How Hyaluronic Acid Eyedrops Fit into Dry Eye Treatment

ไฮยาลูโรนิคสำหรับการรักษาโรคตาแห้ง

กิติยศ ยศสมบัติ

ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

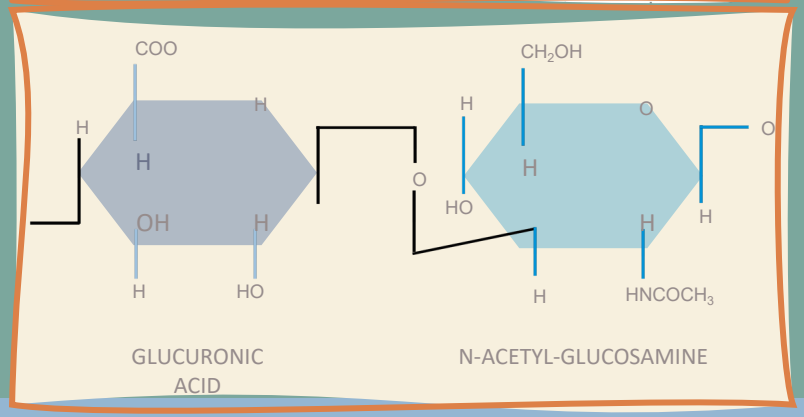
Kitiyot.Y@pharm.chula.ac.th

Dry Eye On the Rise in Millennials?

By Sarah Handzel
Last Updated: August 21, 2019

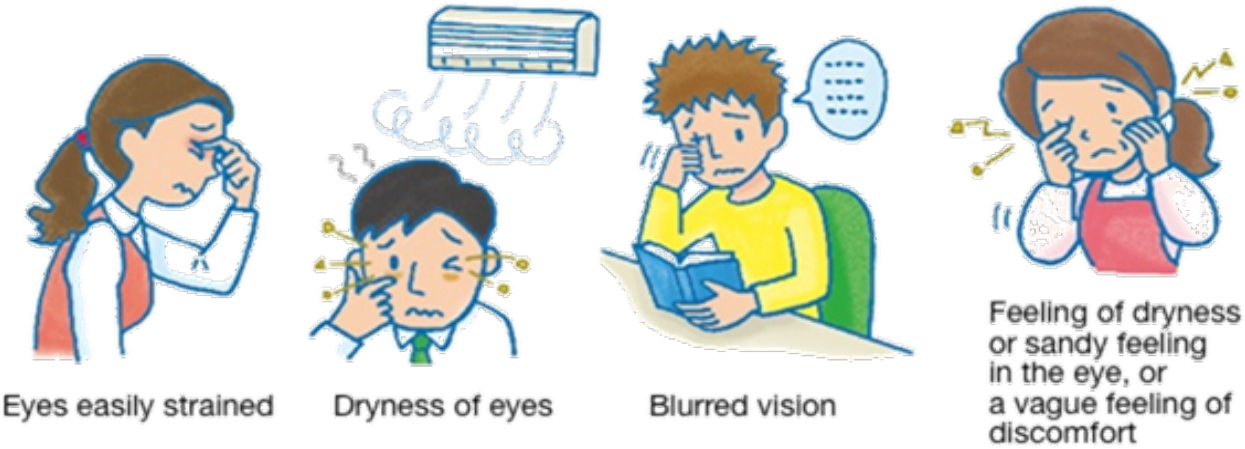
Was this helpful? 255

Dry eyes used to be a problem that generally only affected older generations. But now, even millennials (those born between 1980 and 2000) are suffering from dry eye syndrome. Eye dryness usually develops because the eyes can't produce

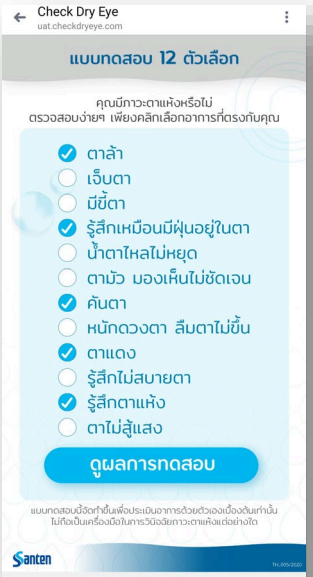


เอกสารประกอบการบรรยายวิชาการสำหรับเภสัชกรวันที่ 17 มี.ค. 2564
รูปภาพ ตาราง บุคคล หรือชื่อการค้าของยาและผลิตภัณฑ์ที่ปรากฏในการบรรยายและเอกสารฉบับนี้
มีวัตถุประสงค์เพื่อการแลกเปลี่ยนความรู้และประสบการณ์ระหว่างผู้ประกอบโรคศิลปะเท่านั้น
ไม่มีวัตถุประสงค์เพื่อเป็นการโฆษณาสินค้าหรือเผยแพร่โดยตรงต่อประชาชนทั่วไป

อาการของโรคตาแห้ง

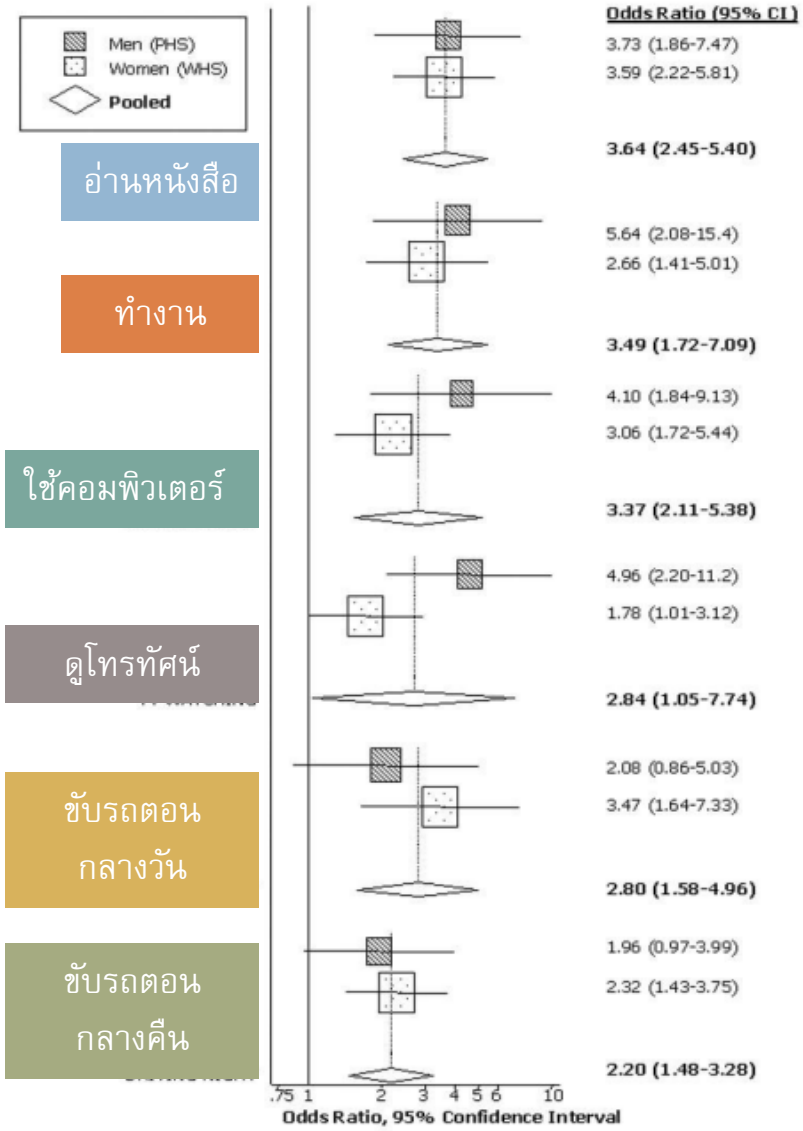


www.checkdryeye.com

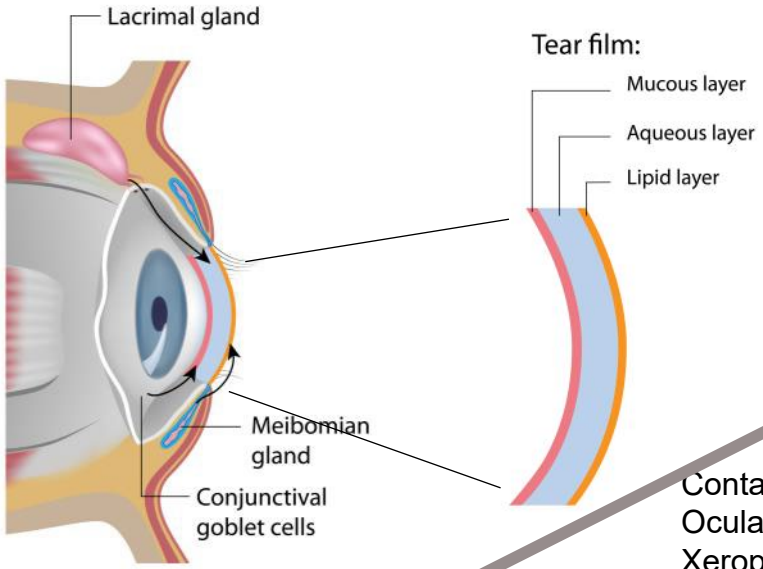


ข้อควรทราบเกี่ยวกับโรคตาแห้ง

- ปัญหาสุขภาพที่มีความชุกสูง (~ 34% ของประชากรทั่วโลก)
- ความชุกเพิ่มขึ้นในปัจจุบัน และมีแนวโน้มพบในผู้ที่มีอายุน้อยได้บ่อยมากกว่าในอดีต
- โรคตาแห้งมีความผลรบกวนการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญ



J Occup Health 2015;57(3):253-8., BMC Ophthalmol 2016;16(1):188.



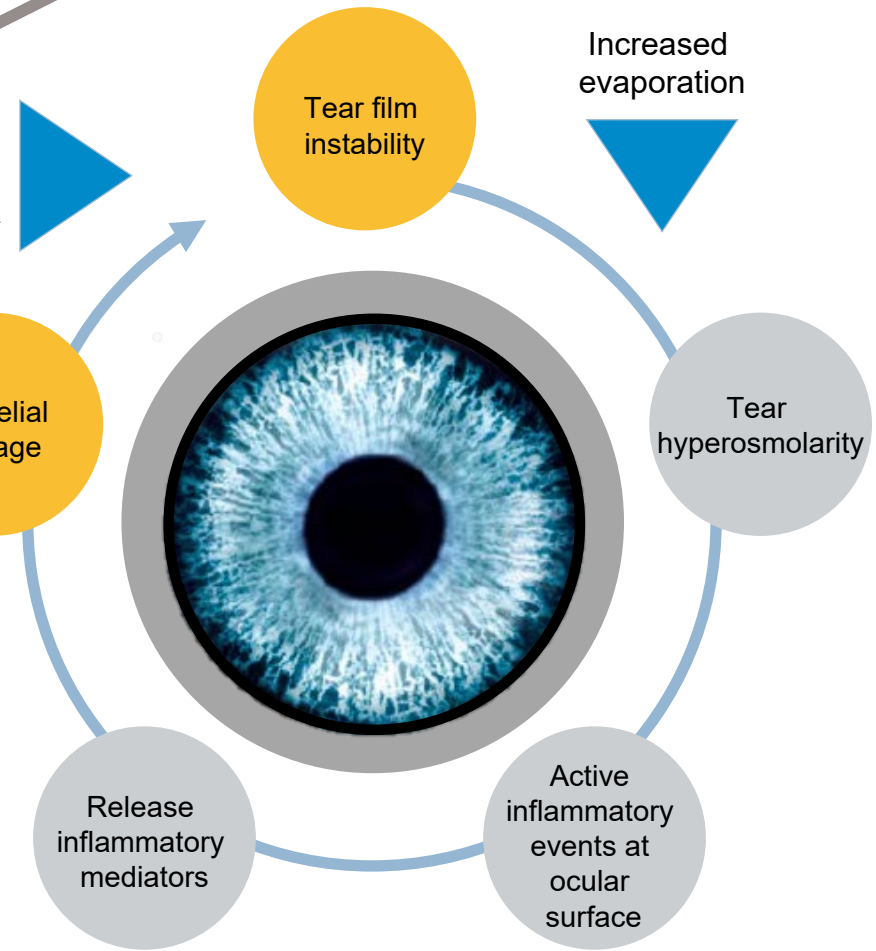
TEAR FILM COMPOSITION

VICIOUS CYCLE OF DRY EYE DISEASE

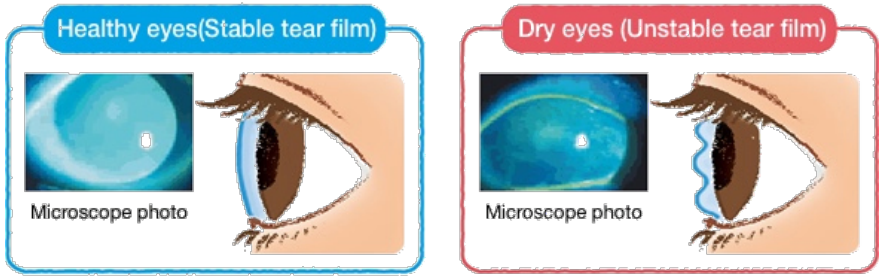
Contact lens
Ocular allergy
Xerophthalmia

Increased evaporation

The resultant epithelial damage of dry eye leads to further tear film instability which perpetuates the condition



Normal Eyes and Dry Eye

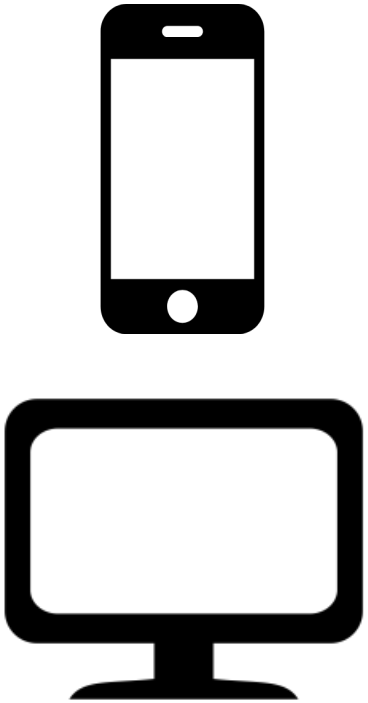


Photos provided by Dr. Takashi Hamano, Hamano Eye Clinic

*The images are illustrations.

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับโรคตาแห้ง

- ปัจจัยที่สัมพันธ์กับความชุกที่เพิ่มขึ้นของโรคตาแห้งในปัจจุบัน
  - การใช้อุปกรณ์อิเล็กทรอนิกส์ประเภท visual display terminal (VDT) เป็นระยะเวลานาน
  - การใช้เลนส์สัมผัส (contact lens)
  - การใช้ยา
  - การรักษาแก้ไขสายตา
  - สิ่งแวดล้อมที่เปลี่ยนไป
  - ชีวิตวิถีใหม่ new normal



J Occup Health 2015;57(3):253-8., BMC Ophthalmol 2016;16(1):188.

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับโรคตาแห้ง

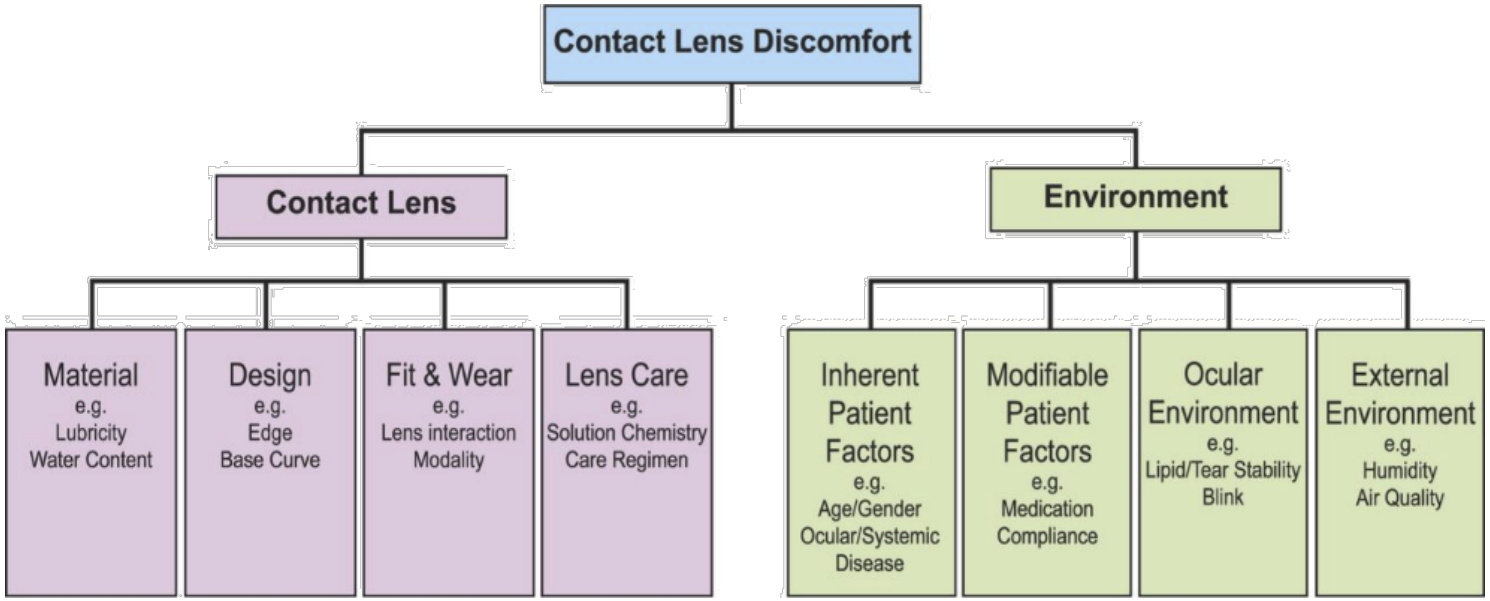
	Consistent*	Probable#	Inconclusive$
Non-modifiable	Aging Female sex Asian race Meibomian gland dysfunction Connective tissue diseases Sjögren Syndrome	Diabetes Rosacea Viral infection Thyroid disease Psychiatric conditions Pterygium	Hispanic ethnicity Menopause Acne Sarcoidosis
Modifiable	Androgen deficiency Computer use Contact lens wear Hormone replacement therapy Hematopoietic stem cell transplantation Environment: pollution, low humidity, sick building syndrome	Low fatty acids intake Refractive surgery Allergic conjunctivitis	Smoking Alcohol Pregnancy Demodex infestation Botulinum toxin injection
	Medications: antihistamines, antidepressants, anxiolytics, isotretinoin	Medications: anticholinergic, diuretics, beta-blockers	Medications: multivitamins, oral contraceptives

*Consistent evidence implies the existence of at least one adequately powered and otherwise well-conducted study published in a peer-reviewed journal, along with the existence of a plausible biological rationale and corroborating basic research or clinical data.
Suggestive evidence implies the existence of either inconclusive information from peer-reviewed publications or inconclusive or limited information to support the association, but either not published or published somewhere other than in a peer-reviewed journal.
$ Inconclusive evidence implies either directly conflicting information in peer-reviewed publications, or inconclusive information but with some basis for a biological rationale.

Ocul Surf 2017;15(3):334-365.

CLADE: contact lens-associated dry eye disease

- อาการไม่สบายตาเป็นอาการที่พบได้บ่อยในผู้ใส่เลนส์สัมผัส (contact lens discomfort: CLD) เกิดจากหลายสาเหตุร่วมกัน โดยส่วนใหญ่สัมพันธ์กับโรคตาแห้ง



Invest Ophthalmol Vis Sci 2018;59(14):DES102-DES108.

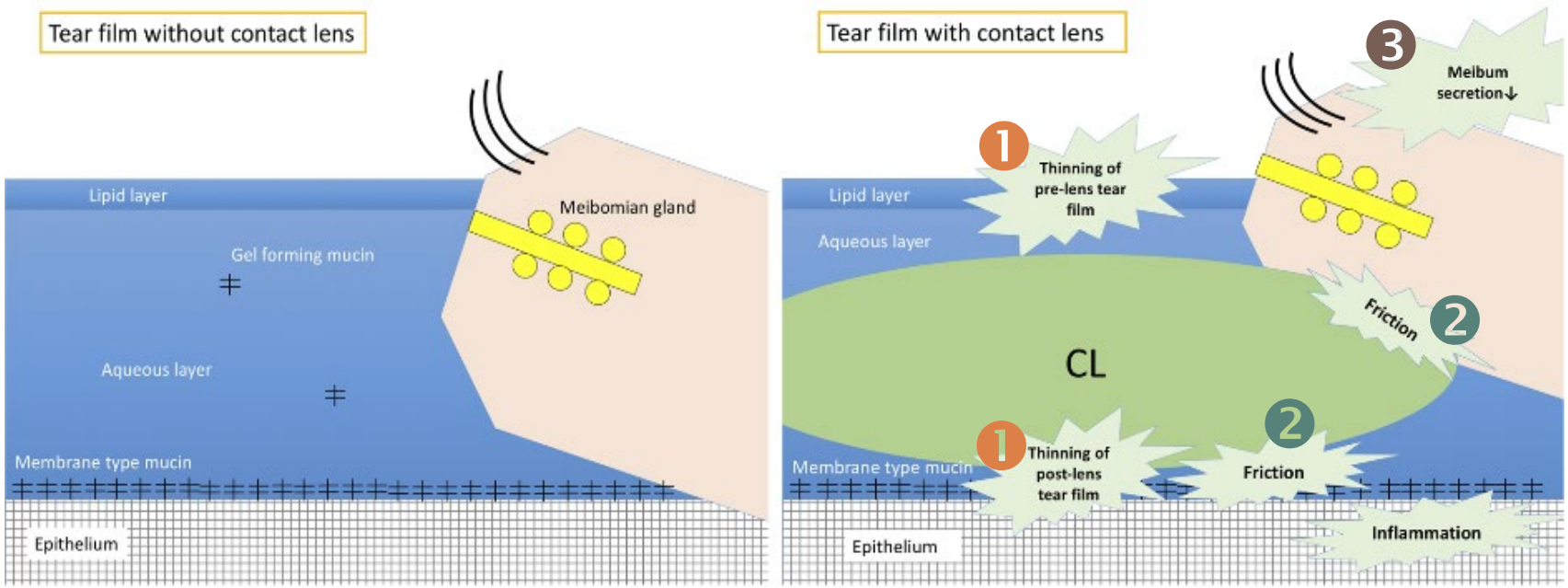
CLADE: contact lens-associated dry eye disease

- **CLADE**
  - รู้สึกเคืองตาเหมือนมีสิ่งแปลกปลอมเข้าตา ตาแห้ง ตาล้า และมองภาพไม่ชัด
  - อาการมักรุนแรงมากขึ้นในช่วงเย็น-ค่ำ

- ผู้ใส่เลนส์สัมผัสมีโอกาสได้รับการวินิจฉัยโรคตาแห้ง 2.4 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ใส่เลนส์สัมผัส
- ผู้ใส่เลนส์สัมผัสมีโอกาสเกิดอาการตาแห้งรุนแรงมากกว่าผู้ที่ไม่ใส่เลนส์สัมผัส 3.6 เท่า

Invest Ophthalmol Vis Sci 2018;59(14):DES102-DES108.

CLADE: contact lens-associated dry eye disease

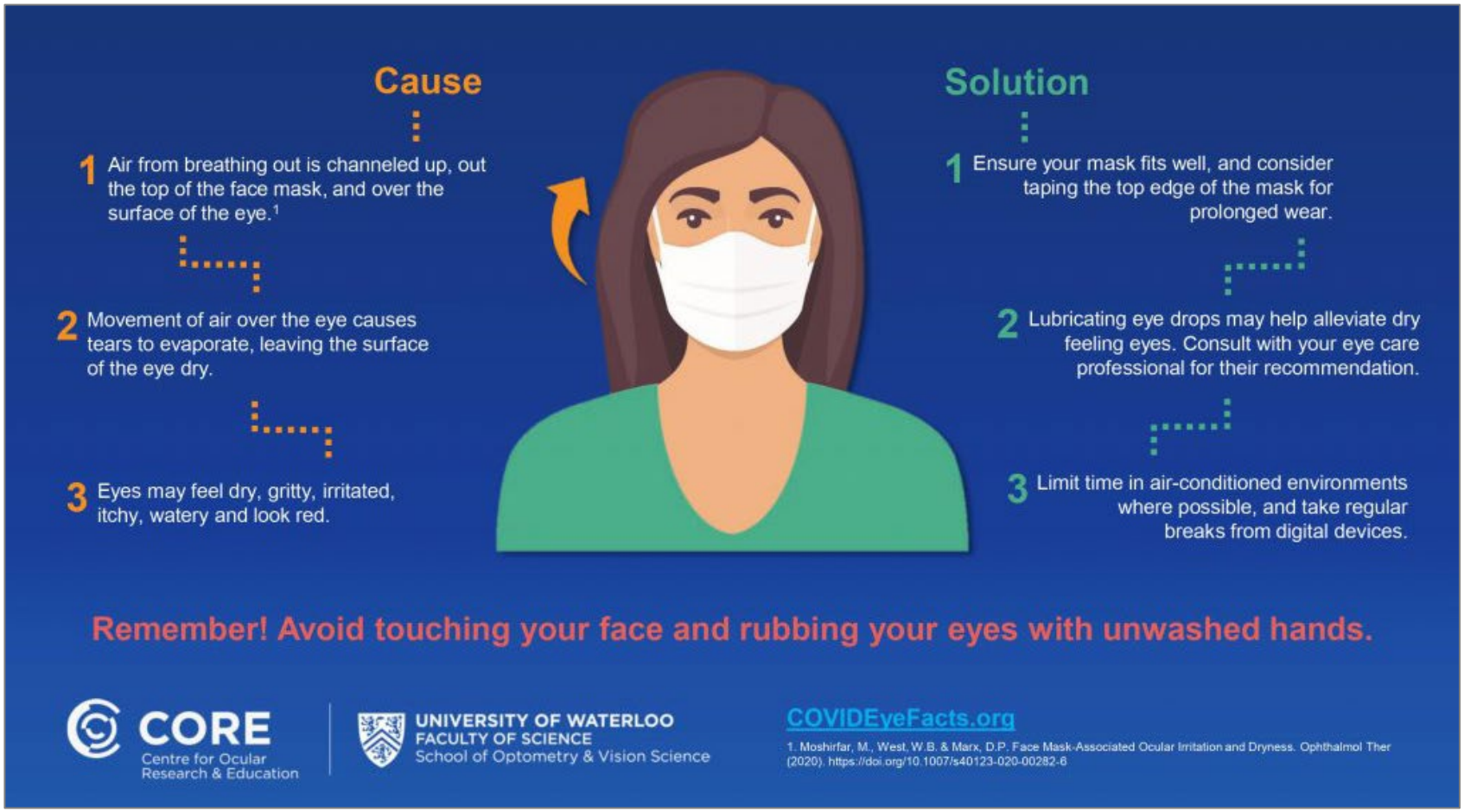


การใส่เลนส์สัมผัสทำให้ฟิล์มน้ำตาถูกแบ่งออกเป็นสองส่วน คือ pre-lens และ post-lens film

เมื่อใส่เลนส์สัมผัสพบว่า ❶ฟิล์มทั้งสองชั้นบางลง ❷เพิ่มแรงเสียดสีระหว่างจุดสัมผัสต่าง ๆ โดยเฉพาะบริเวณผิวหน้าของกระจกตา ทำให้เกิดความรู้สึกไม่สบายตา ระคายเคือง ผิวกระจกตาบางลงหรือเกิดแผล ❸ต่อมไขมัน Meibomian ทำงานลดลง คุณภาพน้ำตาลดลง

Invest Ophthalmol Vis Sci 2018;59(14):DES102-DES108.

MADE: mask-associated dry eye disease



https://www.optometry.org.au/patient_care_management/new-mask-associated-dry-eye-made-phenomenon-stems-from-covid-pandemic/

Tips for patients experiencing dry eye symptoms try straight-forward solutions:

- Ensure that a mask is worn appropriately, particularly with spectacles or sunglasses.
  A carefully taped top edge that does not interfere with blinking may help.
- Apply lubricating drops, asking their eye care professional for recommendations.
- Limit time in air-conditioned environments and take regular breaks from digital devices.

https://www.optometry.org.au/patient_care_management/new-mask-associated-dry-eye-made-phenomenon-stems-from-covid-pandemic/

การรักษาโรคตาแห้ง

The Ocular Surface 15 (2017) 575–628

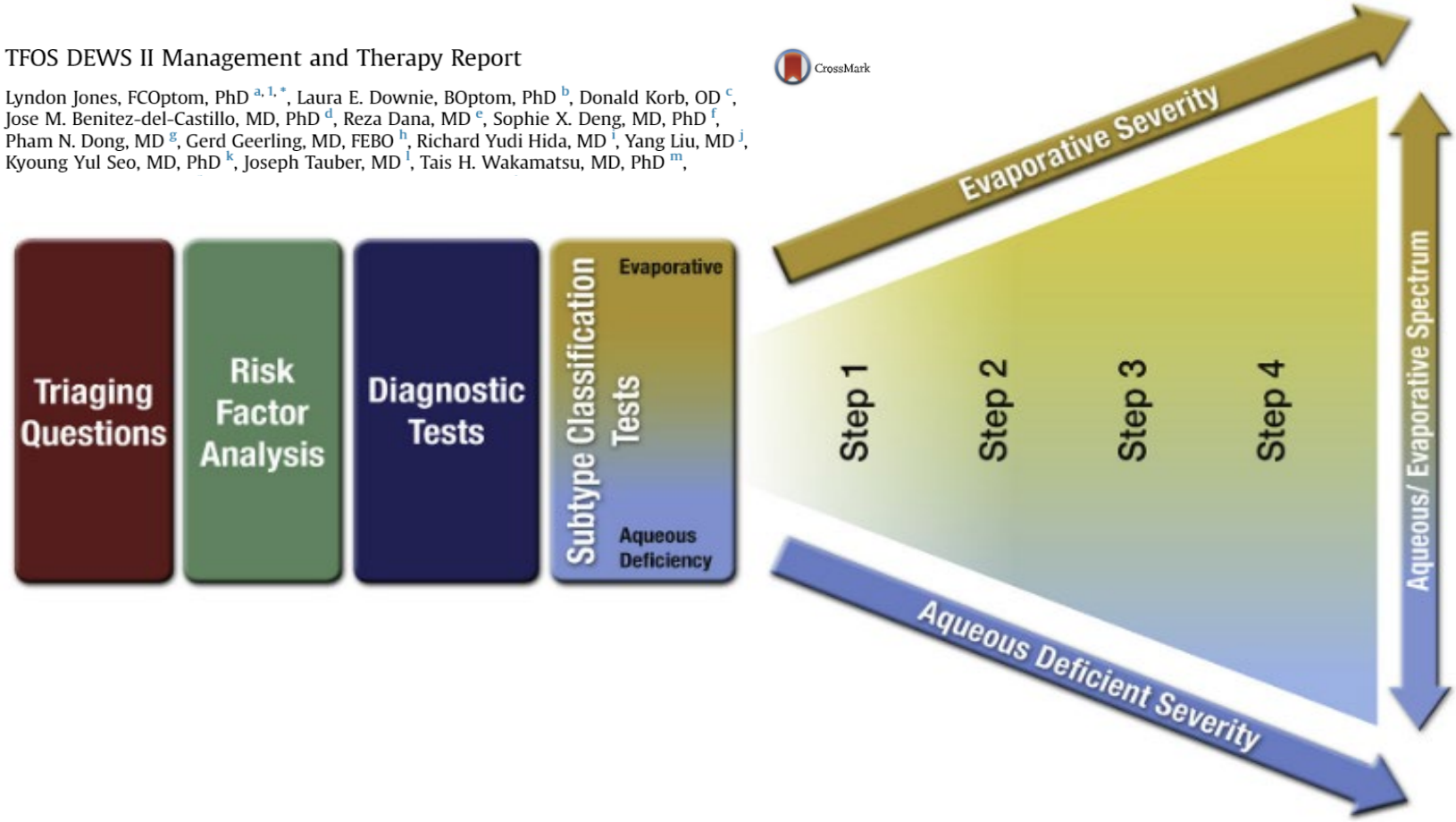
Contents lists available at ScienceDirect

The Ocular Surface

journal homepage: www.theocularsurface.com

TFOS DEWS II Management and Therapy Report

Lyndon Jones, FCOptom, PhD [a, 1, *], Laura E. Downie, BOptom, PhD [b], Donald Korb, OD [c], Jose M. Benitez-del-Castillo, MD, PhD [d], Reza Dana, MD [e], Sophie X. Deng, MD, PhD [f], Pham N. Dong, MD [g], Gerd Geerling, MD, FEBO [h], Richard Yudi Hida, MD [i], Yang Liu, MD [j], Kyoung Yul Seo, MD, PhD [k], Joseph Tauber, MD [l], Tais H. Wakamatsu, MD, PhD [m],



The Ocular Surface 2017;15:575-628.

การรักษาโรคตาแห้ง

Step 1

- Education and environmental/dietary modifications
- Elimination of offending systemic medications
- Ocular lubricants of various types (if MGD, consider lipid-containing)
- Eyelid therapy

Step 2
If Step 1 options are inadequate, consider:

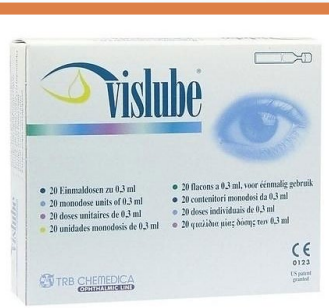
- PF ocular lubricants
- Anti-inflammatories (including steroids – limited duration)
- Antibiotics (blepharitis)
- Tetracyclines (for meibomianitis, rosacea)
- Punctal plugs
- Secretagogues
- Moisture chamber spectacles

Step 3
If Step 2 options are inadequate, consider:

- Oral secretagogues
- Serum
- Therapeutic contact lenses
- Permanent punctal occlusion

Step 4
If Step 3 options are inadequate, consider:

- Topical corticosteroid for longer duration
- Surgery (lid surgery, tarsorrhaphy, mucus membrane, salivary gland, amniotic membrane transplantation)



SODIUM HYALURONATE DIQUAFOSOL CYCLOSPORIN

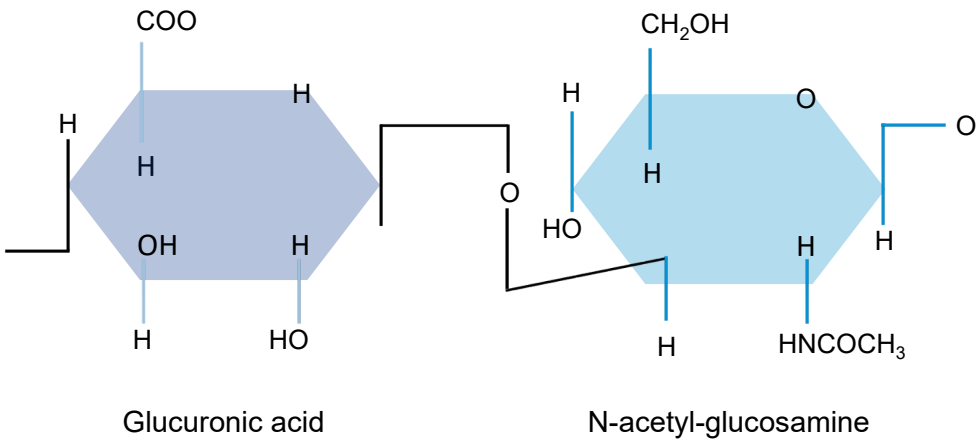
The Ocular Surface 2017;15:575-628.

น้ำตาเทียมสำหรับโรคตาแห้ง

Viscosity enhancer	Tradename	Preservative	Package
Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)	Opsil tear	BAK	Multidose
	Natear	Sodium perborate	Multidose
	Genteal	Sodium perborate	Multidose
	Tear Nat II	Polyquad	Multidose
	Tear Nat free	-	Single unit dose (SDU)
Carboxymethyl cellulose sodium	Celluvisc MD	Purite	Multidose
	Cellufresh MD	Purite	Multidose
	Cellufresh	-	Single unit dose (SDU)
	Optive	Purite	Multidose
Polyvinyl alcohol (PVA)	Refresh	Povidone	Single unit dose (SDU)
	Hypotears	BAK	Multidose
Carbomer	Vidisic gel	Cetrimide	Multidose
	Genteal gel	Sodium perborate	Multidose
HP guar	Systane ultra	Polyquad	Multidose
	Systane ultra UD	-	Single unit dose (SDU)
Sodium Hyaluronate (HA)	Vislube	-	Single unit dose (SDU)
	Hialid 0.1	~~BAK~~ → Chlorhexidine	Multidose

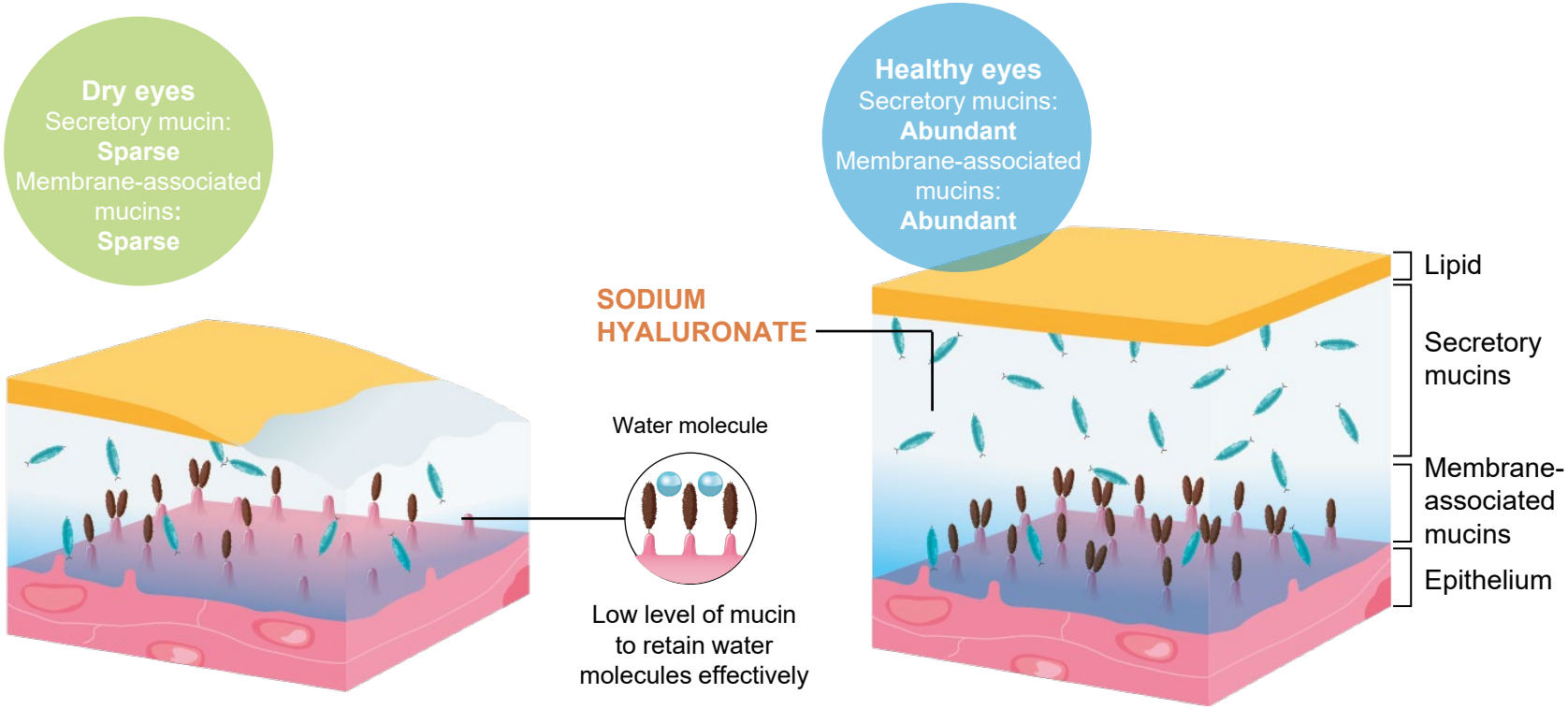
Sodium hyaluronate (SH) สำหรับรักษาโรคตาแห้ง

- สารประกอบ glycosaminoglycan สายตรงเส้นยาว ประกอบด้วยหน่วย disaccharide ซ้ำ ๆ มีมวลโมเลกุล 500-1,200 kDa



- SH มีคุณสมบัติในการจับยึดโมเลกุลน้ำได้ดีมาก โดยสามารถอุ้มน้ำไว้ได้มากกว่า 6,000 เท่าของน้ำหนักตัวเอง

Sodium hyaluronate (SH) สำหรับรักษาโรคตาแห้ง



Dry eye patients have low levels of mucins, reducing the water-holding capacity of the ocular surface.[1]

With the excellent water-holding properties of sodium hyaluronate, SH binds to mucins to deliver further hydration over time.[2]

- Water molecules are attracted to the mucins covering the ocular surface.
- The cell surface thus retains water and is kept hydrated.

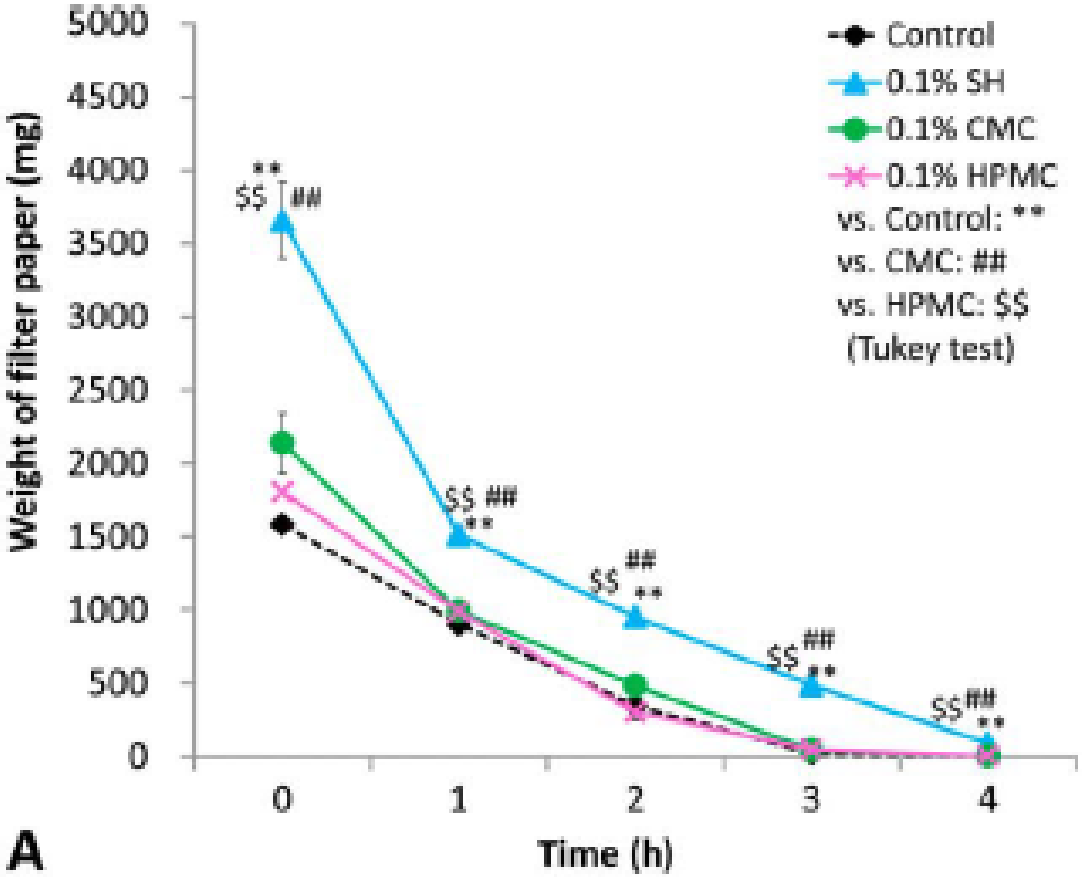
1. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998;39(13);2602-2609. 2. J Eye. 2004;21(11):1561-1564.

Sodium hyaluronate (SH) สำหรับรักษาโรคตาแห้ง

คุณสมบัติจำเพาะของ SH	ประโยชน์จำเพาะของ SH
• SH สามารถจับกับ mucin ในฟิล์มน้ำตาได้	• SH เพิ่มคุณภาพของน้ำตา ทำให้ดวงตาชุ่มชื้นยาวนานมากกว่าการเพิ่มความหนืดให้กับน้ำตาเพียงอย่างเดียว
• SH ส่งเสริมการยึดเกาะและเชื่อมต่อกันของเซลล์บุผิวกระจกตา	• SH กระตุ้นการสมานแผลของกระจกตา/ การสร้างเซลล์บุผิวใหม่ของกระจกตา (re-epithelization)

British J Ophthalmo 1995;79(11):1007-11.

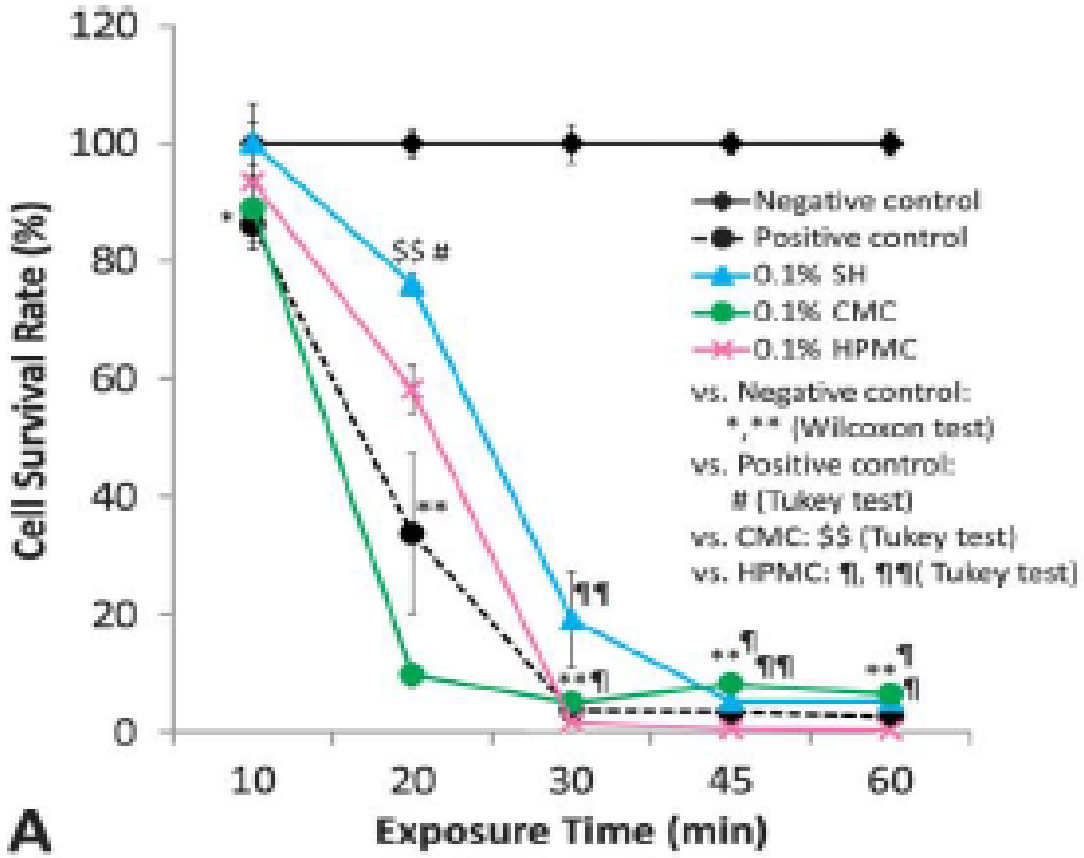
การศึกษา in vitro พบว่า SH มีความสามารถในการอุ้มน้ำได้ดีกว่า CMC และ HPMC ในความเข้มข้นเท่ากัน



Water retention ability of 3 ocular surface lubricants: sodium hyaluronate (SH), carboxymethylcellulose (CMC), and hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). Standard filter papers were soaked with 5 mL of each of the lubricants and left in an open container at 25°C and a humidity of 36% to 38%. The weight of the filter papers was measured hourly for 4 hours.

Cornea. 2013;32(9):1260-4.

การศึกษา in vitro พบว่า SH มีความสามารถในการป้องกันการสูญเสียน้ำของเซลล์บุผิวได้ดีกว่า CMC และ HPMC ในความเข้มข้นเท่ากัน



Protective effect of different ocular surface lubricants, SH, CMC, and HPMC, on HCECs from dehydration. cultured human corneal epithelial cells (HCECs) were exposed to the test lubricants for 1 hour and placed under dehydrating conditions. The survival rate of the cells was calculated and compared. The negative controls were cells not dried (100% survival rate), and positive controls were cells pretreated with culture medium only and dried similarly.

Cornea. 2013;32(9):1260-4.

Exp. Eye Res. (1997) **64**, 1043–1050

Hyaluronan Facilitates Corneal Epithelial Wound Healing in Diabetic Rats

SH สามารถกระตุ้นการสมานแผลที่กระจกตาของหนูทดลอง โดยฤทธิ์แปรผันตามความเข้มข้น; ความเข้มข้นของ SH ที่ 0.1% และ 0.3% มีประสิทธิภาพสูงใกล้เคียงกัน

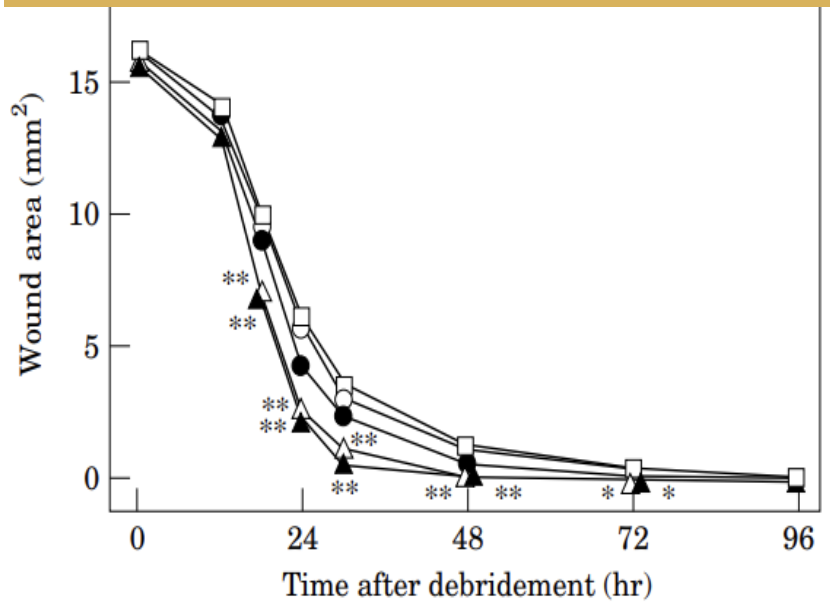


FIG. 2. Effects of hyaluronan and chondroitin sulfate on corneal epithelial wound closure in non-diabetic rats. Phosphate-buffered saline (○, PBS), hyaluronan (●, 0·03%; △, 0·1%; ▲, 0·3%), or chondroitin sulfate (□, 3%) eye drops were instilled 6 times a day after debridement as described in Materials and Methods. Each point represents the mean result of 15–16 eyes. $^{*}P < 0{\cdot}05$, $^{**}P < 0{\cdot}01$ compared with PBS.

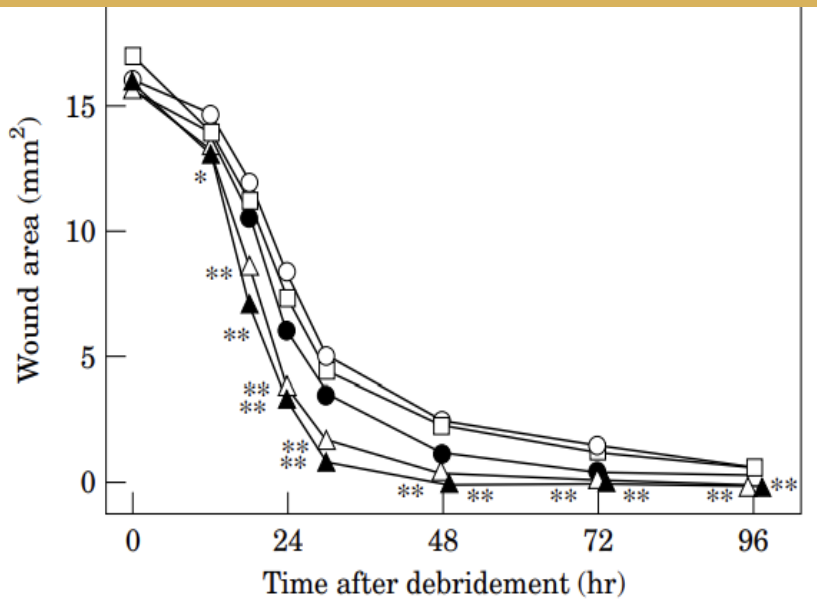
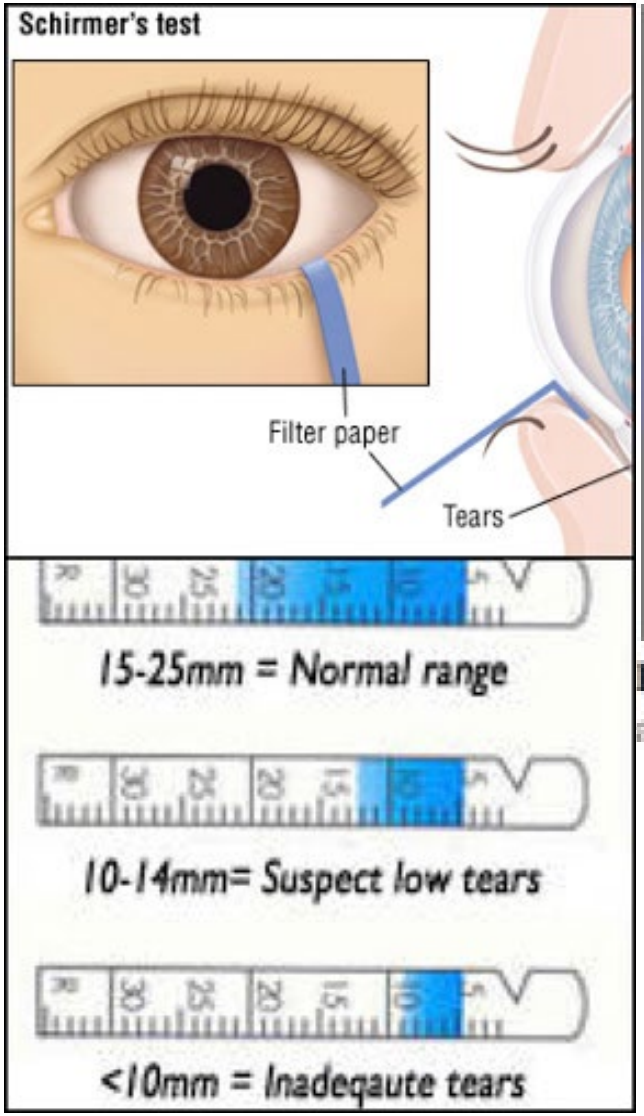
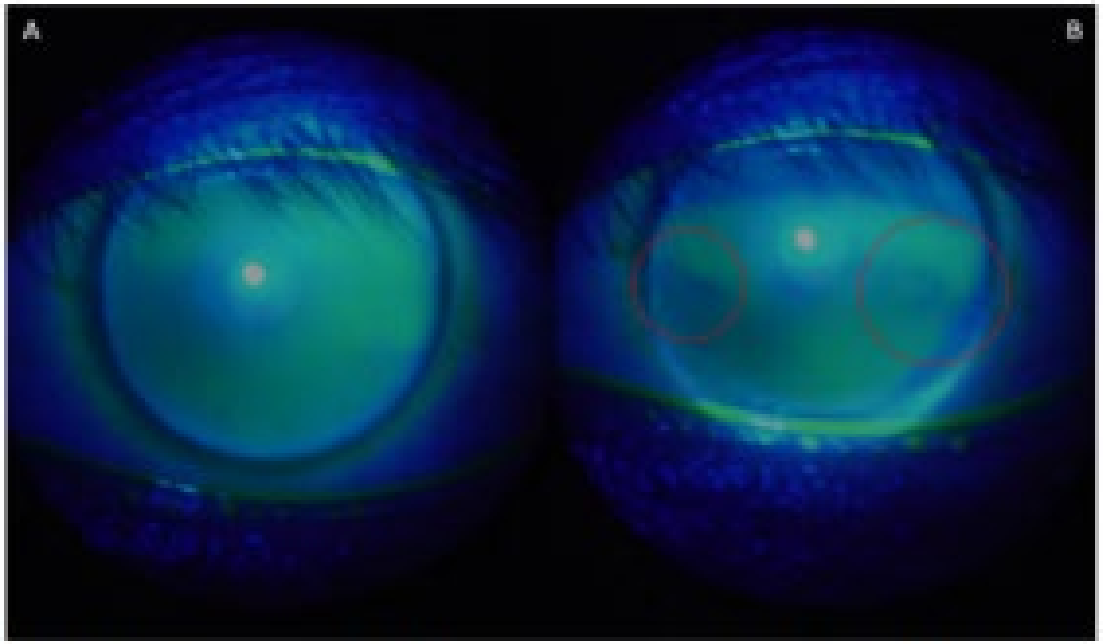


FIG. 3. Effects of hyaluronan and chondroitin sulfate on corneal epithelial wound closure in diabetic rats. Phosphate-buffered saline (○, PBS), hyaluronan (●, 0·03%; △, 0·1%; ▲, 0·3%), or chondroitin sulfate (□, 3%) eye drops were instilled 6 times a day after debridement as described in Materials and Methods. Each point represents the mean results in 14–16 eyes. $^{*}P < 0{\cdot}05$, $^{**}P < 0{\cdot}01$ compared with PBS.

กิติยศ ยศสมบัติ [20]





Fluoresceine tear break-up time (TBUT) assessment: with intact tear file (A) and with dry spots (B). The normal value for TBUT is 10-35 seconds. A value less than 10 seconds is usually suspicious about tear film instability.

Both Schirmer's test and TBUT test are commonly used techniques for assessment of dry eye disease.

www.nature.com/scientificreports

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Sodium Hyaluronate in the Treatment of Dry Eye Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis

Received: 23 November 2016
Accepted: 30 June 2017
Published online: 21 August 2017

Bryan Chin Hou Ang[1,2], James Jie Sng[1], Priscilla Xin Hui Wang[1], Hla Myint Htoon[3] & Louis Hak Tien Tong[2,3]

Population: Adults DES with varied severity
Intervention: SH 0.1% (range: 0.1-0.4%) for 14-90 days
Comparator: CMC, HPMC, carbomer, or PVA in commercially available concentration

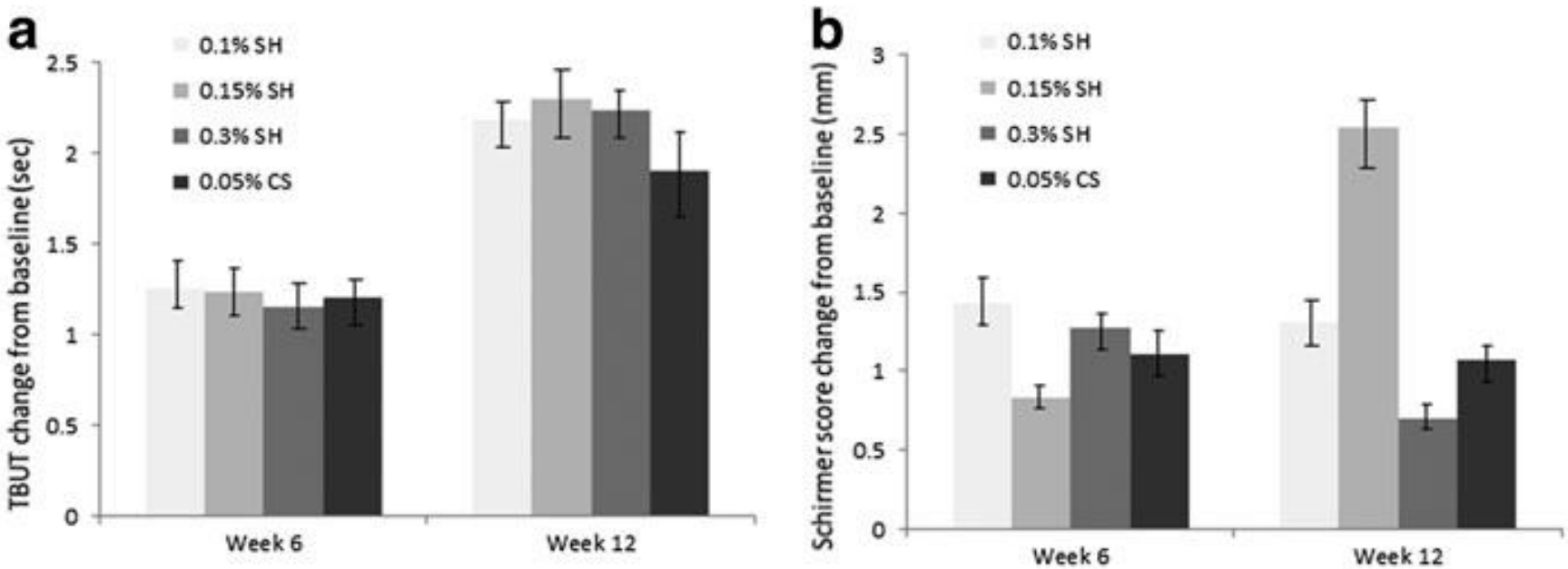
Test	SMD* (95% CI)	Significance; Interpretation
Schirmer's Test I (I^2 = 44.25%)	0.238 (0.107 to 0.369)	Sig./SH better
TBUT** (I^2 = 58.49%)	0.00761 (-0.232 to -0.247)	NS

*SMD = standard mean deviation; **TBUT = tear break-up time

JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS
Volume 33, Number 2, 2017
Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/jop.2016.0086

ORIGINAL ARTICLES

A Randomized Multicenter Study Comparing 0.1%, 0.15%, and 0.3% Sodium Hyaluronate with 0.05% Cyclosporine in the Treatment of Dry Eye

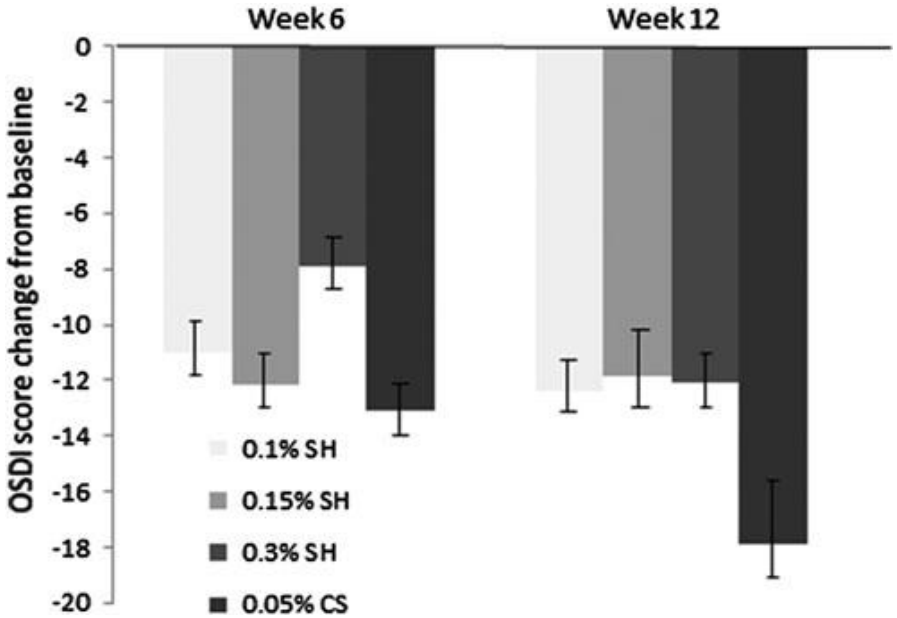


SH และ CS มีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษาโรคตาแห้งโดยพบว่า TBUT และ Schirmer score มีค่าเพิ่มขึ้นกว่าเมื่อเริ่มการรักษาอย่างชัดเจน โดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างแต่ละกลุ่ม

JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS
Volume 33, Number 2, 2017
Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/jop.2016.0086

ORIGINAL ARTICLES

A Randomized Multicenter Study Comparing 0.1%, 0.15%, and 0.3% Sodium Hyaluronate with 0.05% Cyclosporine in the Treatment of Dry Eye



SH และ CS มีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษาโรคตาแห้งโดยพบว่าอาการของผู้ป่วยเมื่อประเมินจาก ocular surface disease index (OSDI) score ลดลงอย่างชัดเจน โดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างแต่ละกลุ่ม

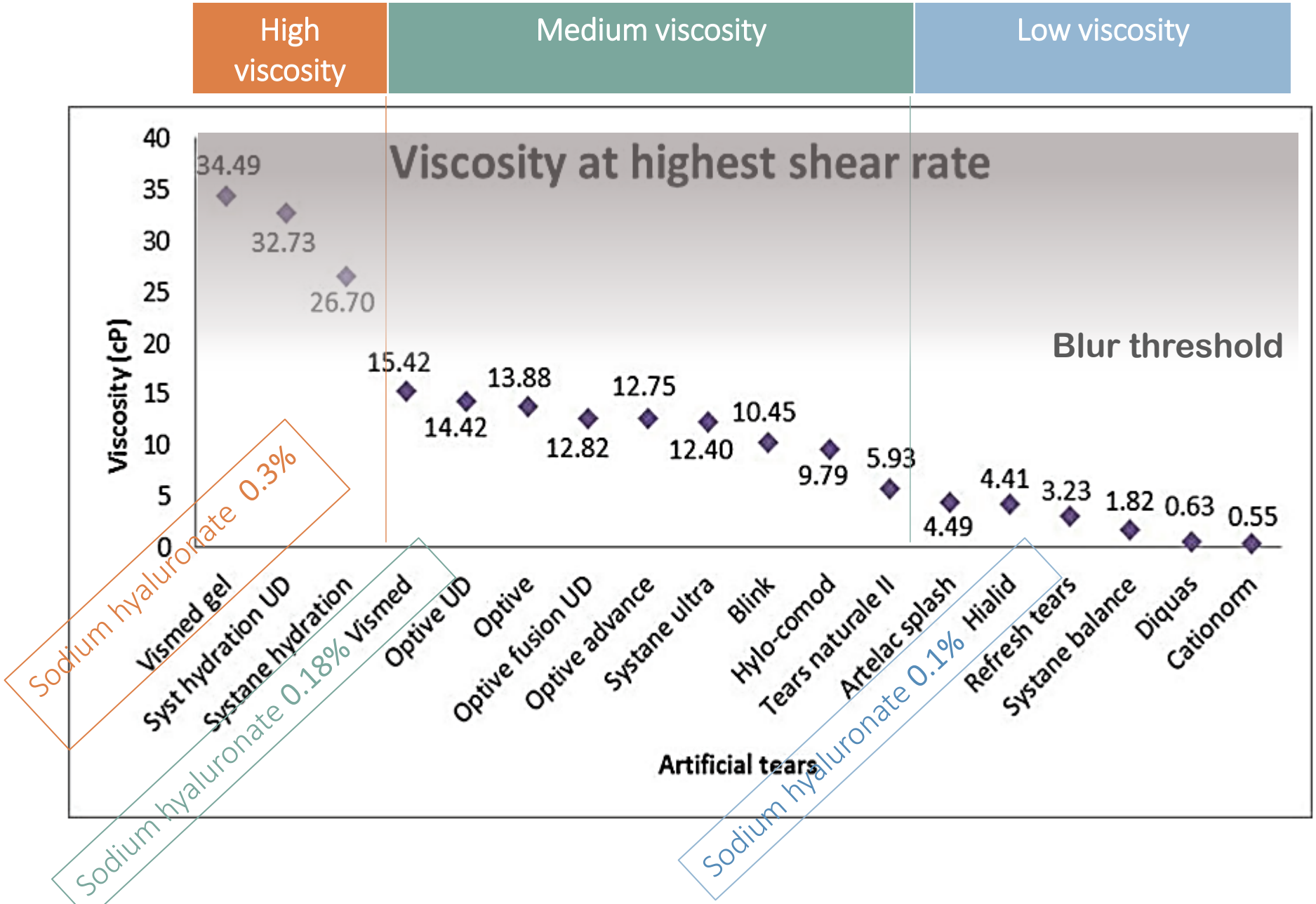
J Ocul Pharmacol Ther 2017; 33(2): 66–72.

สารถนอม (preservatives)

- สารถนอมเป็นส่วนประกอบสำคัญของยาหยอดตาที่มีรูปแบบสำหรับใช้ซ้ำมากกว่าหนึ่งครั้ง
  - **Detergents**
    - Benzalkonium chloride (BAK), polyquartenium-1 (Polyquad®), parabens
  - **Oxidative preservatives**
    - Sodium perborate, stabilized oxychloro complex (Purite®)
  - **Mild antiseptics**
    - Chlorhexidine

- BAKเป็นสารถนอมที่นิยมใช้มากที่สุดในยาหยอดตา
- การสัมผัสกับ BAK ต่อเนื่องทำให้ฟิล์มน้ำตาและเยื่อบุกระจกตามีความแข็งแรงลดลง
- BAK สะสมในเลนส์สัมผัสได้และปลดปล่อยออกมาสัมผัสกับดวงตาต่อเนื่องเป็นเวลานาน อาจทำให้อาการตาแห้งรุนแรงมากขึ้น เกิดการแพ้หรือระคายเคืองได้

Br J Ophthalmol 2018;102(11):1497-1503, Saudi J Ophthalmol. 2014; 28(3): 182-187


High viscosity
Medium viscosity
Low viscosity
Viscosity at highest shear rate
Blur threshold
Viscosity (cP)
40
35
30
25
20
15
10
5
0
34.49
32.73
26.70
15.42
14.42
13.88
12.82
12.75
12.40
10.45
9.79
5.93
4.49
4.41
3.23
1.82
0.63
0.55
Vismed gel
Syst hydration UD
Systane hydration
Vismed
Optive UD
Optive
Optive fusion UD
Optive advance
Systane ultra
Blink
Hylo-comod
Tears naturale II
Artelac splash
Hialid
Refresh tears
Systane balance
Diquas
Cationorm
Artificial tears
Sodium hyaluronate 0.3%
Sodium hyaluronate 0.18%
Sodium hyaluronate 0.1%