clinical Signs and Symptoms and Tear Cytokine Levels in Patients With Dry Eye. *Ocul Surf.*
26. Kojima, T., Matsumoto, Y., Ibrahim, O.M., Wakamatsu, T.H., Dogru, M., Tsubota, K., 2014. Evaluation of a thermosensitive atelocollagen punctal plug treatment for dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 157, 311-317 e311.
27. Marcet, M.M., Shtein, R.M., Bradley, E.A., Deng, S.X., Meyer, D.R., Bilyk, J.R., Yen, M.T., Lee, W.B., Mawn, L.A., 2015. Safety and Efficacy of Lacrimal Drainage System

Plugs for Dry Eye Syndrome: A Report by the American Academy of Ophthalmology.
Ophthalmology 122, 1681-1687.

28. Alipour, F., Kheirkhah, A., Behrouz, M.J., 2012. Use of mini scleral contact lenses in moderate to severe dry eye. *Contact Lens Anterio* 35, 272-276.
29. Purslow, C., 2013. Evaluation of the ocular tolerance of a novel eyelid-warming device used for meibomian gland dysfunction. *Contact Lens Anterio* 36, 226-231.
30. <http://www.farmaceut.org/novosti/hrvatska/zdravlje-ociju-suh-oko-strucne-informacije-i-korisni-materijali-za-ljekarnike-povodom-10-hrvatskog-dana-ljekarni>, pristup 11.3. 2018.