

ŠIAULIŲ UNIVERSITETAS
TECHNOLOGIJOS, FIZINIŲ IR BIOMEDICINOS MOKSLŲ FAKULTETAS
APLINKOTYROS IR FIZIKOS KATEDRA

Jurgita Aleknė
Optometrijos bakalauro studijų programa

DIRBTINIŲ AŠARŲ SAVYBIŲ TYRIMAS
THE RESEARCH OF ARTIFICIAL TEARS PROPERTIES

BAKALAURO DARBAS

Darbo vadovas:
Doc. Dr. A. Lankauskas

Šiauliai, 2017

PATVIRTINIMAS APIE ATLIKTO DARBO SAVARANKIŠKUMĄ

Patvirtinu, kad įteikiamas bakalauro baigiamasis darbas

„Dirbtinių ašarų savybių tyrimas“

1. Yra atliktas mano pačios;
2. Nebuvo naudotas kitoje mokslo ir studijų institucijoje;
3. Nenaudojau šaltinių, kurie nėra nurodyti darbe, ir pateikiu visą panaudotos literatūros sąrašą.

Jurgita Aleknė

.....
(data)

.....
(autorius vardas ir pavardė, parašas)

PATVIRTINIMAS APIE ATSAKOMYBĘ UŽ LIETUVIŲ KALBOS TAISYKLINGUMĄ ATLIKTAME DARBE

Patvirtinu lietuvių kalbos taisyklingumą atliktame darbe.

Jurgita Aleknė

.....
(data)

.....
(autorius vardas ir pavardė, parašas)

SANTRAUKA

Jurgita Aleknė. Darbo tema: Dirbtinių ašarų savybių tyrimas.

Rega – vienas svarbiausių žmogaus pojūčių. Ji leidžia pažinti mus supantį pasaulį, bendrauti, grožėtis, saugotis aplinkos pavojų. Menkiausias regėjimo sutrikimas sukelia žmogui daug problemų.

Milijonus žmonių visame pasaulyje vargina sausų akių simptomai ir tai tampa viena dažniausių problemų kasdienėje oftalmologo praktikoje. Sausų akių liga išsivysto dėl ašarų nepakankamumo, kai ašarų liauka jų gamina per mažai, arba dėl per greito ašarų išgaravimo nuo akies paviršiaus.

Šiame darbe nagrinėjamos dažniausiai sausų akių ligai gydyti naudojamos medžiagos – dirbtinės ašaros. Šiam tikslui farmacijos rinkoje siūloma daugybė produktų: geliai, tepalai, vandeninio pagrindo tirpalai, tirštos konsistencijos intarpai.

Darbo tikslas. Ištirti dirbtinių ašarų optines savybes ir palyginti gautus rezultatus su anksčiau atliktais tyrimais bei natūralių ašarų parametrais.

Darbo metodai. Mokslinės literatūros analizė, dirbtinių ašarų eksperimentinis tyrimas spektrofotometru ir refraktometru.

Tyrimo objektas. Skirtingų gamintojų ir įvairių tipų dirbtinės ašaros.

Išvados. Atlikus mokslinės literatūros analizę, nustatyta, kad dauguma dirbtinių ašarų gamintojų stengiasi maksimaliai priartinti jų cheminę sudėtį prie natūralių ašarų cheminės sudėties bei fizinių savybių. Lašų (skaidraus tirpalo) optinis pralaidumas didesnis nei gelinių dirbtinių ašarų visoje regimojo spektro ir UV spindulių srityje. Ištyrus dirbtinių ašarų savybes be konservantų ir su konservantais nustatyta, kad dirbtinės ašaros be konservantų pasižymi didžiausiu pralaidumu visoje regimojo ir UV spindulių spektro srityje; žymios konservantų įtakos dirbtinių ašarų optinėms savybėms nenustatyta.

Tirtų dirbtinių ašarų lūžio rodikliai yra intervale nuo 1,338 iki 1,345. Tirpalų tipo dirbtinių ašarų lūžio rodikliai yra artimiausi natūralioms ašaroms (1,336–1,337), todėl jie yra geriausiai toleruojami. Gelinių lašų lūžio rodikliai didžiausi 1,344 ir 1,345, ir labiausiai nutolę nuo natūralių ašarų lūžio rodiklio. Nustatyta, kad lūžio rodiklis priklauso nuo sausų medžiagų koncentracijos dirbtinėse ašarose.

SUMMARY

Jurgita Aleknė. Work theme: The research of artificial tears properties.

Vision is one of the most important human senses. Vision allows to know the world around us, communicate, admire, watch out for environmental hazards. The slightest visual impairment causes many problems for humans.

Millions of people worldwide suffer from dry eye symptoms and it becomes one of the most common problems in daily ophthalmological practice. Dry eye disease is often caused by deficiency of tears when the tear glands produce too little of them or too fast evaporation of tears from the eye surface.

This paper analyzes artificial tears that are mostly used for dry eye disease treatment. For this purpose, the pharmaceutical market offers a wide range of products: gels, ointments, aqueous-based solutions and inclusions of thick consistency.

The aim of the paper is to study the optical properties of artificial tears and compare the results with previous studies and the parameters of natural tears.

Methods of the research. Scientific literature analysis, artificial tears experimental study made using spectrophotometer and refractometer.

Object of the research. Artificial tears of various types and different manufacturers.

Conclusions. The literature analysis showed that the majority of artificial tears manufacturers are trying to bring the maximum of their chemical composition to natural tears chemical composition and physical properties. Optical transmittance of the drops (clear solutions) is greater than gel artificial tears throughout the visible spectrum and the UV area. Examination of the properties of artificial tears without preservatives and with preservatives found that preservative-free artificial tears has the highest permeability throughout the visible and UV spectrum; significant impact of preservatives on artificial tears optical properties was not observed. The refractive indices of investigated artificial tears are in a range from 1.338 to 1.345. Solutions have refractive indices closest to natural tears (1.336 to 1.337), so they are well tolerated. Gel drops refractive indices are the biggest 1,344 and 1,345, and most distant from the refractive index of natural tears. It was found that the refractive index depends on the dry substances concentration in artificial tears.

TURINYS

IVADAS	6
1. AŠAROS, JŲ PASKIRTIS. NATŪRALIOS IR DIRBTINĖS AŠAROS	8
1.1. Natūralios žmogaus ašaros ir jų funkcijos	8
1.1.1. Žmogaus ašarų fizinės savybės.....	9
1.1.2. Ašarų plėvelės paskirtis ir struktūra	10
1.2. Sausų akių sindromas.....	13
1.2.1. Sausų akių sindromo rizikos veiksniai	16
1.2.2. Sausų akių sindromui būdingi simptomai	16
1.2.3. Sausų akių gydymas ir profilaktika	17
1.3. Dirbtinės ašaros. Jų tipai	19
1.3.1. Dirbtinių ašarų raidos istorija.....	20
1.3.2. Dirbtinių ašarų sudėtis.....	22
1.3.3. Pagalbinės medžiagos naudojamos dirbtinių ašarų gamyboje	24
1.3.4. Dirbtinių ašarų fiziniai parametrai ir jų reikšmė	27
2. DIRBTINIŲ AŠARŲ SPEKTRINIO PRAL AidUMO TYRIMAS IR LŪŽIO RODIKLIO MATAVIMAS.....	28
2.1. Spektrofotometrinis dirbtinių ašarų tyrimas	28
2.2. Tirtų dirbtinių ašarų apibūdinimas.....	29
2.3. Dirbtinių ašarų lūžio rodiklio matavimas Abės refraktometru	33
3. DIRBTINIŲ AŠARŲ EKSPERIMENTINIO TYRIMO REZULTATAI	35
3.1. Dirbtinių ašarų spektrinio pralaidumo tyrimo rezultatai.....	35
3.2. Dirbtinių ašarų lūžio rodiklio matavimo rezultatai	42
3.3. Gautų rezultatų palyginimas su anksčiau atliktais tyrimais	Error! Bookmark not defined.
IŠVADOS	44
REKOMENDACIJOS	45
LITERATŪRA	46

ĮVADAS

Rega – vienas svarbiausių žmogaus pojūčių. Remiantis įvairiais šaltiniais, nuo 80 iki 90 proc. informacijos supančią aplinką gauname naudodamiesi rega. Ji leidžia pažinti mus supantį pasaulį, bendrauti, grožėtis, saugotis aplinkos pavojų. Menkiausias regėjimo sutrikimas sukelia žmogui daug problemų.

Pasaulio sveikatos organizacija antrąjį spalio ketvirtadienį paskelbė Pasauline regėjimo diena. Šios dienos tikslas – suteikti žmonėms daugiau informacijos apie regėjimo sutrikimus, akumą, taip pat skatinti rūpintis savo akimis.

Sausų akių liga vis dažniau minima gydytojų oftalmologų, nes būtent šiuolaikinės civilizacijos technologijos – kompiuteriai, oro kondicionieriai, šilta ir sausa namų ar darbo aplinka didina sausų akių ligos išsivystymo riziką ir ši liga jaunėja. Kuo ilgiau akies paviršius būna atviras, tuo greičiau nugaruoja ir plonėja ašarų plėvelė. Akys sausėja ne tik veikiamos išorinių veiksnių. Minėtą diskomfortą gali pajusti ir žmonės nešiojantys kontaktinius lęšius, vartojantys kai kuriuos vaistus bei dauguma vyresnių nei 40 metų žmonių, nes senstant akys natūraliai sausėja. Norint išvengti sausų akių sindromo, reikia dažniau mirksėti, kad akys būtų nuolat suvilgytos ašaromis. Kai to nepakanka, gydytojai oftalmologai rekomenduoja naudoti dirbtines ašaras arba, kitaip vadinamus, drėkinamuosius akių lašus, kurie suteikia gerą gydymo efektą.

Šiame darbe nagrinėjamos dažniausiai sausų akių ligai gydyti naudojamos medžiagos – dirbtinės ašaros, kurios naudojamos kaip pakaitalas natūralioms ašaroms, kai jų nepakanka. Farmacijos rinkoje šiai ligai gydyti siūloma daugybė produktų: geliai, tepalai, vandeninio pagrindo tirpalai, tirštos konsistencijos intarpai.

Temos aktualumas. Šiuo metu egzistuoja labai daug dirbtinių ašarų tipų ir rūšių besiskiriančių tiek savo savybėmis, sudėtimi, tiek gamybos technologija. Visi akių lašai turi atitikti bazinius natūralių ašarų parametrus. Šiame darbe analizuojami naujų ir dabartiniu metu gan plačiai naudojamų drėkinamųjų akių lašų ir natūralių ašarų parametrai, jie palyginti ir atlikta atitikties parametrų patikra.

Tyrimo problema. Įvairūs akių uždegimai (alerginiai, infekciniai), sausų akių liga, glaukoma ir daugelis kitų plačiai paplitusių akių ligų gali būti gydomos akių lašais. Jau daugelį metų akių lašų modeliavimo tema plačiai nagrinėjama atliekant įvairius tyrimus. Tačiau Lietuvoje šia tema tyrimų atlikta mažai.

Pagrindinė ir dažniausiai naudojama priemonė sausų akių ligai gydyti – drėkinamieji akių lašai. Šie lašai palengvina sausų akių ligos sukeltus simptomus. Gydant tinka įvairios dirbtinės ašaros, kurios yra gerai žinomos ir plačiai naudojamos. Jose yra polimerinių ar kitų įvairaus klampumo medžiagų, gaminamos su konservantais ar be jų.

Idealus ašarų pakaitalas turėtų būti suderintas su visais trim ašarų plėvelės sluoksniais, tiekti trūkstamus ašarų plėvelės komponentus, nekenkti ragenai, atitikti ašarų plėvelės pH, klampumą ir ašarų optinius parametrus. Dirbtinių ašarų formulės nuolat tobulinamos, atsižvelgiant į šiuos reikalavimus [1].

Darbo tikslas. Ištirti dirbtinių ašarų optines savybes ir palyginti gautus rezultatus su anksčiau atliktais tyrimais bei natūralių ašarų parametrais.

Darbo uždaviniai:

- Pateikti mokslinės literatūros analizę apie dirbtinių ašarų chemines ir fizines savybes bei raidos istoriją.
- Ištirti dirbtinių ašarų spektrines charakteristikas skirtinguose bangų ilgių diapazonuose:
 - ultravioletinės (UV) šviesos diapazone (250–400 nm);
 - regimosios šviesos diapazone (400–800 nm).
- Nustatyti dirbtinių ašarų lūžio rodiklį ir sausų medžiagų kiekį tirpale.
- Gautus tyrimo rezultatus palyginti su anksčiau atliktų tyrimų rezultatais.

Darbo metodai. Mokslinės literatūros analizė, dirbtinių ašarų eksperimentinis tyrimas spektrofotometru ir refraktometru.

Tyrimo objektas. Skirtingų gamintojų ir įvairių tipų dirbtinės ašaros.

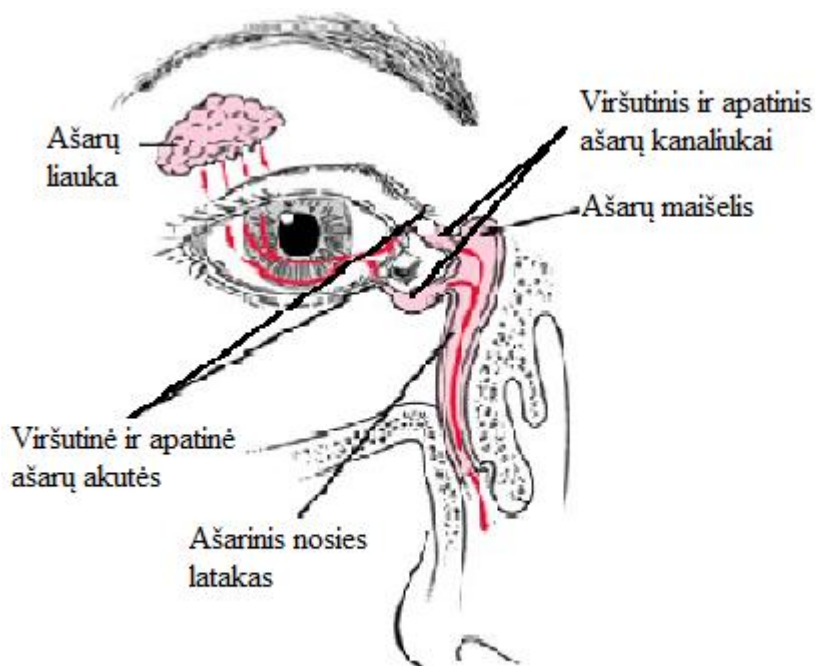
1. AŠAROS, JŲ PASKIRTIS. NATŪRALIOS IR DIRBTINĖS AŠAROS

1.1 Natūralios žmogaus ašaros ir jų funkcijos

Sveikos akys nuolat būna padengtos ašarų plėvele. Ašaros – tai vienas ypatingų organizmo skysčių, kurio sudedamosios dalys užtikrina nepaprastą plonos ašarų plėvelės atsparumą dulkėms, vėjui, cheminėms medžiagoms, trynimui ir nuolatiniam mirksėjimui.

Natūralių ašarų sudėtyje yra 98,3 proc. vandens, 1 proc. druskų, 0,7 proc. proteinų ir gliukoproteinų bei kitų svarbių medžiagų, tokių kaip hidrokarbonatų, lipidų ir t. t. [2].

Ašarų liaukų išskirtos ašaros, patekusios į viršutinę išorinę junginės dalį, dėl vokų judesių ir gravitacijos teka žemyn plaudamos akies obuolį. Ašarų gamybos ir nutekėjimo aparatas pavaizduotas 1 paveiksle.



1 pav. Ašarų gamybos ir nutekėjimo aparatas [3].

Vokų judėjimas labai svarbus ašarų plėvelei atsinaujinti ir pasiskirstyti. Mirksėjimo momentu vokai juda vienas link kito, spausdami akies obuolį. Viršutinis vokas juda daugiau, nuvalo akies paviršių nuo nešvarumų ir išspaudžia sekretą iš Meibomo liaukų. Apatinio voko judesys silpnesnis. Jis stumia skystį ir nešvarumus aukštin ir į nosies pusę link viršutinės bei apatinės ašarų

akučių. Tarp vokų ir akies obuolio susidaro ašarų „upelis“. Po to ašaros suteka į ašarų ežerą vidiniame akies kampe. Toliau kapiliariškumo principu patenka į ašarų akutes ir kanaliukus, vėliau per ašarų siurbį į ašarų maišelį. Per parą pasigamina 1–1,5 ml ašarų [4].

Pagrindinės ašarų funkcijos:

- tepti bei drėkinti vokus, rageną, priekinį akies segmentą;
- suformuoti lygų optinį ragenos paviršių;
- pašalinti nešvarumus, apsaugoti nuo infekcijos;
- aprūpinti ragenos epitelį deguonimi [4].

Taigi, ašaros gali būti skirstomos į tris kategorijas:

- Visų pirma tai ašaros, kuriomis yra nuolat drėkinamas akies paviršius. Šios ašaros yra tarsi nepastebimos, jos išsiskiria neintensyviai – tik tiek, kiek reikia sudrėkinti akies obuolį.
- Kitokio pobūdžio ašaros išsiskiria akies obuolį veikiant svetimkūniams ar esant stipresniam vėjui. Suintensyvėjusi ašarų gamyba apsaugo akis ir padeda efektyviau pašalinti svetimkūnius ar apsaugoti akis nuo galimo išdžiūvimo.
- Trečioji ašarų kategorija – tai emocinės ašaros, kurios išsiskiria susijaudinus. Nustatyta, kad šiose ašarose yra ketvirtadaliu daugiau proteinų. Manoma, kad būtent per šias ašaras iš organizmo yra pašalinamos nuodingos medžiagos, susidarancios didelio streso metu [5].

1.1.1. Žmogaus ašarų fizinės savybės

Natūralios žmogaus ašaros turi keletą unikalių savybių. Tiksli kiekybinė jų sudėtis nėra žinoma.

Viena svarbiausių žmogaus ašarų savybių yra **klampa**. Ašarų skystis yra prilyginamas „neniutoniniams“ skysčiams, o tai reiškia, kad klampa priklauso nuo trinties greičio tūryje skysčio judėjimo metu. Kuo didesnis trinties greitis, tuo mažesnė klampa. Loginis pagrindimas – klampa turi būti pakankama, kad leistų ašarų plėvelei išlaikyti vientisą sluoksnį, padengiantį akies paviršių, taip pat leisti vokams greitai, tolygiai ir nebraižant judėti akies paviršiumi. Ašarų plėvelės klampa buvo išmatuota esant 35° C temperatūrai (fiziologinė akies paviršiaus temperatūra) [2].

Antra savybė – **joninė sudėtis**. Kalio jonų koncentracija apie 17,0 mmol/l yra svarbi ragenai. Natrio bikarbonatas yra fiziologinė buferinė sistema. Eksperimentinių studijų duomenimis,

ragenos epitelio pažeidimai sąlyginai greičiau užgyja, jeigu yra natrio bikarbonato, kuris vandenyje jonizuoja į natrio ir bikarbonato jonus [2].

Trečia savybė – **paviršiaus įtempimas**. Ašaros paviršiaus įtempimas minimalus 42–46 mN/m, maksimalus apie 71,5 mN/m [2]. Mažas gleivių kiekis reikalingas tam, kad būtų išlaikytas ašarų plėvelės vientisumas. Be gleivingojo komponento ašarų plėvelė būtų labai nestabili.

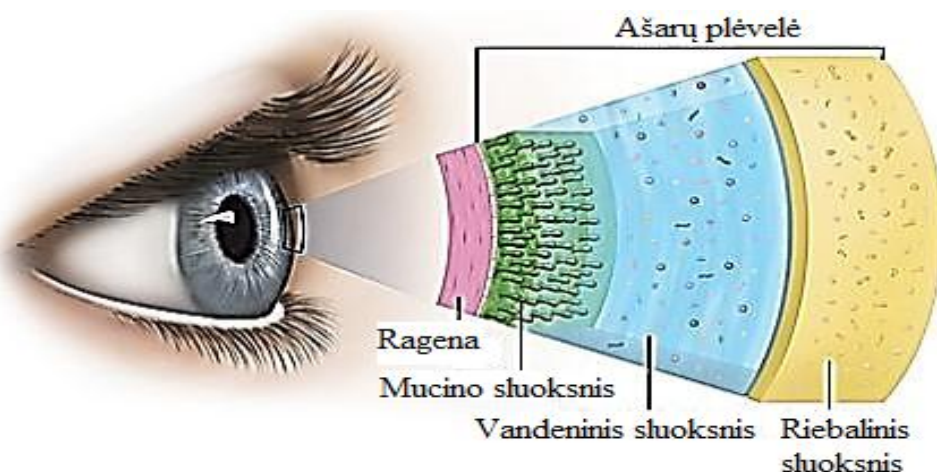
1.1.2. Ašarų plėvelės paskirtis ir struktūra

Lakrimalinė sistema susideda iš ašarų liaukų, ašarų plėvelės, kuri yra tarp junginės, ragenos ir ašarų nutekėjimo sistemos pro ašarinį nosies lataką į nosį. Normalus ašarų plėvelės garavimo greitis – 0,1 ml/min., o tai sudaro 8 proc. normalių ašarų gamybos (greitis – 1,2 ml/min.). Ašarų pasikeitimo greitis yra maždaug 16 proc. viso tūrio per minutę. Bet kuriuo metu ant akies paviršiaus yra 7–10 μ l ašarų. Tačiau akies paviršius gali išlaikyti ašarų tūrį 20–30 μ l [2].

Ašarų plėvelė yra plonesnė kaip 10 μ m, o tūris 7–12 μ l [2]. Ašarų plėvelė susideda iš trijų sluoksnių ir kiekvienas atlieka skirtingas užduotis.

Perikornealinė ašarų plėvelė, dengianti priekinį ragenos paviršių, būtina normalioms ragenos funkcijoms, iš jų ir optinėms, palaikyti. Ji sudaryta iš trijų sluoksnių (2 pav.):

- paviršinio riebalinio (lipidinio) sluoksnio;
- vidurinio vandeninio (ašarų) sluoksnio;
- giliojo mucininio (glikoproteinų) sluoksnio.



2 pav. Ašarų plėvelės sluoksniai [6].

Riebalinis (lipidinis) sluoksnis – tai priekinis 0,1–0,2 μm storio ašarų plėvelės sluoksnis, sudarytas iš polinių ir napolinių lipidų, daugiausia sekretuojamų Meibomo liaukų [4].

Riebalinio sluoksnio funkcijos:

- gerinti optines ašarų plėvelės savybes;
- išlaikyti hidrofobinį barjerą (lipidinę juostelę), kuris apsaugo nuo ašarų tekėjimo per vokų kraštą;
- lėtinti garavimą;
- tepti voko ir akies paviršių.

Kadangi poliniai lipidai (fosfolipidai) turi elektrinį krūvį, jie išsidėsto lipidinio sluoksnio gilumoje ties ašarų sluoksnio riba, vadinamajame vandens–lipidų sluoksnyje. Hidrofilinė jų dalis nukreipta į vandenį, o hidrofobinė (riebalų rūgštis) į hidrofobinių lipidų sluoksnį. Fosfolipidų riebalų rūgštys veikia kaip neįelektrintos dalelės ir susisiečia su tokiais pat hidrofobiškais lipidais. Ašarų lipidai sunkiai oksiduojasi, kadangi turi labai mažai nesočiųjų riebalų rūgščių [4].

Vandeninis (ašarų) sluoksnis, kurį gamina ašarų liaukos, yra storiausias ir svarbiausias (0,6–1,0 μm) ašarų plėvelės sluoksnis, sudarytas iš 98,2 proc. vandens ir 1,8 proc. kietųjų medžiagų (druskų, baltymų ir t.t.) [4]. Ašarų sluoksnio funkcijos yra šios:

- plauti, drėkinti ir tepti ragenos paviršių;
- bikarbonatinio buferio dėka palaikyti akies paviršiaus pH;
- sulyginti ragenos paviršių ir palaikyti jos optines savybes;
- palaikyti ragenos metabolizmą (maisto medžiagų pristatymas, metabolitų šalinimas, dalyvavimas deguonies apykaitoje);
- vykdyti gynybinę priešinfekcinę funkciją.

Elektrolitų Na^+ , K^+ ir Cl^- jonai reguliuoja skysčių osmotinę apykaitą tarp ragenos epitelio ląstelių ir ašarų plėvelės. Na^+ jonų koncentracija ašarose yra tokia pat kaip ir kraujo serume. K^+ jonų koncentracija 5–7 kartus didesnė (26–42 mmol/l). Bikarbonatai palaiko ašarų pH (6,5–7,6). Ašarose yra ištirpusių gliukozės, ureos, laktatų, citratų, askorbatų, aminorūgščių. Šios medžiagos patenka į ašaras tiesiogiai iš sisteminės cirkuliacijos ir jų koncentracija yra tokia kaip ir kraujo serume [4].

Ašarose yra imunoglobulinų IgA, IgG, IgE, IgM, IgD. Ašarų IgA ir IgG susiję su akies uždegiminėmis reakcijomis, IgE – su alerginėmis būsenomis.

Lizocmas sudaro 21–25 proc. viso ašarų baltymo kiekio ir veikia sinergetiškai su gamaglobulinais ir kitais nelizociminiais antimikrobiniais elementais. Tai labai svarbus priešinfekcinės gynybos elementas.

Ašarų osmoliariškumas – 296–308 mOsm [7, 8].

Mucininis sluoksnis – gilusis sluoksnis, kurį gamina taurinės akies junginės ląstelės – jis tiesiogiai dengia ragenos epitelio ląsteles ir sudaro paviršių, kuris padeda ašaroms vienodai padengti rageną ir drėkinti epitelio ląsteles. Tai ploniausias (0,02–0,04 μm) ašarų plėvelės sluoksnis [4].

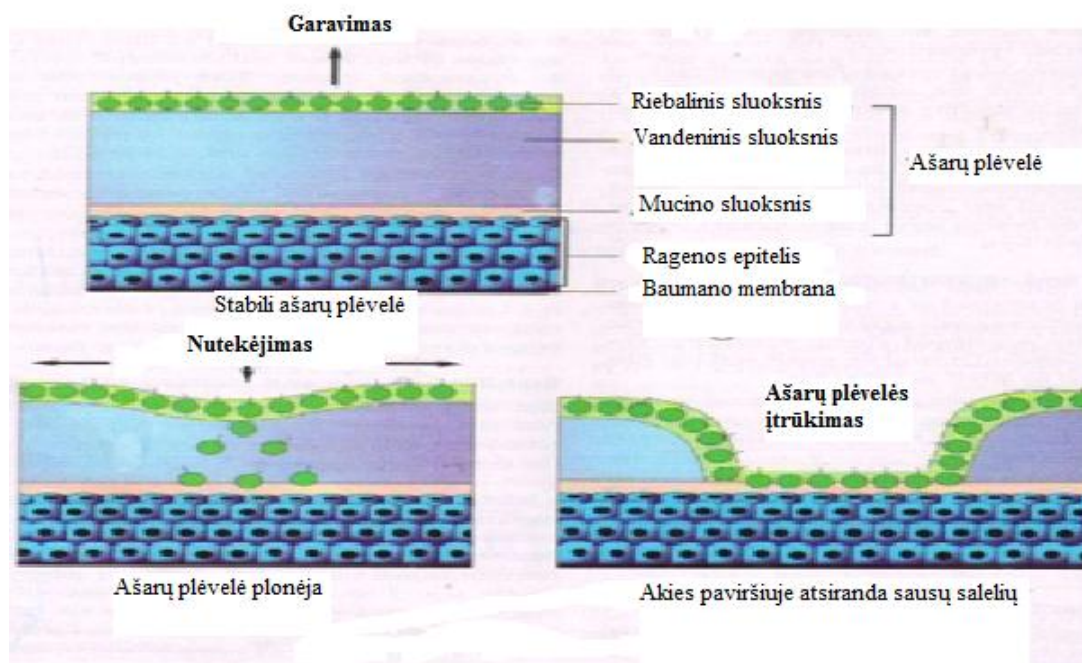
Ragenos epitelio ląstelių membrana yra hidrofobinė, sudaryta iš lipoproteinų. Tokio paviršiaus negali sudrėkinti vandeniniai druskų tirpalai. Mucinas iš dalies absorbuojamas ant ragenos epitelio ląstelių membranų, užpildo ragenos epitelio mikrovageles ir sutvirtinamas epitelio ląstelių mikrogauelių. Ant junginės paviršiaus epitelio mucinas suformuoja plonytį laisvą tinklą, kuris sudaro naują hidrofilinį paviršių, leidžiantį ašaroms tekėti per jį ir drėkinti epitelio ląsteles. Kartu su lipidiniu sluoksniu jis mažina paviršiaus įtempimą ir stabilizuoja ašarų plėvelę. Laisvas mucininis tinklas, dengiantis akies obuolio junginę, inkapsuliuoja smulkius svetimkūnius, bakterijas, atitrūkusias epitelio ląsteles. Ragenos ir junginės mucinai turi neigiamą elektrinį krūvį. Per dieną mucino pagaminama apie 2–3 μl [4].

Esant nepakankamai šio sluoksnio gamybai, kai pažeistos akies junginės taurinės ląstelės (vit A trūkumas, cheminiai akių nudegimai, įvairios infekcijos bei sisteminės ligos ir kt.), ašarų plėvelė negali tolygiai pasiskirstyti akies paviršiuje, todėl ji tampa nestabili, nelygi, pagreitėja jos trūkimo laikas ir, nepaisant, kad vandeninio sluoksnio kiekis pakankamas, akis džiūsta [9].

Ašarų plėvelė yra kintama struktūra, kuri dėl garavimo ir ašarų nutekėjimo gana greitai plyšta. Ant ragenos atsiradus sausų dėmių, dauguma žmonių sumirksi – taip susidaro nauja plėvelė.

Ašarų plėvelei susidaryti, atsinaujinti ir pasiskirstyti yra labai svarbus vokų judėjimas. Kai vokai atsimerkia, ašarų plėvelė atsinaujina dviem etapais: per pirmąjį etapą įvyksta vandeninė fazė, kai viršutinis vokas kapiliariniu būdu siurbia ašaras. Antrasis etapas – tai lėtas lipidinio sluoksnio slinkimas į viršų virš vandeninio (ašarų) sluoksnio. Taip ašarų plėvelė tampa storesnė, be to, ji stabilizuojasi.

Ašarų plėvelės atsinaujinimo mechanizmas pavaizduotas 3 paveiksle.



3 pav. Ašarų plėvelės atsinaujinimo mechanizmas [10].

Intervalas tarp mirksnio ir pirmosios sausos vietos atsiradimo ragenos paviršiuje vadinamas ašarų plėvelės gyvavimo laiku.

1.2. Sausų akių sindromas

Milijonus žmonių visame pasaulyje vargina sausų akių simptomai ir tai tampa viena dažniausių problemų kasdienėje oftalmologo praktikoje. Amerikos oftalmologijos akademijos duomenimis, maždaug 30 proc. besikreipiančių į oftalmologus skundžiasi sudirgusiomis akimis [11].

Kol kas Lietuvoje statistinių duomenų, kiek žmonių kenčia nuo sausų akių sindromo, nėra, tačiau dėl kasdienių technologijų naudojimo akių sausumu ir skausmu skundžiasi vis daugiau pacientų. 2015 metais Lietuvoje atlikta gydytojų oftalmologų apklausa parodė, kad net 99 proc. jų sausų akių ligą (SAL) vertina kaip rimtą ligą, be to, statistika rodo, kad jos simptomai vargina bene kas antrą pacientą, apsilankantį akių gydytojo kabinete [12].

Nacionalinio Akių instituto patvirtintas sausos akies apibrėžimas: „tai ašarų plėvelės stabilumo sutrikimas, dėl kurio atsiranda akies obuolio paviršiaus pažeidimas, susijęs su akies

diskomfortu. Sausa akis – tai sutrikdyta pusiausvyra tarp akies obuolio paviršiaus ir ašarų plėvelės” [13].

Kauno sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikų Akių ligų klinikos gydytoja oftalmologė, medicinos mokslų daktarė Edita Puodžiuvienė aiškina, kad naują sausų akių ligos apibrėžimą 2007 m. pasiūlė Tarptautinis sausų akių komitetas, kuris rėmėsi naujais klinikinių tyrimų rezultatais, mokslininkų nuomonėmis ir juos apibendrino. Naujasis apibrėžimas plačiau apima ir geriau paaiškina visus akies paviršiuje vykstančius patologinius pokyčius. Sausų akių liga – tai multifaktorinis akies paviršiaus ir ašarų susirgimas, kuris sukelia akių diskomfortą, ašarų plėvelės nestabilumą, blogina regėjimą, sukelia akies paviršiaus pažeidimus ir yra lydimas padidėjusio ašarų osmoliariškumo ir akies paviršiaus uždegimo [13].

Kaip teigia akių ligų gydytoja dr. Edita Puodžiuvienė, sausų akių liga išsivysto dėl ašarų nepakankamumo, kai ašarų liauka jų gamina per mažai, arba dėl per greito ašarų išgaravimo nuo akies paviršiaus. Padidėjusio išgaravimo sausų akių liga pasireiškia dažniau nei sukelta ašarų nepakankamumo, tačiau reikėtų nepamiršti, kad abu tipai gali būti ir vienu metu. Išplonėjusioje ašarų plėvelėje druskų koncentracija didėja, joje kaupiasi ir uždegimą sukeliančių medžiagų, todėl žmogus pradeda jausti akių diskomforto simptomus [15].

Sausos akies sindromas (SAS) - tai dažnas ašarų plėvelės sutrikimas pasireiškiantis sumažėjusia ašarų gamyba, padidėjusiu ašarų garavimu, pakitusiu mucino ar lipidiniu ašarų plėvelės sluoksniu. Dažniausia sausos akies priežastis yra ašarų plėvelės vandeninio sluoksnio sumažėjimas. Tačiau trūkstant mucino, ragenos paviršius blogai drėkinamas net esant pakankamai ašarų gamybai ir dėl to pakenkiamas ragenos epitelis [4].

SAS moterys serga dažniau už vyrus, santykis – apie 9:1. Liga diagnozuojama dažniausiai pavėluotai, vidutiniškai po 8–9 metų nuo simptomų pradžios. Dažniau serga 40–60 metų žmonės [4].

Pirmuosius klinikinius sausos akies požymius apibūdino prancūzų dermatologas *Gourgerot*, kuris aprašė vidutinio amžiaus moterų junginės ir seilių liaukų atrofiją. Švedų oftalmologas *Henrik Sjogren* 1933 metais sukūrė terminą *keratoconjunctivitis sicca* ir nurodė, kad sausos akies sukeliamus nusiskundimus bei akies sausumą sukelia ašarų vandeninės dalies sekrecijos sutrikimas [16].

Debra Schaumberg ir bendra autoriai ištyrė daugiau nei 40 tūkstančių moterų, dalyvavusių Moterų sveikatos studijoje, ir, išanalizavę gautus duomenis, padarė išvadą, kad JAV vidutinio sunkumo ir sunkiu sausų akių sindromu serga daugiau nei 9 milijonai žmonių. Šios ligos mastai

tampa dar akivaizdesni įvertinus tai, jog vienam sergančiajam vidutinio sunkumo ir sunkiu sausų akių sindromu tenka maždaug 3 ar 4 ligoniai, besiskundžiantys lengvais ar nepastoviais sausų akių simptomais – tokiu būdu JAV yra nuo 30 iki 60 milijonų žmonių, kurie serga sausų akių sindromu [17].

Remiantis sausų akių sindromo patologine fiziologija, dažniausiai naudojamose sausų akių sindromo klasifikacijose yra skiriamos penkios kategorijos:

- vandeninio sluoksnio anomalijos;
- mucino sluoksnio anomalijos;
- lipidinio sluoksnio anomalijos;
- ragenos epitelio anomalijos;
- vokų anomalijos [18].

Vandeninio sluoksnio anomalijos. Dažniausia sausų akių sindromo priežastis yra nepakankama vandeninio ašarų plėvelės komponento gamyba pridėtinėse ašarų liaukose. Dėl to pasireiškia sausasis keratokonjunktyvitas. Dažniausiai ašarų gamyba sumažėja dėl liaukų infiltracijos limfocitais.

Mucino sluoksnio anomalijos. Nepakankama mucino gamyba trukdo ašarų plėvelei lygiai pasiskirstyti ragenos paviršiuje, todėl ašarų plėvelė būna nestabili ir nelygi, pagreitėja jos trūkimo laikas. Ašarų plėvelės mucino sluoksnis beveik visada sutrinka dėl junginės epitelio taurinių ląstelių pažeidimo.

Lipidinio sluoksnio anomalijos. Ašarų plėvelės lipidinio sluoksnio sutrikimai yra gana reti, tačiau, jiems atsiradus, lipidinio sluoksnio nepakankamumas sąlygoja didesnę vandeninio ašarų plėvelės sluoksnio garavimą, todėl akies paviršius sausėja.

Ragenos epitelio anomalijos. Morfologiškai normalaus ragenos epitelio pažeidimas, galintis neigiamai paveikti ašarų plėvelės stabilumą, vadinamas epiteliopatija. Infekcija ir trauma, po kurių lieka ragenos randų ir išopėjimų, gali pažeisti mikrogaurelius, sukeldamos ilgalaikį sausėjimą. Mucino gebėjimas sukibti su ragenos paviršiumi priklauso nuo normalių mikroskopinių gaurelių buvimo. Ragenos paviršių gali pažeisti kai kurie vaistai, tarp jų ir daugelis bendrojo poveikio anestetikų (pvz., chloroformas, eteris, ketaminas ir kt.).

Vokų anomalijos. Dėl itin svarbios akių vokų reikšmės skirstant ašarų plėvelę, normalus mirksėjimas yra reikalingas sveikam ragenos ir junginės paviršiui palaikyti. Taigi viskas, kas kliudo

normaliai mirksėti, bei anatomicinės anomalijos, kurios trukdo visiškai užmerkti akių vokus mirksėjimo metu, gali sukelti akies paviršiaus sausėjimą.

1.2.1. Sausų akių sindromo rizikos veiksniai

Vyrauja ir tokia nuomonė, kad sausos akys – tai ne liga, o tiesiog su amžiumi atsirandantis nepatogumas. Tačiau nereikia pamiršti, kad akys išsausėja dėl tam tikrų patogenezinių mechanizmų, kurie, netrukdomai veikdami, gali pažeisti akies audinius. Be to, kai kurie aplinkos veiksniai ir užsiėmimai skatina sausos akies simptomus ir didina akies paviršiaus pažeidimus.

Veiksniai, įtakojantys sausų akių sindromą:

- senėjimo procesas (65 metų žmonėms ašarų tūris sumažėja daugiau kaip 60 proc. [18], tai siejama su amžiaus sąlygotu ašarų liaukų funkcijos pablogėjimu);
- aplinkos sąlygos (kondicionuojamas oras, kelionės lėktuvu, šildymo sistemos, kurios sausina patalpų orą, vėjas, oro dulkės, dūmai);
- retas mirksėjimas (televizoriaus žiūrėjimas, ilgas ir įtemptas darbas kompiuteriu, skaitymas, siuvinėjimas);
- tam tikrų medikamentų vartojimas (antidepresantai, geriamieji kontraceptikai, β -blokatoriai, kai kurie kiti vaistai širdies ligoms gydyti ir neuroleptikai, trankviliantai ir kiti. Netgi aspirinas sukelia ašarų gamybai slopinantį poveikį ir pakeičia jų sudėtį [2].);
- bendrosios sveikatos problemos ar ligos (moterims – dėl hormoninių pokyčių menopauzės ir postmenopauzės periodu, sisteminės ligos – cukrinis diabetas, skydliaukės patologija, vitamino A trūkumas ir kitos).

1.2.2. Sausų akių sindromui būdingi simptomai

Kai ragenoje atsiranda sausa vieta, akis pradeda ašaroti ir dažniau mirkčioja, nes reaguoja taip, tarytum būtų patekęs svetimkūnis.

Nors sausų akių sindromo simptomai kiekvienam pasireiškia skirtingai, dauguma žmonių turi panašių nusiskundimų ir juos galima apibendrinti ir įvardinti:

- akių niežėjimas, dūrimo, deginimo ar braižymo pojūtis;
- svetimkūnio jausmas akyse;
- refleksinis ašarojimas;

- akių paraudimas bei skausmingumas judinant vokus;
- lipnios gleivės akyse arba aplink jas;
- padidėjęs akių jautrumas vėjui, saulei ar dūmams;
- nebetoleruojami kontaktiniai lęšiai;
- greitas akių nuovargis skaitant, dirbant kompiuteriu, vairuojant;
- praeinantis matymo pablogėjimas;
- simptomai jaučiami abiejose akyse.

Nors sausų akių sindromo simptomai paūmėja dieną, daug žmonių patiria diskomfortą atsibudę ryte. Šie nemalonūs pojūčiai atsiranda dėl miegant suplonėjusios ašarų plėvelės.

Ypatingą dėmesį reikėtų atkreipti į regėjimo pokyčius, kurie atsiranda ligoniui sergančiam sausų akių sindromu. Dažniausiai tokių ligonių regėjimo aštrumas yra 1,0, tačiau, esant sausų akių simptomams, ašarų plėvelė tarp mirksnių sutrūksta greičiau – tinklainėje susidaro iškreiptas objekto vaizdas. Toks vaizdas sukelia refleksinį mirkselėjimą. Kad ašarų plėvelė tarp mirksnių išliktų stabili, ligonis pradeda dažniau mirksėti. Ilgalaikis padažnėjęs mirksėjimas sukelia akių nuovargį – vieną dažniausių sausų akių simptomų [11].

1.2.3. Sausų akių gydymas ir profilaktika

Daugumai sergančiųjų sausų akių liga, ašarų funkcijos sutrikimą galima palengvinti, bet ne išgydyti. Yra trys pagrindiniai gydymo tikslai, kuriuos rekomenduoja gydytojai oftalmologai, sergantiems sausų akių sindromu:

- atpažinti ir gydyti net ir lengviausią ligą ar būklę, kuri gali sunkinti pacientų akių ligos simptomus;
- apsaugoti akių paviršių nuo galimų sužeidimų;
- panaikinti arba labai sumažinti jaučiamą diskomfortą [18].

Šiame darbe nagrinėjamos dažniausiai sausų akių sindromui gydyti naudojamos medžiagos – dirbtinės ašaros, kurios imituoja tikrųjų ašarų poveikį. Dėl to yra vartojama daugybė produktų: geliai, tepalai, vandeninio pagrindo tirpalai, tirštos konsistencijos intarpai.

Priklausomai nuo paciento būklės sunkumo ir dirbtinių ašarų tirpalų parametrų, akių lašų galima lašinti net kas pusvalandį arba tik du kartus per dieną. Šių tirpalų savybės yra panašios į tikrų ašarų, todėl regėjimo aštrumas nekinta. Dirbtinių ašarų sudėtis yra panaši į vandens ir kitų junginių,

kurių savybės labai panašios į mucino, todėl jos yra labai efektyvūs pakaitalai, tinkami gerai ašarų plėvelei sudaryti. Dėl to pacientams, kurių ligos simptomai maži ar vidutiniai ir kurie vartoja dirbtines ašaras, simptomai palengvėja. Jei simptomai nepalengvėja, tokie ligoniai gydomi klampesniais produktais, pvz., geliais ir tepalais, tarpais, nes tokios vaisto formos ilgiau išsilaiko akyje. Tepalai dažniausiai naudojami nakčiai, nes jie trumpam sutrikdo regą. Pagrindinė ašarų pakaitalų paskirtis – apsaugoti akių paviršių papildant ašarų plėvelę, sumažinti trintį tarp akių paviršiaus ir vokų [18].

Kaip jau buvo minėta, ašarų plėvelė susideda iš 98,3 proc. vandens ir 1 proc. druskų, tačiau tarp dviejų mirktelėjimų ašarų plėvelė garuoja, tad joje vandens kiekis sumažėja 1–2 proc., o druskų padidėja iki 20 proc. [12].

Jeigu druskų kiekis ašaroje padidėja retai, žmogus jaučia laikiną diskomfortą, kuris praeina dažniau pamirksėjus. Jeigu tai tampa nuolatine būkle, ašaros tampa žalingos akies paviršiui: iš pradžių atsiranda akies diskomfortas – svetimkūnio jausmas akyje, nuolatinis ašarojimas, deginimas. Tai apsauginė organizmo reakcija. Vėliau atsiranda akies paviršiaus pažeidimai – žūsta junginės ir ragenos ląstelės, o ligos negydant, pažeidžiamos nervinės galūnėlės ir ima formuotis lėtinis skausmas.

Pasak gydytojų oftalmologų, yra pacientų, kurie ne tik serga sausų akių sindromu, bet ir skundžiasi lėtiniu akių skausmu. Ligą tampa sunku valdyti, nes, net ir gydant, akių skausmas išlieka. Šie pacientai ir taip yra jautresni skausmui nei kiti, tačiau neteisingas gydymas – situaciją tik pablogina [12].

Norint sumažinti sausų akių ligos riziką ar paprasčiausią akių nuovargį, reikia laikytis taisyklingo darbo ir poilsio režimo:

- būtinos pertraukėlės kas 40–45 minutes po intensyvaus darbo akimis – jų metu reikia pasėdėti užsimerkus ar pabendrauti su kolegomis, nes nustatyta, kad pokalbio metu mirksėjimo dažnis būna nuo 10,5 iki 32,5 kartų per minutę [12];
- itin svarbu, kad darbo vieta būtų tinkama – kompiuterio monitoriaus ekranas turi būti nuleistas žemiau, kad vokų plyšys būtų mažesnis ir mažiau išgaruotų ašaros;
- dirbant kondicionuojamose patalpose turi būti užtikrinta pakankama oro drėgmė;
- automobilyje ventiliatoriaus oro srovė neturi būti nukreipta tiesiai į veidą;
- stengtis daugiau laiko praleisti gryname ore;
- gerti pakankamai skysčių;

- alkoholis ir rūkymas sutrikdo pilnaverčių ašarų gamybą;
- neretai akių sausumo ir deginimo jausmo priežastimi gali būti toliaregystės ar trumparegystės nepakankama korekcija, todėl reikia reguliariai tikrintis regėjimą.

1.3. Dirbtinės ašaros. Jų tipai

Akių lašai Europos farmakopėjoje apibrėžiami taip: „Akių lašai – tai sterilūs vandeniniai ar aliejiniai tirpalai, emulsijos ar suspensijos, su viena ar keliomis veikliosiomis medžiagomis, skirti naudoti ant akies” [13]. Kaip ir kitoms vaistų formoms, akių lašams keliami tam tikri reikalavimai. Dirbtinės ašaros, kaip ir kiti akių vaistai, turi atitikti numatytus reikalavimus.

Lašai akims – daug iššūkių kelianti vaisto forma. Dėl unikalios akies sandaros vaistinės medžiagos susiduria su daug barjerų, bloginančių jų patekimą į veikimo vietą ir mažinančių efektyvumą. Didžiausia problema ta, kad akių lašai yra išplaunami iš akių su ašaromis. Vaistinės medžiagos kontakto su akies audiniais laikas yra labai trumpas. Svarbu užtikrinti, kad sistema neišbalansuos natūralių akies rodiklių. Toks išbalansavimas sukelia diskomfortą pacientui, o akis, atstatydama balansą, ima ašaroti ir išplauna vaistą. Vaisto absorbcijos laikas – vos kelios minutės ir biopraeinamumas labai žemas – mažiau nei 5 proc. lipofilinėms molekulėms ir mažiau nei 0,5 proc. hidrofilinėms molekulėms [20]. Ašarų skystis keičiasi 0,5–2,2 $\mu\text{l}/\text{min}$ greičiu [21]. Ant akies paviršiaus užlašinus 25–50 μl tirpalo, jis išplaunamas per maždaug 90 sekundžių [22].

Norint, kad akių lašai ilgiau išliktų ant akies paviršiaus ir būtų išvengta daugkartinio vaistų lašinimo, reikia modeliuoti prailginto veikimo oftalmologines sistemas. Tą galima pasiekti naudojant įvairias klampumą didinančias medžiagas [13].

Dirbtinių ašarų naudojimo tikslas – imituoti natūralią ašarų plėvelę, ar bent vieną iš trijų sluoksnių, kai natūralių ašarų trūksta.

Ašarų pakaitalų paskirtis:

- apsaugoti akių paviršių;
- papildyti ašarų plėvelę;
- sumažinti trintį tarp akių paviršiaus ir vokų [2, 18].

Dirbtinių ašarų tipai.

Lašai. Yra labai daug dirbtinių ašarų rūšių. Daugelis jų sukurta vandeninio tirpalo pagrindu kaip akių lašai. Vanduo paprastai sudaro 97–99 proc. dirbtinių ašarų tūrio.

Geliai. Tai produktai, kurie panašūs į lašus, bet yra gaminami tirštesnės konsistencijos. Geliai žymiai ilgiau išlieka akyse. Jie atlieka tas pačias funkcijas kaip ir įprasti lašai.

Tepalai. Tepalai turi ilgesnį išlikimo akyje laiką nei lašai, tačiau jie sutrikdo matymą, todėl dažniausiai yra vartojami nakčiai. Tik esant ūmiems sausų akių ligos atvejams tepalai skiriami naudoti dienos metu. Sutepančiųjų tepalų sudėtyje gali būti parafino, vazelino, lanolino, todėl jie yra tirštesni ir riebesni už lašus. Tepalai lydos akies audinių temperatūroje [2].

Insertai. Dirbtinės ašaros insertai – tai vaisto forma, kuri yra įdedama į junginės maišelį. Insertas ištirpsta per keletą valandų. Šios dozuotos vaisto formos privalumai – nėra konservanto ir veikia 24 valandas. Tačiau pacientas turi mokėti jį teisingai įsidėti. Be to, pirmosiomis valandomis gali būti sutrikdytas regėjimo aštrumas [2].

Geriausiai vartotojai toleruoja tirpalus, nes jie, kitaip nei geliai ar tepalai, įlašinti į akis visiškai netrikdo regėjimo.

Dabartiniu metu farmacinėje rinkoje yra didelis ašarų pakaitalų pasirinkimas. Preparatai skiriasi savo sudėtimi ir veikliosiomis medžiagomis. Dažniausiai naudojami vandens tirpalai, nes jų cheminė sudėtis panaši į natūralių ašarų.

1.3.1. Dirbtinių ašarų raidos istorija

„Jei žmogaus akys kenčia nuo sausumo, jis turi sutrinti svogūną ir išgerti jį su alumi, patepti akis aliejumi. Išdarinėti geltoną varlę, jos tulžį sumaišyti su varške ir uždėti ant akių.“

Tai receptas iš asirų ir babiloniečių oftalmologijos.

Remdamiesi šia citata, galime daryti išvadą, kad jau nuo senų laikų žmonės ieškojo būdų, kaip kovoti su akių sausumu. 1872 metais vokiečių egiptologas *Georg Ebers* atrado egiptiečių vaistų receptų rinkinį, parašytą apie 1553–1550 m. prieš Kristų, vėliau šis rinkinys buvo pavadintas „Eberso papirusu“. Akių pastos su egzotiškais ingredientais, tokiais kaip stibis, varis, manganas, dokumente buvo rekomenduojamos kaip antiuždegiminės, kosmetinės ir apsaugančios nuo saulės [23].

Praėjo daug laiko, tačiau išsausėjusios akys vis dar išlieka viena iš sunkiausiai gydomų ligų. Apsilankę bet kurioje vaistinėje, rasime gausybę lašų, kremų, gelių, kurie gali palengvinti

simptomus pacientams kenčiantiems dėl akių sausumo. Buvo nueitas ilgas kelias kuriant šiuolaikines dirbtines ašaras. Be abejo, jos žymiai skiriasi nuo senovės egiptiečių receptų ar nuo fiziologinio tirpalo lašų, kurie buvo pirmieji šiuolaikiniai natūralių ašarų pakaitalai.

Dirbtinių ašarų rinkoje nuolat atsiranda ir vėl išnyksta naujų pavadinimų dirbtinės ašaros, kurias gamintojai reklamuoja kaip „naujos kartos produktus“.

Pirmieji ašarų pakaitalai buvo gaminami fiziologinio tirpalo pagrindu, izotoniniai arba hipotoniniai tirpalai su konservantu, dažniausiai su benzalkonio chloridu [23]. Šios dirbtinės ašaros prastai pasklisdavo akies paviršiuje ir trumpai ant jo išsilaikydavo. Todėl buvo jaučiamas tik trumpalaikis sausų akių simptomų palengvėjimas, o akių lašai turėjo būti naudojami labai dažnai.

1980 m. buvo pasiekta didelė pažanga gaminant dirbtines ašaras. **Naujos kartos** drėkinamųjų lašų sudėtyje pradėti naudoti natūralūs ir sintetiniai polimerai. Polimerai padidino ašarų pakaitalų klampumą, prailgino veikimo laiką ir vis dar yra naudojami kai kuriuose produktuose [23]. Trumpalaikis vaizdo susiliejimas yra minimas kaip vienas šių gelio konsistencijos lašų trūkumų. Drauge su naujais produktais buvo pristatyta švelnesnių konservantų ar net lašų be konservantų koncepcija. Alergiškiems ir padidėjusio jautrumo vartotojams buvo suteikta papildoma galimybė rinktis.

Trečios kartos dirbtinių ašarų sudėtyje buvo pradėta naudoti hialurono rūgštis. Hialurono rūgštis yra polisacharidas, natūraliai randamas žmogaus organizme. Polisacharidų viskoelastinių savybių dėka padidėjo ašarų plėvelės stabilumas, sumažėjo ašarų nutekėjimas, ragenos epitelis tapo labiau apsaugotas ir palengvėjo dauguma sausos akies simptomų. Produktų, turinčių savo sudėtyje hialurono rūgšties, efektyvumas labai priklauso nuo medžiagos molekulinės masės ir hialurono koncentracijos lašuose [23].

Pažangiausios, **ketvirtos kartos**, dirbtinės ašaros – tai riebalų vandenyje emulsijos, sukurtos pasitelkus nanotechnologijas. Buvo įrodyta, kad šiai grupei priklausančys produktai ilgai išlieka ant akies paviršiaus, sumažina ašarų garavimo greitį, atstato riebalinį ašarų plėvelės sluoksnį [24, 25]. Nanotechnologijos padėjo ašarų plėvelei būtinus riebalų lašelius susmulkinti tūkstančius kartų, o vėliau, kad tokio dydžio išliktų ir nesusijungtų į vieną didelį lašą, naudojamos specialios medžiagos, kurios „apvelka“ kiekvieną mažytį riebalų lašelį. Manoma, kad elektrostatinis ryšys tarp teigiamai įelektrintų riebalų nano-lašelių ir neigiamą krūvį turinčio akies paviršiaus epitelio prailgina šios rūšies lašų išsilaikymo ant akies paviršiaus laiką ir pagerina sveikos ašarų plėvelės ir ragenos epitelio apsaugą bei atkūrimą [25].

Dauguma dabar siūlomų dirbtinių ašarų yra panašios savo savybėmis į natūralias žmogaus ašaras, tačiau tik keletas iš jų gali prilygti natūralioms ašaroms.

1.3.2. Dirbtinių ašarų sudėtis

Dirbtinės ašaros savo sudėtimi turėtų būti kaip galima panašesnės į žmogaus ašaras. Idealus ašarų pakaitalas turėtų mažinti osmoliariškumą, didinti ašarų tūrį, būti suderintas su visais trimis ašarų plėvelės sluoksniais, pakeisti trūkstamus ašarų plėvelės komponentus, nekenkti ragenai [2].

Kadangi natūralių ašarų struktūra yra sudėtinga, idealus ašarų pakaitalas turėtų atitikti tokias charakteristikas:

- elektrolitų sudėtis ir panaši koncentracija: natris, kalis, kalcis ir bikarbonatas;
- osmoliariškumas – tarp 200–280 mOsm, kad kompensuotų ašarų plėvelės osmosinį slėgį (normalus ašarų osmoliariškumas yra apie 300 mOsm, sausų akių paprastai yra padidėjęs, t. y. didesnis kaip 312 mOsm);
- pH reikšmė – nuo 7,4 iki 7,7;
- klampa paprastai yra iki 20 cP (1 cP = 1 mPa*s), tokios klamos pakaitalas atitinka sutepėjo savybes;
- neturi būti toksiškas. Etilendiaminotetra-acto rūgštis, kaip pagalbinė medžiaga akių lašuose, gali pažeisti ragenos epitelio ląsteles;
- be konservantų. Beveik visų akių vaistų sudėtyje yra konservantų, kurie slopina bakterijų augimą ir leidžia gaminti preparatus, kurie vartojant 25–30 dienų lieka sterilūs. Tačiau keletas konservantų žaloja ragenos paviršių ir yra toksiški ragenos epitelinėms ląstelėms. Tai, kad dirbtinėse ašarose nėra konservantų, jas galima dažnai lašinti į akis, o tai ūminio sausų akių sindromo atveju suteikia gerų rezultatų [2,19].

Dirbtines ašaras galima suskirstyti pagal jų sudėtyje esančias veikliąsias medžiagas.

- Vanduo paprastai sudaro 97–99 proc. dirbtinių ašarų tūrio.
- Druskų tirpalai – subalansuoti elektrolitų tirpalai, sukuriantys tirpale osmosinį slėgį, atliekantys buferio funkciją.
- Glicerolis, monosacharidų, disacharidų tirpalai:
 - glicerolis vartojamas kaip drėkiklis;
 - sacharozė – surfaktantas, kuris veikia akies ašarų plėvelės paviršiaus įtempimą;

dekstrozė – akių lašuose reguliuoja osmoliariškumą;

sorbitolis naudojamas kaip izotonizuojantis ir didinantis klampą drėkiklis [2].

- Polisacharidai. Gleivės (0,1 – 0,4 proc.) suteikia akių ašaroms reikiamą klampą, užtikrina ašarų plėvelės adsorbciją prie ragenos epitelio, sukuria paviršiaus įtempimą ir dalį osmosinio slėgio. Dirbtinėse ašarose šią funkciją atlieka celiuliozės eteriai: metilceliuliozės 1 proc. vandeninio tirpalo lūžio rodiklis yra 1,333, beveik toks pat kaip ir natūralių ašarų (1,336–1,337) ir nesutrikdo matymo aštrumo [2].

Hipromeliozė yra plačiai naudojama kaip akių sutepėja. Ši medžiaga, ištirpusi vandenyje, suformuoja klampų tirpalą, stabilų pH ribose, kurį toleruoja akys.

Hialuronas – N-acetilglukozaminoir gliukurozinės rūgšties polimeras, kurio daug yra odoje, jungiamuosiuose audiniuose ir sinoviniame skystyje. Akyje hialurono randama stiklakūnyje, vandeniniame skystyje, jungiamajame nutekėjimo kampo audinyje. Natrio hialuronas – polisacharidų polimeras, kuris veikia kaip viskoelastingas tirpalas fiziologiniame pH. Jo klampa 500 kartų didesnė negu fiziologinio druskos tirpalo. Šis tirpalas dažnai naudojamas intraokulinių chirurginių procedūrų metu. Sėkmingai gydoma, kai natrio hialurono tirpalo koncentracija yra 0,1–0,5 proc. [2, 26]. Iš karto po įsilašinimo pacientas pajaučia žymų skausmo, deginimo ir braižymo sumažėjimą.

- Sintetiniai polimerai. Šių polimerų tirpalai užtikrina onkotinį slėgį (onkotinis slėgis sudaro tik nedidelę dalį bendro osmosinio slėgio, tačiau jis yra labai svarbus biologiniams procesams), paviršiaus įtempimą, adsorbciją ant akies paviršiaus epitelio. 1,4 proc. polivinilinio alkoholio tirpalas yra mažesnės klampos negu metilceliuliozės 0,5 proc. tirpalas, tačiau turi puikių sutepančių ir drėkinančių savybių, skatina erozavusios ragenos epitelizavimąsi.

Polivinilpirolidonas suformuoja dirbtinį sluoksnį, atitinkantį junginės muciną, todėl naudojamas akių sausumui, atsiradusiam dėl mucino ar vandens stygiaus, gydyti. Tirpalas turi būti 3,5 proc. koncentracijos, kad būtų reikiamos klamos. Karbomerai yra sintetiniai didelės molekulinės masės polimerai, pasižymintys ilgalaikiu veikimu. Karbomerų vandeniniai tirpalai užtikrina ašarų plėvelės išsilaikymą ant akies reikiamą laiką ir skatina epitelio gijimą. Nors karbomerų vandeniniai tirpalai veikia kaip tepalas, jie mažiau sutrikdo matymą negu vazelino pagrindo akių tepalai [2].

- Etilenglikolio dariniai suteikia klampą ir turi nejoninio surfaktanto savybių.
- Polisorbatai – tai nejoniniai surfaktantai, kurie veikia paviršiaus įtempimą.

- Želatina. Paprastai tai 5–7 proc. izoosmosinis tirpalas, turintis paviršinio aktyvumo savybių ir tokiu būdu sumažinantis paviršiaus įtempimą.
- Lipidai. Ašarų pakaitaluose naudojamos kaip veikliosios medžiagos, kurios suteikia klampumą ir drėkinimą, pakeičia ašarų plėvelės lipidinį sluoksnį, yra įtraukti organiniai glicerolio, cholesterolio esteriai, alkoholio dariniai, parafinas, vazelinai ir lanolinas [2].

1.3.3. Pagalbinės medžiagos naudojamos dirbtinių ašarų gamyboje

Dirbtinėse ašarose pagrindinė sudedamoji dalis yra vanduo. Be jo yra dar keletas medžiagų, kurios sustiprina gydomąjį efektą ir komforto pojūtį akyse. Dažniausiai naudojamos yra dekstozė, natrio laktatas, natrio citratas, glukationas, bikarbonatai – būtini junginės epiteliui, kalis – reikalingas normalizuoti lakrimocitų sekrecijai, dekspantenolis, vitaminai C, E, B₁₂, vitaminas A – aktyvuoja ašarų sekreciją ir jo esama natūraliose ašarose, hormonai.

Šiuolaikinių vaistų technologijoje pagalbinės medžiagos ir pačios turi fizinių ir cheminių savybių, kurių dėka, priklausomai nuo aktyvaus komponento prigimties, jos geba daugiau ar mažiau sąveikauti su preparatu ir su išorine aplinka. Pagalbinės medžiagos gali pagreitinti ar sulėtinti veikliosios medžiagos pasisavinimą, slopinti ar aktyvinti jos veikimą. Pagalbinės ir kitos medžiagos gali būti įtraukiamos į ašarų pakaitalų receptūras: buferinės sistemos, konservantai, vitaminai, antiseptikai ir antibiotikai, hipersekretikai, mukolitikai ir mukosekretikai, antiuždegiminės ir imunosupresorinės medžiagos bei kitos.

Buferinės sistemos. Normalių ašarų pH yra 7,4. Fiziologinis ašarų buferis yra bikarbonatai. pH taip pat reguliuoja ašarose esantys proteinais, fosfatai, amoniakas ir kt. Labai svarbus ašarų pakaitaluose atitinkamas pH rodmuo, nes nuo jo priklauso daugelis fizinių (adsorbcija, klampa, paviršiaus įtempimas) ir cheminių savybių. Sureguliuoti pH gali HCl ir NaOH. Pavyzdžiui, karbomerų tirpalai turi rūgštinių savybių ir pH padidinamas NaOH. Dažniausiai naudojamos buferinės sistemos yra bikarbonatinė, fosfatinė, acetatinė, citratinė, boratinė, natrio hidroksido [2].

Konservantai. Beveik visoms akių ligoms gydyti naudojamų medikamentų sudėtyje yra konservantų. Naudojant konservantų galima gaminti daugiadozius preparatus ir apsaugoti akių lašus nuo užteršimo mikroorganizmais, kai lašintuvą jau atidarytas. Akių lašuose naudojama tik keletas konservantų: benzalkonijaus chloridas, benzododecino bromidas, cetrimidai, chlorobutanolis, stabilizuotas oksichloro kompleksas, natrio perboratas, vandenilio peroksidas.

Nepaisant įrodyto konservantų efektyvumo, nėra visiškos garantijos, kad vartojimo metu nebus akių lašų užteršimo galimybės. Pacientas nėra apsaugotas nuo užteršimo mikroorganizmais, randamais lašintuvo viršuje ar vidinėje kamštelio pusėje. Infekcija patenka lašintuvu palietus akies junginę, blakstienas ar vokus.

Akių lašų konservantai išties labai sumažina akies infekcijų dažnį, nes konservantas pasižymi tam tikru antimikrobinio aktyvumu lašintuve, smarkiai apriboja mikrobinių, grybelinių, amebinių infekcijų plitimą per užterštus akių tirpalus. Konservantai taip pat palaiko akių lašų veikliosios medžiagos gyvavimo laiką ir net stiprina jos poveikį.

Svarbu paminėti, kad atlikti klinikiniai tyrimai įrodė, kad akių lašų konservantai turi ir žalingą poveikį. Ilgą laiką naudojant akių lašus su konservantais, suardomi akies audiniai, gali kilti alerginės ir uždegiminės akies reakcijos. Pavyzdžiui, tyrimuose su gyvūnais *in vitro* įrodyta, kad konservantas benzalkonijaus chloridas (BAK) citotoksiškai veikia ragenos epitelio ląsteles, kaupiasi akies audiniuose. Panašiomis savybėmis pasižymi ir amonio junginiai [27]. Žalingas konservantų poveikis ypač svarbus, gydant lėtines akių ligas, kai gydyti akių lašais reikia nuolat, nepertraukiamai ir tęsti neribotą laiką. Ilgalaikis konservantų poveikis gali suardyti lipidinį ašarų plėvelės sluoksnį, todėl pažeidžiamas ašarų plėvelės vientisumas, ragenos epitelinis sluoksnis, pablogėja ir taip sunki sausos akies būklė. Trumpalaikis akių lašų su konservantais naudojimas sveikiems žmonėms nėra žalingas. Be to, jei gydymas skiriamas trumpai, nepageidaujamas šalutinis poveikis gali ir nepasireikšti [2, 27].

Akių lašų konservantai skiriami į dvi pagrindines kategorijas:

1. detergentus,
2. oksidantus.

Detergentai (BAK, chlorobutanolis, amonio dariniai) pakeičia mikroorganizmo ląstelės membranos pralaidumą, atpalaiduoja citoplazmos komponentus, tačiau pasižymi ir toksiniu poveikiu eukariotinėms (gyvulinės kilmės) ląstelėms. Patekę į ląstelių vidų, sukelia jų žūtį, nes žinduolių ląstelės negali cheminės medžiagos neutralizuoti [27].

- BAK – pagrindinis detergentų atstovas, labai plačiai naudojamas akių vaistams gaminti. Jis itin efektyviai veikia daugelį mikroorganizmų, denatūruodamas jų baltymus ir tirpdydamas membranas, tačiau kaupiasi ir ilgą laiką išlieka akies audiniuose. BAK toksiškumas priklauso nuo jo koncentracijos akių lašuose. Koncentracija 0,005 proc. jau didina ragenos

pralaidumą [2]. BAK neigiamai veikia riebalinį ašarų plėvelės sluoksnį ir taip mažina ašarų plėvelės stabilumą.

- Chlorobutanolis – alkoholio pagrindu pagamintas detergentas. Jo savybės: veikia mikroorganizmo membranos lipidus, didina jos pralaidumą; sukelia ragenos epitelio ląstelių degeneraciją; neveikia riebalinio ašarų plėvelės sluoksnio ir jos stabilumo. Chlorobutanolis, veikdamas ragenos deguonies apykaitą, gali sukelti ragenos epitelio paburkimą.

Oksidantai (natrio perboratas, stabilizuotas oksichloro kompleksas) – mažesnės molekulinės masės cheminės medžiagos, todėl lengvai patenka į mikroorganizmo ląstelės vidų ir sukelia jos žūtį. Silpniau nei detergentai destabilizuoja ląstelės membraną, pakankamai efektyviai veikia daugelį mikroorganizmų, nes šie nesusidoroja su konservanto sukeliamu oksidaciniu stresu. Oksidantai pasižymi nereikšmingu toksiškumu eukariotinėms ląstelėms, nes turi oksidantą neutralizuojančių antioksidantų bei katalazių.

- Natrio perboratas – pirmasis oksidantas, panaudotas akių lašuose. Jo savybės: oksiduoja mikroorganizmo membraną, nutraukdamas baltymų sintezę; jungiantis su vandeniu, išsiskiria vandenilio peroksidas, pats pasižymintis antimikrobinio poveikiu; pasižymi nedideliu toksiškumu ragenos epitelio ląstelėms.

- Stabilizuotas oksichloro kompleksas (SOC) – oksidantas, veikiantis daugelį bakterijų. Šį konservantą pradėta naudoti drėkinamuosiuose akių lašuose JAV 1996 m. Kaip įrodė klinikiniai tyrimai, jo citotoksiškumas akių audiniams neženklus, o antimikrobinis poveikis pakankamas ir esant nedidelei – 0,005 proc. koncentracijai. SOC ašarose suskyla į nekenksmingus chlorido, deguonies jonus ir vandenį, todėl įrodyta, kad šis naujas konservantas yra saugus ir gerai toleruojamas, tinkamas naudoti ilgą laiką [27].

Įvertinus informaciją apie žalingą šalutinį konservantų poveikį, atrodytų, kad problemas galėtų išspręsti vienos dozės akių lašai be jokių konservantų. Tokių lašų naudojimas neabejotinai sumažintų vaistų netoleravimo riziką, tačiau ir šioje srityje neapsieinama be keblumų: neįmanoma pagaminti vienkartinės suspensijos ar didesnį klampumą turinčio vaisto dozės. Smulkius, mažo tūrio lašintuvus sunku naudoti seniems ar neįgaliems žmonėms, todėl gali sutrikti ligos gydymas pagal numatytą schemą.

Kol farmacijos mokslas ir pramonė ieško naujų problemos sprendimo būdų, oftalmologai savo ligoniams, ypač turintiems akies paviršiaus sutrikimų, turėtų stengtis skirti akių lašus su mažiau toksiškais ar mažesnės koncentracijos konservantais.

1.3.4 Dirbtinių ašarų fiziniai parametrai ir jų reikšmė

Dirbtinių ašarų fizinės savybės yra labai svarbios, nes jos nulemia ašarų pakaitalo veikimo mechanizmą. Svarbiausi parametrai yra šie:

- osmosinis slėgis,
- paviršiaus įtempimas,
- klampa.

Taip pat didelės įtakos turi akių vaisto formos pH, konservantai ir kitos pagalbinės medžiagos.

Osmosinis slėgis. Tirpalų osmosinis slėgis išreiškiamas osmoliariškumu. Žmogaus kraujo serumo osmosinis slėgis yra prilyginamas natrio chlorido 0,9 proc. tirpalo osmoliariškumui ir yra lygus 290 mOsm/l. Žmogaus ašarų plėvelės – 305–310 mOsm/l. Remiantis osmoliariškumu, dirbtines ašaras galima suskirstyti į hiperosmosines, izoosmosines ir hipoosmosines. Pacientai kenčiantys dėl akių sausumo, kurio priežastis yra vandens stygius ašarų sudėtyje, geriau toleruoja hipoosmosinius preparatus [2].

Paviršiaus įtempimas. Vandens paviršiaus įtempimas esant 32 °C temperatūrai (ragenos paviršiaus temperatūra) yra 70,85 dyn/cm. Natūralių ašarų paviršiaus įtempimas *in vitro* 40–45 dyn/cm, natūralių ašarų *in situ* 38 dyn/cm. Natūralių ašarų aktyvūs komponentai – glikoproteinai ir riebiųjų rūgščių esteriai užtikrina normalų paviršiaus įtempimą 38 dyn/cm [2]. Ašarų pakaitaluose šią funkciją atlieka nejoniniai surfaktatai – paviršinio aktyvumo medžiagos: polovinilinis alkoholis, polivinilpirolidonas, makrogoliai, poloksamerai, tiloksapolis, lecitinas. Joniniai surfaktatai taip pat įtraukti į dirbtinių ašarų receptūrą – tai katijoninės paviršinio aktyvumo medžiagos, atliekančios pagrindinę konservanto funkciją: benzalkonio chloridas ir cetrimidas.

Klampa. Natūralių ašarų klampa esant 32–33 °C temperatūrai (ragenos paviršiaus ir ašarų plėvelės temperatūra) yra 0,9–2 mPa*s [2]. Didinant akių lašų klampą, sulėtėja vaistų išplovimas su ašaromis ir pailgėja vaisto buvimo ant akies laikas. Tačiau per didelė klampa taip pat gali sukelti dirginimą [28].

Kaip jau buvo minėta, kitas svarbus rodiklis – pH. Natūralių ašarų pH 7,4. Akies sudirginimo nesukelia preparatai, kurių pH 7,0–7,7 [28]. Užtikrinant tinkamą akių lašų pH naudojami įvairūs buferiai, pavyzdžiui, fosfatinis buferis, citratinis buferis, boratinis buferis.

2. DIRBTINIŲ AŠARŲ SPEKTRINIO PRALAIIDUMO TYRIMAS IR LŪŽIO RODIKLIO MATAVIMAS

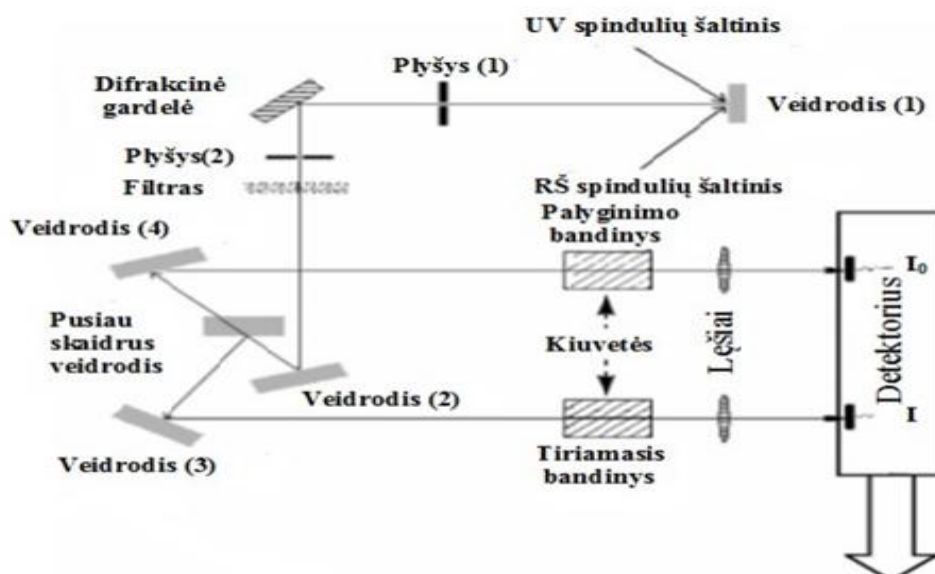
2.1. Spektrofotometrinis dirbtinių ašarų tyrimas

Dirbtinių ašarų spektrinio pralaidumo tyrimas buvo atliktas spektrofotometru UV–Visible T60. Šiuo prietaisu galima atlikti elektromagnetinės spinduliuotės pralaidumo tyrimus UV, regimosios šviesos (VIS) ir artimojoje IR srityse bangų intervale nuo 190 nm iki 1100 nm.

Spektrofotometro veikimo principas ir pagrindinės dalys:

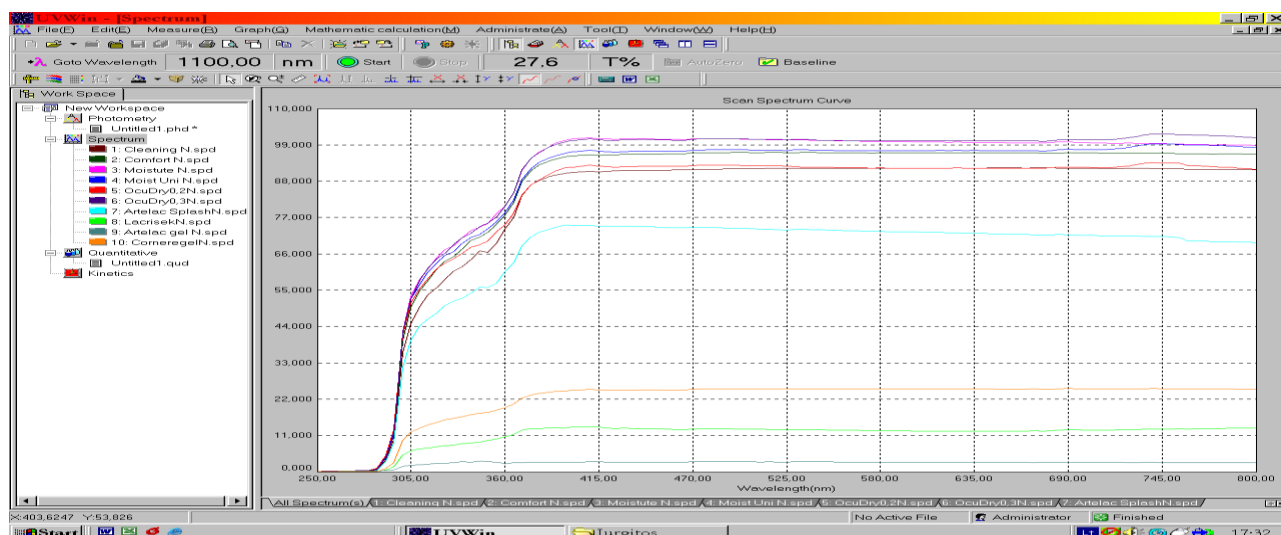
- Spinduliuotės šaltinis (halogeno lempa ir Deuterio lempa). Halogeno lempa skleidžia regimąją ir artimąją IR spinduliuotę, o Deuterio – UV spinduliuotę.
- Difrakcinė gardelė, kuri išskaido šaltinių skleidžiamą polichromatinį šviesos pluoštą.
- Detektorius – elektromagnetinei spinduliuotei jautrus elementas, fiksuojantis pro tiriamą objektą praėjusio šviesos pluošto intensyvumą.
- Lęšiai ir veidrodžiai.

Spektrofotometro optinė schema pateikta 4 paveiksle.



4 pav. Spektrofotometro UV-Visible T60 optinė schema [29].

Detektoriaus fiksuojamas analoginis signalas keičiamas skaitmeniniu, informacija apdorojama su programa UV WIN LAB pagalba ir vizualizuojama monitoriaus ekrane.



5 pav. Vaizdas, matomas ekrane programai UV WIN LAB apdorojus informaciją.

5 paveiksle matomos tiriamų dirbtinių ašarų pralaidumo kreivės pasirinktame bangų ilgių diapazone.

Spektrofotometro UV–Visible T60 techninės galimybės leidžia išmatuoti spektrinį pralaidumą iki 1100 nm, t. y. artimoji IR sritis. Įprastoje aplinkoje šios spinduliuotės poveikis akiai nėra reikšmingas, todėl buvo nuspręsta apsiriboti 250–800 nm bangų ilgių intervalu.

2.2. Tirtų dirbtinių ašarų apibūdinimas

Spektrofotometru buvo ištirta dešimt keturių gamintojų dirbtinių ašarų, kurios skiriasi forma, veikliosiomis medžiagomis ir jų koncentracija tirpale. Prieš tyrimą visos dirbtinės ašaros buvo originaliose, hermetiškose pakuotėse ir jų galiojimo terminas nepasibaigęs.

Dirbtinių ašarų spektrinis pralaidumas buvo tirtas du kartus, kiekvieną kartą tyrimą pakartojant tris kartus. Pirmą kartą tirta atidarius pakuotę, antrą kartą – po keturių mėnesių, kai gamintojų rekomenduojamas vartojimo laikas buvo pasibaigęs. Gamintojai rekomenduoja, atidarius pakuotę, akių lašus suvartoti per 2–3 mėnesius. Pažeidus hermetinę pakuotę, dirbtinės ašaros buvo laikomos kambario temperatūroje. Į kiuvetę buvo įpilama apie 1 ml tiriamo skysčio.

Trumpas tirtų dirbtinių ašarų aprašymas ir kai kurie parametrai pateikti 1 lentelėje.

1 lentelė

Tyrime naudotų dirbtinių ašarų savybės

Pavadinimas	Forma	Paskirtis	Sudėtis	Konservantai	KL
Moisture 0,10 % unidose	Tirpalas	Numalšina akių dirginimo, sausumo ir nuovargio simptomus. Puikiai drėkina akis, todėl suteikia komforto jausmą nešiojant kontaktinius lęšius. Ypač rekomenduojama asmenims, praleidžiantiems daug laiko su kontaktiniais lęšiais aplinkoje, kuri sukelia akių dirginimą ir sausėjimą.	Natrio hialuronatas 0,10 %, izotoninis, buferinis vandens tirpalas.	Be konservantų	Galima
Comfort	Tirpalas	Drėkinamieji akių lašai. Dėl panašumo į žmogaus ašaras, mažina akių nuovargį ir sausumą. Rekomenduojama kontaktinių lęšių nešiotojams, kurie daug laiko praleidžia dirbdami prie kompiuterio ir/ arba sausame ore.	Izotoninis, buferinis vandens tirpalas povidone 1%, EDTA 0,1%, Poliheksanidas 0,0002.	EDTA, Poliheksanidas	Galima
Lacrifresh	Tirpalas	Drėkinamieji lašai akių sausumo, sudirginimo ir nuovargio požymiams šalinti. Formulėje yra hialurono, kuris suformuoja vientisą apsauginį sluoksnį. Užtikrina akių drėgnumą, pagerina regėjimo komfortą.	Izotoninis, buferinis vandens tirpalas su Natrio hialuronu 0,1%, Poliheksanidas.	Poliheksanidas	Galima
Cleaning	Tirpalas	Drėkinamieji akių lašai, kurie valo ir suvilgo kontaktinius lęšius mirksint, neišimant jų iš akių. Dėl savo ypatingos formulės šie akių lašai yra rekomenduojami tiems vartotojams, kurie ilgą laiką neišsiima kontaktinių lęšių, arba tiems, kurių kontaktiniai lęšiai yra linkę kaupti apnašas.	Izotoninis, buferinis vandens tirpalas, Poloksameras, EDTA, Povidonas ir Poliheksanidas 0,0001%.	EDTA	Galima

Lacrisek	Purškiklis	Vitaminais A ir E praturtintas akių purškiklis. Stabilizuoja lipidinį ašarų plėvelės sluoksnį ir reguliuoja akies paviršiaus drėgmę. Vitaminai A ir E didina liposomų stabilumą, o tai padeda sumažinti nemalonius su infekcinės ir/ar alerginės kilmės uždegimais susijusius akių ir aplinkinių audinių simptomus. Lacrisek skirtas sausų akių sindromo sukeltiems sutrikimams mažinti, pavyzdžiui, akies deginimo, niežulio ir svetimkūnio pojūčio akyje, taip pat naudoti tokiomis sąlygomis, kurios gali sukelti akių paraudimą dėl įvairių aplinkos veiksnių (vėjo, mikroklimato ir pan.).	Retinilo palmitatas (vit. A), α -tokoferolis (vit. E), hidrinti fosfolipidai, natrio fosfatas, dinatrio vandenilio fosfatas, N-hidroksimetil glicinatas, natrio chloridas, išgrynintas vanduo.	EDTA	Nenurodyta
Ocu- dry 0,30%	Tirpalas	Skirtas vidutiniam ir dideliame akių sausumui šalinti. Naudojant drėkinamuosius akių lašus, akys saugomos nuo išsausėjimo, žalingų išorės veiksnių. Pranyksta akių sudirgimas, sausumas ir perštėjimas. Rekomenduojamas intensyviai dirbantiems kompiuteriu, vyresnio amžiaus žmonėms, dirbantiems nepalankioje aplinkoje.	0,30% aukštos kokybės hialurono rūgštis	Be konservanto	Nerekomenduojama tiesiogiai ant kontaktnio lęšio
Ocu- dry 0,20%	Tirpalas	Skirtas lengvam ir vidutiniam akių sausumui šalinti. Puikiai drėkina akių paviršių, užtikrina ilgalaikį komfortą, pakeičia trūkstamus natūralių ašarų komponentus, išplauna nešvarumus. Rekomenduojamas dirbantiems nepalankioje aplinkoje (dulkės, dūmai, dirbtinis apšvietimas, kondicionieriai).	0,20% aukštos kokybės hialurono rūgštis	Be konservanto	Nerekomenduojama tiesiogiai ant kontaktnio lęšio

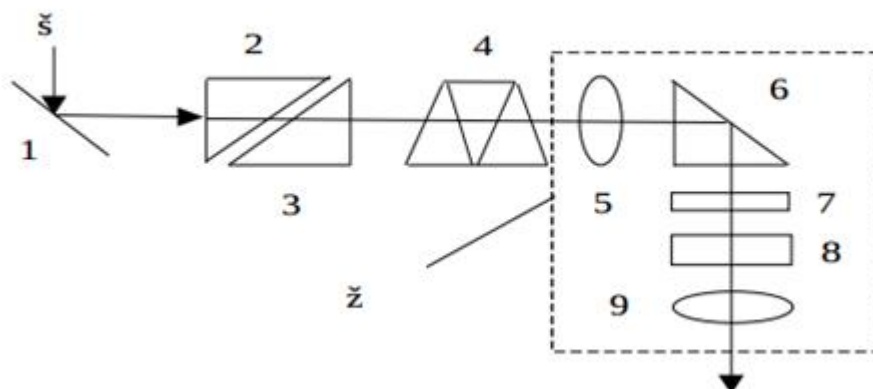
Artelac Splash	Tirpalas, lubrikantas	Akių lubrikantas ir minkštųjų bei kietųjų kontaktinių lęšių drėkinimo tirpalas. Tinka norint atgaivinti ir sudrėkinti akis, išsausėjusias dėl aplinkos veiksnių. Drėkina akis ir numalšina pagrindinius sausų akių simptomus. Produktas gali būti naudojamas ir lėtiniam akių sausumui gydyti.	0,24% hialurono rūgštis, sterilus vanduo, natrio chloridas, kalio chloridas, dinatrio fosfato dodekahidratas, natrio divandenilio fosfato dihidratas.	Be konservantų	Galima
Cornere gel	Gelis	Pagalbinis vaistas, vartojamas smulkiems paviršiniams junginės ar ragenos pažeidimams gydyti. Sudėtyje yra dekspantenolio, kuris pagerina žaizdų gijimą. Žmogaus organizme dekspantenolis virsta pantoteno rūgštimi. Pantoteno rūgštis yra vitamino B komplekso, esančio organizme, medžiaga. Dekspantenolio regeneracinės savybės pagerina greitą ląstelių atsinaujinimą ir žaizdų gijimą.	Dekspantenolis, cetrimidas, karbomeras, dinatrio edetatas, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.	Cetrimidas	Negali- ma
Artelac Nighttime Gel	Lubrikantas	Tai didelio klampumo gelis, užtikrinantis ilgalaikę akies paviršiaus apsaugą. Produktas idealiai tinka veiksmingai ir ilgam laikui malšinti lėtinės ašarų plėvelės disfunkcijos sukeltą akių sausumą. Palaiko visus tris ašarų plėvelės sluoksnius – sterilus vanduo drėkina, karbomeras išlaiko drėgmę akies paviršiuje, o trigliceridai palaiko ašarų plėvelės lipidų sluoksnį, kuris sulaiko drėgmę. Iš pradžių matomas vaizdas būna miglotas, kol gelis pašalinamas mirksint, todėl daugelis žmonių vartoja šį stipraus poveikio produktą prieš miegą.	2 mg karbomero, vidutinės grandinės trigliceridų, taip pat sterilaus vandens, sorbitolio ir natrio hidroksido.	Cetrimidas	Negali- ma

Iš lentelėje pateikto dirbtinių ašarų apibūdinimo matyti, kad tirti pavyzdžiai skiriasi forma (tirpalas, gelis, lubrikantas, purškalas), veikliosiomis medžiagomis ir jų koncentracija (hialurono rūgštis 0,1 proc., 0,24 proc., 0,3 proc.), karbomeras, vitaminai A ir E ir kitos medžiagos; keturi pavyzdžiai yra be konservantų; ne visus drėkinamuosius lašus galima naudoti ant kontaktinių lęšių.

2.3. Dirbtinių ašarų lūžio rodiklio matavimas Abės refraktometru

Abės refraktometru buvo išmatuoti tyrimui pasirinktų dirbtinių ašarų lūžio rodikliai ir nustatytas santykinis sausos medžiagos kiekis (koncentracija) jose.

Abės refraktometro optinė schema pateikta 6 paveiksle.



6 pav. Refraktometro optinė schema [30].

Refraktometrą (6 pav.) sudaro veidrodėlis – 1, kuris šaltinio šviesą nukreipia į apšviečiančiąją prizmę – 2. Toliau šviesa pereina ploną skysčio sluoksnį ir patenka į matuojančiąją prizmę – 3 ir per kompensatorių – 4, į žiūroną. Žiūronas susideda iš objektyvo – 5 ir okuliario – 9. Taip pat jame įtaisyta plokštelė – 7 su siūlų sankryža ir lūžio rodiklių skale – 8. Stačiakampė apverčiančioji prizmė – 6, spindulių eigą keičia 900 kampų. Ši prizmė įtaisyta tik prietaiso patogesniajam naudojimui. Bandymo metu šviesos šaltinis spinduliuoja ne monochromatinę, bet baltą šviesą, kurią sudaro įvairaus ilgio bangos. Kiekvienam bangos ilgiui lūžio rodiklis yra kitoks, todėl išėję iš prizmės spinduliai yra dispirguoti (išskaidyti į įvairios spalvos spindulius). Dėl to, vietoje griežtos ribos tarp tamsaus ir šviesaus lauko, žiūrone matoma spektrinė juosta. Šiam efektui pašalinti naudojamas dispersijos kompensatorius – 4 [30].

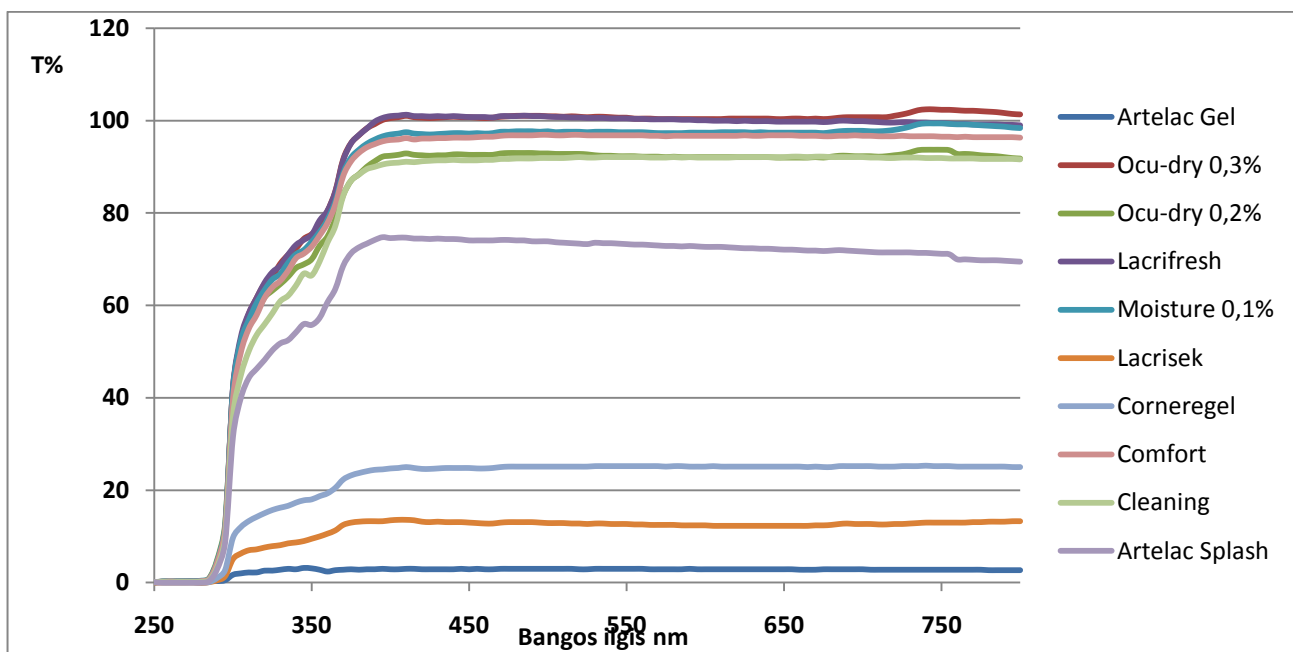
Lūžio rodiklis tam tikroje temperatūroje ir tam tikram šviesos bangos ilgiui yra svarbi medžiagos charakteristika, apibūdinanti įvairius cheminius junginius, todėl yra svarbus dydis, aprašant skysčių fizines savybes.

Akių lašų tirpalo lūžio rodiklis lemia regos skvarbą. Akies ašarų plėvelės lūžio rodiklis 1,336 – 1,337, o ragenos 1,376 [31]. Akių lašai, kurių lūžio rodiklis yra šiame intervale turėtų nebloginti regėjimo.

3. DIRBTINIŲ AŠARŲ EKSPERIMENTINIO TYRIMO REZULTATAI

3.1 Dirbtinių ašarų spektrinio pralaidumo tyrimo rezultatai

Pirmiausia tiriamų pavyzdžių spektrinis pralaidumas buvo nustatytas 250–800 nm bangų intervale. Tyrimui pasirinktas UV bangų ilgis nuo 250 nm, nes Žemės paviršių pasiekia tik 300–400 nm ilgio ultravioletiniai spinduliai [32].

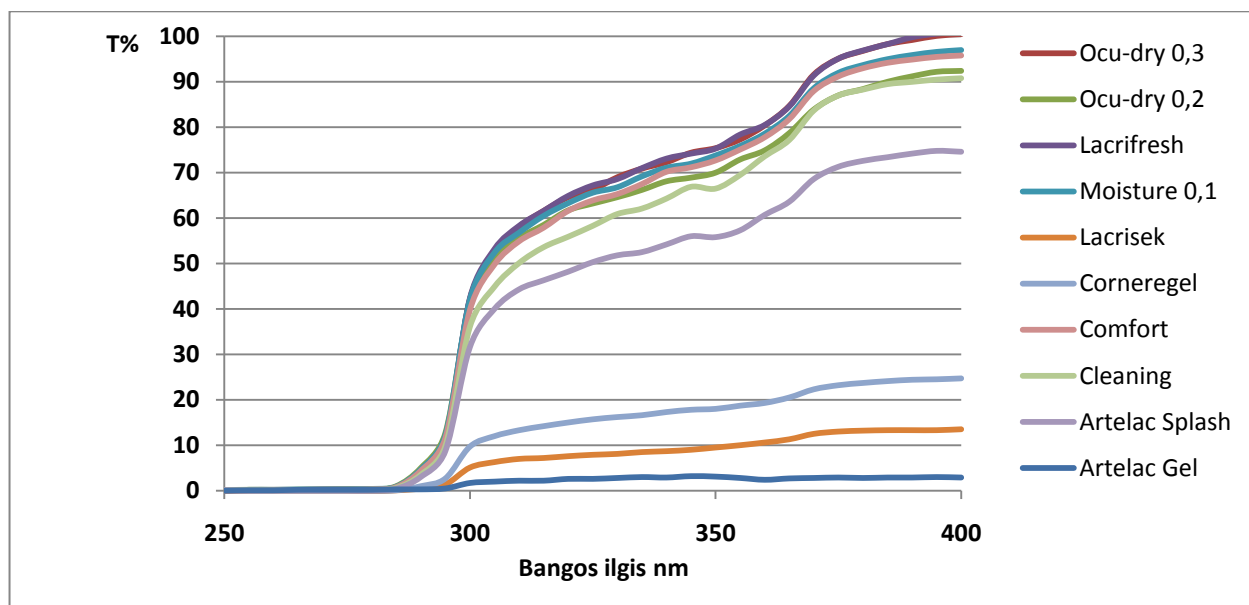


7 pav. Dirbtinių ašarų spektrinio pralaidumo kreivės.

Lyginant spektrinio pralaidumo kreives pasirinktame 250–800 nm bangų ilgio intervale (7 pav.), pastebėtas didžiausias drėkinamųjų akių lašų Ocu-dry, Lacri-fresh ir Moisture unidose pralaidumas. Visi minėti pavyzdžiai savo sudėtyje turi hialurono rūgšties. Artelac Splash sudėtyje taip pat yra hialurono rūgšties, tačiau šis mėginys gamintojo yra apibūdinamas kaip lubrikantas ir yra tirštesnės konsistencijos nei kiti tyrime naudoti akių lašai su hialurono rūgštimi. Minėtos priežastys gali lemti, kad Artelac Splash pralaidumas yra žymiai mažesnis (~ 25 proc.) ir užima tarpinę poziciją tarp skaidrių tirpalų ir gelių. Corneregel ir Artelac Nighttime Gel yra geliniai akių drėkikliai, o Lacrisek tirpalas neskaidrus, sudėtyje yra vitaminų A ir E, todėl jų spektrinio pralaidumo rodiklis yra žemiau 20 proc. ribos.

UV spindulių sritis išskirta (8 pav.), nes akių apsauga nuo UV spindulių neigiamo poveikio yra svarbus regos kokybės aspektas ir dirbtinės ašaros turėtų pasižymėti filtracinėmis savybėmis.

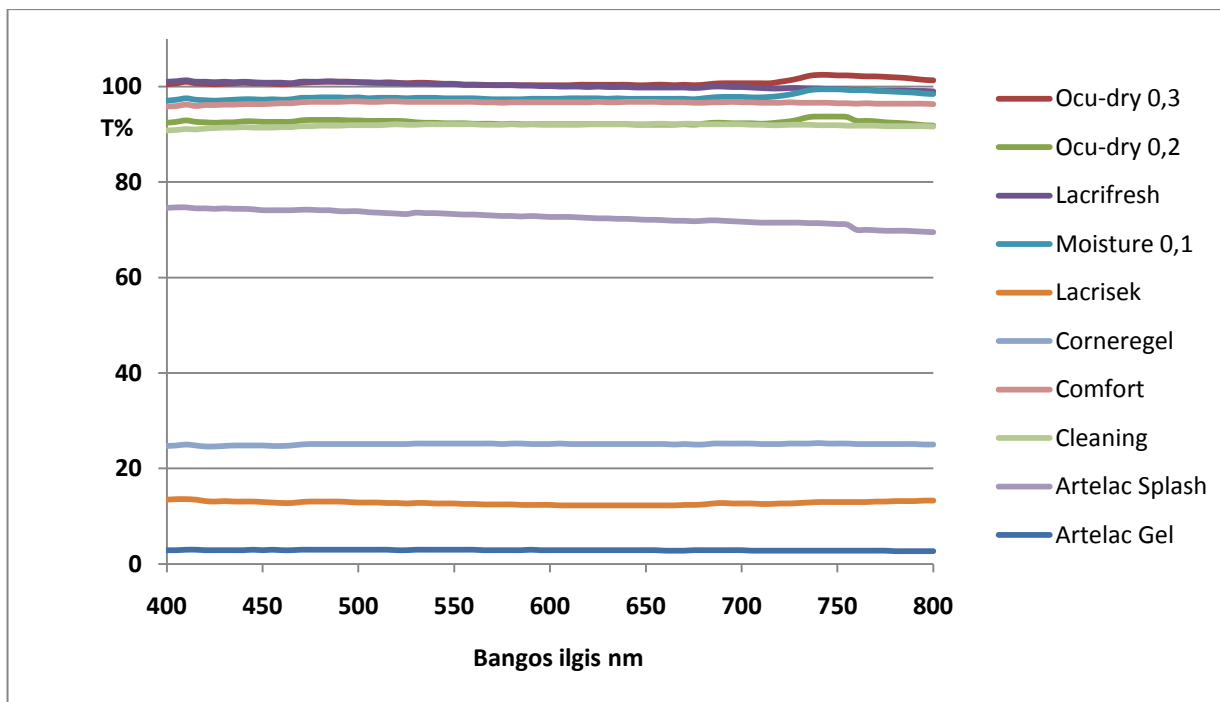
Lyginant spektrinio pralaidumo kreives 250–400 nm UV spindulių srityje (8 pav.) stebimas skaidrių tirpalų pralaidumo mažėjimas ties 380 nm (UVA1) riba ir staigus kritimas ties 300 nm (UVB).



8 pav. Dirbtinių ašarų spektrinio pralaidumo kreivės UV spindulių srityje (250–400 nm).

Skaidrių tirpalų UV spindulių pralaidumas ties ~ 300 nm riba sumažėjo ~ 40 proc., o nuo 280 nm spinduliai yra visiškai absorbuojami. Tirštesnės konsistencijos drėkinamieji akių lašai ir geliai tokių žymių pokyčių nerodo intervale nuo 400 nm iki 300 nm, tačiau pralaidumo mažėjimas stebimas nuo 300 nm ir visiškai absorbuoja UVC ir UVB spinduliuotę nuo ~ 290 nm.

Tirtų dirbtinių ašarų spektrinis pralaidumas yra tolygus visame regimosios šviesos diapazone (400–800 nm), nepriklausomai nuo šviesos bangos ilgio (9 pav.). Galima tik išskirti nežymų ~ 4 proc. prie 750 nm pralaidumo padidėjimą, kurį rodo drėkinamieji akių lašai su hialurono rūgštimi ir be konservantų – tai Ocu-dry, Moisture unidose ir Artelac Splash. Tačiau lemiamos įtakos regos kokybei šis padidėjimas neturi.



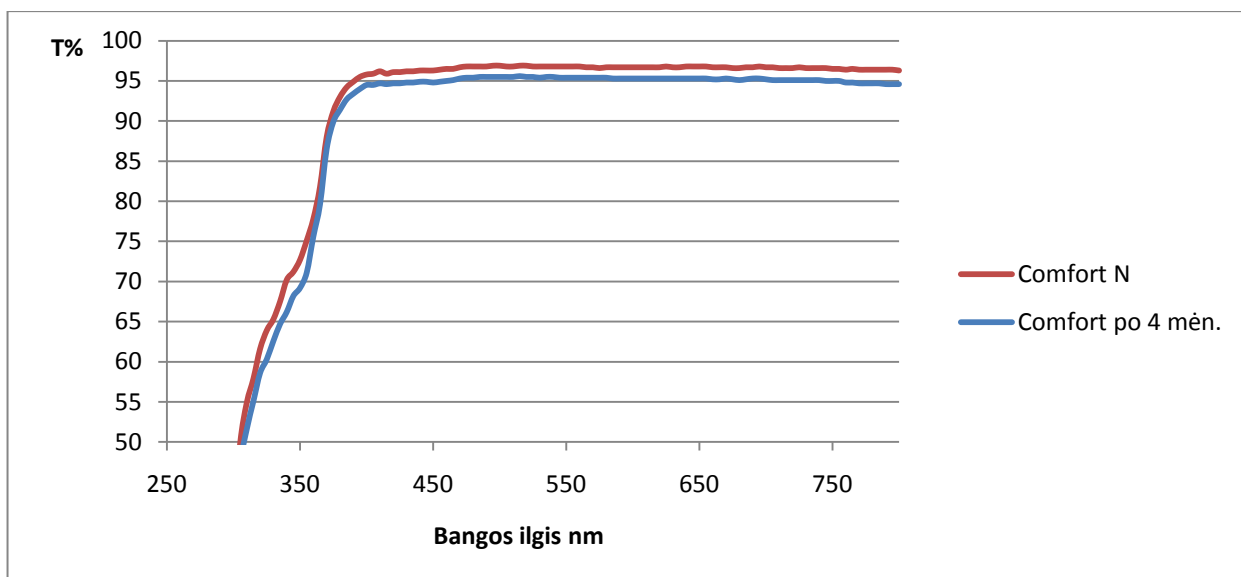
9 pav. Dirbtinių ašarų spektrinio pralaidumo kreivės regimojo spektro srityje (400–800 nm).

Geriausiu regimojo spektro bangų pralaidumu pasižymi skaidrūs tirpalai. Jų pralaidumas siekia nuo 84 proc. iki 99 proc., būtent tokie tirpalai labiausiai tinka naudoti dienos metu, nes visiškai nesutrikdo regėjimo kokybės.

Artelac Nighttime Gel regimąją spektrą praleidžia tik ~ 4 proc., o Corneregel – apie 24 proc., todėl geliniai preparatai ir tepalai yra rekomenduojami naudoti nakčiai, nes jie trumpam sutrikdo regėjimą. Lacrisek regimojo spektro pralaidumas yra ~ 14 proc., tačiau jis regėjimo aštrumo nesutrikdo, nes yra purškiamas tiesiogiai ant užmerktų akių vokų.

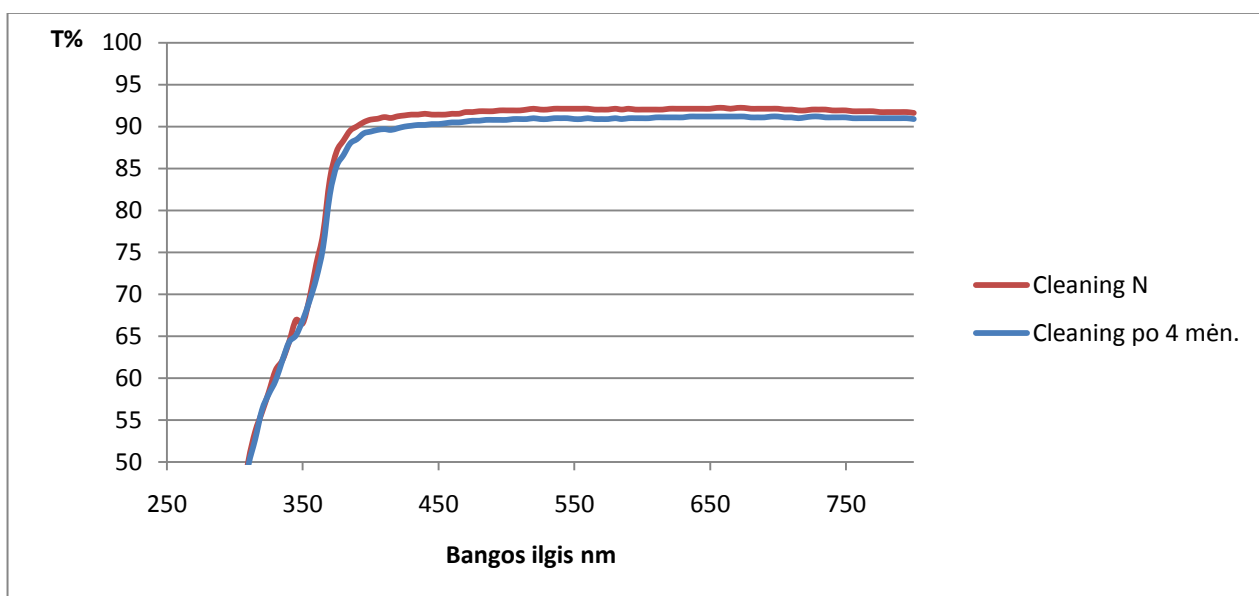
Dauguma drėkinamųjų akių lašų yra gaminami daugkartinio naudojimo pakuotėse po 10–20 ml. Gamintojo informaciniame lapelyje būna nurodytas terminas, per kiek laiko, atidarius hermetinę pakuotę, vaistų lašelius rekomenduojama sunaudoti. Dažniausiai rekomenduojamas suvartojimo terminas yra 2–3 mėnesiai.

Antrą kartą dirbtinių ašarų spektrinis pralaidumas buvo tiriamas po keturių mėnesių, pasibaigus galiojimo terminui. Atliktų tyrimų rezultatai pateikti 10–15 paveiksluose.



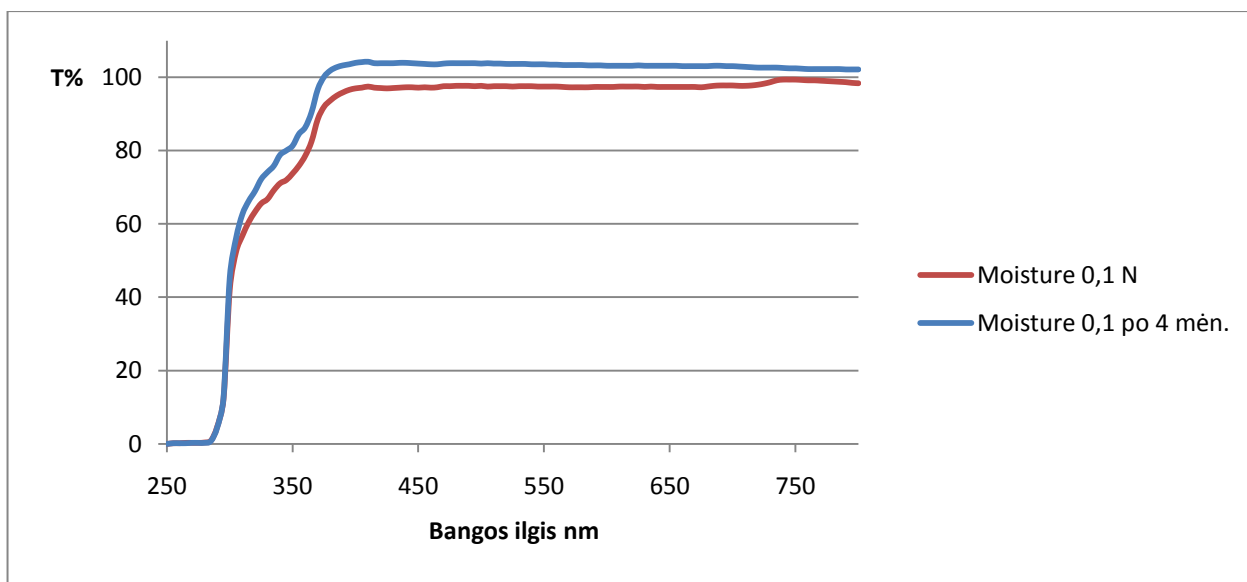
10 pav. Dirbtinių ašarų Comfort spektrinio pralaidumo kreivės.

Comfort dirbtinių ašarų regimojo spektro pralaidumas po 4 mėnesių nežymiai sumažėjo ~ 3 proc. visame regimosios šviesos ir UV spindulių diapazone, prie ~ 380 nm pralaidumas staiga pradeda mažėti, o ~ 280 nm visiškai absorbuoja UV spinduliuotę.



11 pav. Dirbtinių ašarų Cleaning spektrinio pralaidumo kreivės.

Comfort ir Cleaning dirbtinės ašaros yra skaidrūs tirpalai ir savo sudėtyje turi konservanto. Todėl, kaip matyti aukščiau pateiktuose 10 ir 11 paveiksluose, spektrinis pralaidumas visame tirtame bangų intervale po keturių mėnesių pakito (sumažėjo) abiejuose mėginiuose labai nežymiai.



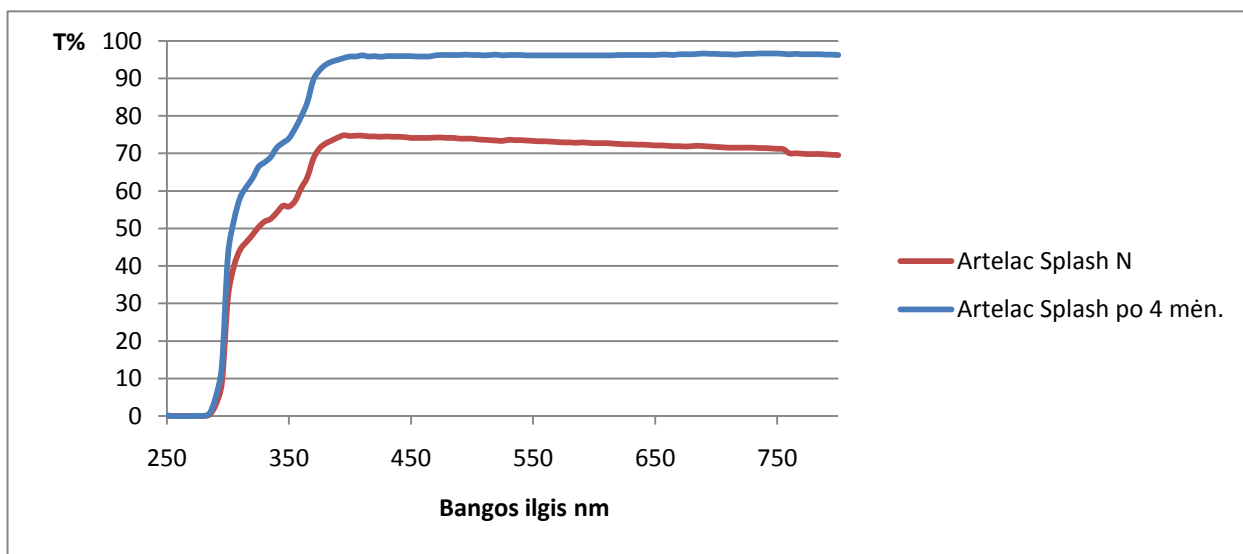
12 pav. Dirbtinių ašarų Moisture spektrinio pralaidumo kreivės

12 paveiksle dirbtinių ašarų Moisture spektrinio pralaidumo kreivėse po 4 mėnesių stebimas pralaidumo padidėjimas visoje regimosios šviesos srityje ir UV srityje nuo ~ 300 nm iki ~ 380 nm.

Panašus pralaidumo pokytis (padidėjimas) stebimas ir kitame Artelac Splash pavyzdyje be konservanto (13 pav.).

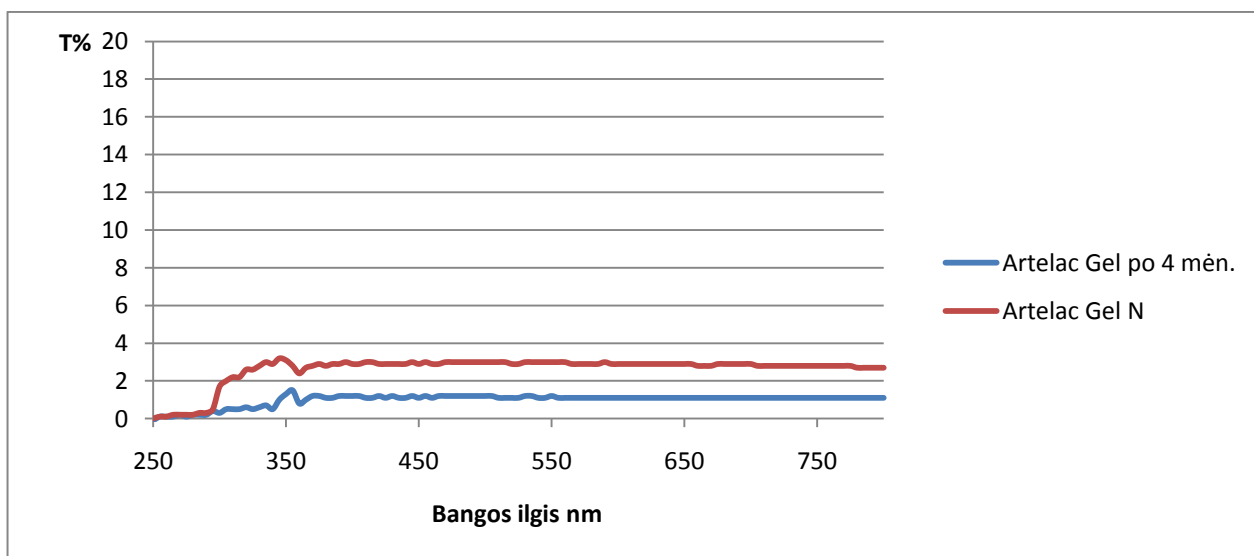
Abu šie mėginiai turi bendrą komponentą savo sudėtyje – hialurono rūgštį: Moisture – 0,1 proc., o Artelac Splash – 0,24 proc. ir gaminami be konservantų.

13 paveiksle matomos dirbtinių ašarų Artelac Splash spektrinio pralaidumo kreivės. Regimosios spinduliuotės pralaidumas padidėjo ~ 20 proc.. Nuo ~ 380 nm matomas UV pralaidumo mažėjimas, o nuo ~ 260 nm visiškai absorbuoja UVC spindulius.



13 pav. Dirbtinių ašarų Artelac Splash spektrinio pralaidumo kreivės

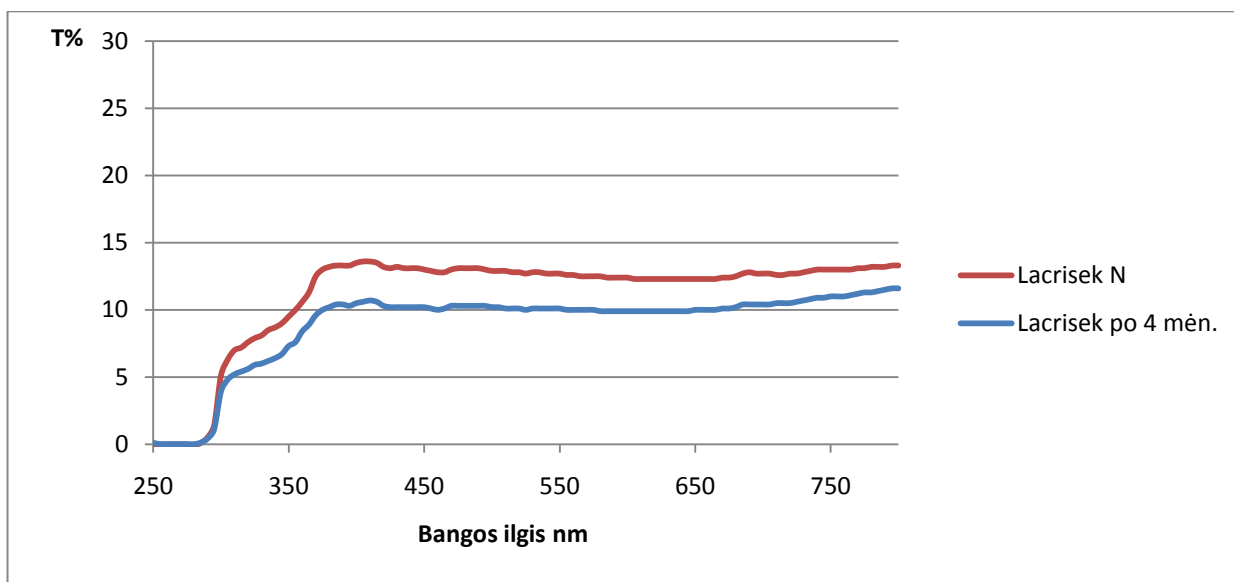
14 paveiksle pavaizduotos dirbtinių ašarų Artelac Nighttime Gel spektrinio pralaidumo kreivės. Šios ašaros gaminamos tiršto ir klampaus gelio formos, sudėtyje yra konservantų.



14 pav. Dirbtinių ašarų Artelac Nighttime Gel spektrinio pralaidumo kreivės

Šių dirbtinių ašarų spektrinis pralaidumas nekinta visoje regimojo spektro srityje. Bangos ilgiui pasiekus 300 nm, Artelac Nighttime Gel pradeda absorbuoti UV spindulius.

15 paveiksle pavaizduotos dirbtinių ašarų Lacrisek spektrinio pralaidumo kreivės. Šios dirbtinės ašaros yra gaminamos su konservantais ir yra neskaidrus tirpalas su vitaminais A ir E, naudojamas išoriškai ant užmerktų akių vokų.



15 pav. Dirbtinių ašarų Lacrisek spektrinio pralaidumo kreivės

Visoje regimojo spektro srityje minėto mėginio pralaidumas kinta nežymiai. Naujai atidaryto mėginio pralaidumas siekia apie 14 proc, o po keturių mėnesių sumažėja iki 10 proc.. Nuo ~ 370 nm tirpalo pralaidumas staiga mažėja ~ 10–12 proc. ir pradeda absorbuoti UV spektro spindulius.

Apibendrinant galima teigti, kad didžiausiu optiniu pralaidumu pasižymi skaidraus tirpalo tipo dirbtinės ašaros, kurių regimojo spektro pralaidumas siekia nuo 91 proc. iki 99 proc..

Gelio tipo drėkinamieji akių lašai bei lašai su vitaminų priedais pasižymi mažiausiu optiniu pralaidumu.

3.2. Dirbtinių ašarų lūžio rodiklio matavimo rezultatai

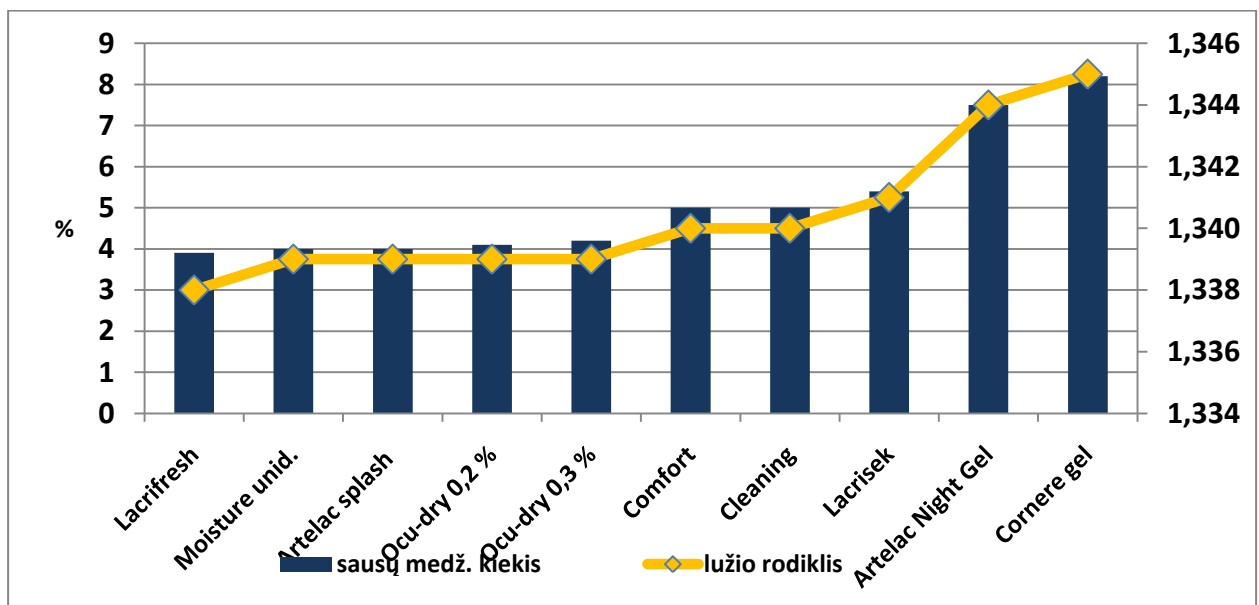
Abės refraktometru išmatuotų dirbtinių ašarų lūžio rodikliai ir sausos medžiagos koncentracija jose pateikti 2 lentelėje ir 16 paveiksle.

2 lentelė

Dirbtinių ašarų lūžių rodikliai ir sausų medžiagų kiekis %

Pavadinimas	Lūžio rodiklis	Sausos medžiagos kiekis, %
Comfort	1,34	5
Cleaning	1,34	5
Moisture unidose	1,339	4
Ocu-dry 0,2%	1,339	4,1
Ocu-dry 0,3%	1,339	4,2
Lacrifresh	1,338	3,9
Artelac Splash 0,24%	1,339	4
Lacrisek	1,341	5,4
Corneregel	1,344	8,2
Artelac Night Gel	1,345	7,5

Lentelėje pateikti tyrimo duomenys rodo, kad įvairių tipų dirbtinių ašarų lūžio rodikliai skiriasi nežymiai.



16 pav. Dirbtinių ašarų lūžio rodiklio ir sausųjų medžiagų kiekio pasiskirstymas pagal dirbtinių ašarų tipą.

Natūralių ašarų lūžio rodiklis yra 1,336–1,337, o ragenos 1,376. Dirbtinės ašaros, kurių lūžio rodiklis yra šiame intervale, turėtų nekenkti regėjimo kokybei.

Tirpalų lūžio rodikliai yra artimiausi natūralių ašarų lūžio rodikliui, todėl jie yra dažniausiai vartojami ir geriausiai toleruojami.

Didžiausias dirbtinių ašarų lūžio rodiklis yra gelio tipo vaistų – 1,344 ir 1,345.

Stebima priklausomybė tarp lūžio rodiklio ir sausos medžiagos kiekio. Didėjant lūžio rodikliui didėja sausos medžiagos kiekis tirpale.

IŠVADOS

1. Atlikus mokslinės literatūros analizę, nustatyta, kad dauguma dirbtinių ašarų gamintojų stengiasi maksimaliai priartinti jų cheminę sudėtį prie natūralių ašarų cheminės sudėties bei fizinių savybių.
2. Dirbtinių ašarų optinis pralaidumas priklauso nuo dirbtinių ašarų tipo ir paskirties. Lašų (skaidraus tirpalo) optinis pralaidumas didesnis nei gelinių dirbtinių ašarų visoje regimojo spektro ir UV spindulių srityje.
3. Ištyrus dirbtinių ašarų savybes be konservantų ir su konservantais nustatyta:
 - 3.1 Dirbtinės ašaros be konservantų pasižymi didžiausiu pralaidumu visoje regimojo ir UV spindulių spektro srityje.
 - 3.2 Žymios konservantų įtakos dirbtinių ašarų optinėms savybėms nenustatyta, tačiau, pasibaigus gamintojo rekomenduojamam dirbtinių ašarų suvartojimo terminui po pakuotės atidarymo, sumažėjo tirtų pavyzdžių su konservantais optinis pralaidumas.
4. Tirtų dirbtinių ašarų lūžio rodikliai yra nuo 1,338 iki 1,345. Tirpalų tipo dirbtinių ašarų lūžio rodikliai yra artimiausi natūralioms ašaroms (1,336–1,337), todėl jie yra geriausiai toleruojami. Gelinių lašų lūžio rodikliai didžiausi 1,344 ir 1,345, ir labiausiai nutolę nuo natūralių ašarų lūžio rodiklio.
5. Nustatyta, kad lūžio rodiklis dirbtinėse ašarose priklauso nuo sausų medžiagų koncentracijos.

REKOMENDACIJOS

1. Apibendrinus darbo rezultatus, rekomenduojama, prieš pradedant vartoti dirbtines ašaras pasitarti su gydytoju oftalmologu, rinktis rekomenduotos rūšies dirbtines ašaras ir naudoti jas nurodytu būdu.
2. Nerekomenduojama naudoti dirbtinių ašarų pasibaigus jų galiojimo laikui.

LITERATŪRA

1. Sausų akių sindromas: kas sausina akis, kaip jas prižiūrėti ir gydyti, 2012 [žiūrėta 2017-02-20]. <http://www.vlmedicina.lt/lt/sausu-akiu-sindromas-kas-sausina-akis-kaip-jas-priziureti-ir-gydyti>.
2. Inkėnienė A., Klimas M., Gendrolis R., 2002, „Sausos akys“. Ašarų pakaitalai. *Biomedicina*. T.2, Nr. 2, 179 – 186 p.
3. The Free Dictionary by Farlex, 2017. *Lacrimal apparatus*. [žiūrėta 2017-02-21]. <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/lacrimal+apparatus>.
4. Blužienė A., Jašinskas V., 2005. *Akių ligų vadovas*. Šiauliai, 2005.
5. Ašaros ir akių sveikata, 2014. [žiūrėta 2017-02-20]. <http://www.eaglevision.lt/asaros-ir-akiu-sveikata/>.
6. Lamellar Biomedical, 2017. *Dry Eye Disease (DED)*. [žiūrėta 2017-02-21]. <http://www.lamellar.com/research-development/dry-eye-disease-ded/>.
7. Puodžiuvienė E., 2014. Hiperosmoliariškumo įtaka sausų akių sindromo patogenezėi ir gydymui. *Lietuvos oftalmologija*. Nr. 3, 31-32 p.
8. Baudouin et al., 2013. Role of Hyperosmolarity in the Pathogenesis and Management of Dry Eye Disease: Proseedings of the OCEAN Group Meeting. *Ocular Surface*. **11**(4): 246-258. [žiūrėta 2017-03-01]. http://www.academia.edu/18918537/Role_of_Hyperosmolarity_in_the_Pathogenesis_and_Management_of_Dry_Eye_Disease_Proceedings_of_the_OCEAN_Group_Meeting.
9. Kim J.H., 2012. Oral Alcohol Administration Disturbs Tear Film and Ocular Surface. *Ophthalmology*. **119**(5): 965-71. [žiūrėta 2017-03-01]. https://www.researchgate.net/publication/221829227_Oral_Alcohol_Administration_Disturbs_Tear_Film_and_Ocular_Surface.
10. Joshi V., 2013. Tear film and dynamics. [žiūrėta 2017-03-03]. <https://www.slideshare.net/vijayjoshi311/tear-film-dynamics>.
11. Aukštikalnienė M., 2005. Naujausios sausų akių diagnostikos ir gydymo tendencijos. *Lietuvos oftalmologija*. Tomas IV, Nr. 4(13), 37 p..
12. Machova E., 2016. Sausos akys signalizuoja apie rimtą ligą. [žiūrėta 2017-03-04]. <http://lsveikata.lt/sveika-visuomene/sausos-akys-signalizuoja-apie-rimta-liga-5882>.

13. Jarošaitė R., 2014. Skystų oftalmologinių sistemų modeliavimas. Magistro darbas, Lietuvos sveikatos mokslų universitetas.
14. Naujas požiūris į sausų akių sindromą ir jo gydymą. [žiūrėta 2017-03-01].
http://www.sveikasmogus.lt/Akiu_ligos-4228-Naujas_pozioris_i_sausu_akiu_sindroma_ir_jo_gydyma.
15. Puodžiūnienė E., 2014. Sausų akių liga gali negrįžtamai pakenkti regėjimui. [žiūrėta 2017-03-01].
http://ligos.sveikas.lt/lt/ligos_straipsniai/sausu_akiu_liga_gali_negriztamai_pakenkti_regeji_mui/#.
16. Kam reikalingi akių lašai su riebalais? [žiūrėta 2017-03-30].
<http://www.manosveikata.lt/lt/temos/oftalmologai-optika/kam-reikalingi-akiu-lasai-su-riebalais>.
17. Kuzmienė L., 2009. Dar kartą apie sausas akis. *Lietuvos oftalmologija*. Nr. 2, 29-30 p..
18. Nutautienė R., 2014. Apie sausų akių sindromą. *Lietuvos oftalmologija*. Nr. 1, 16 p..
19. Sausų akių sindromas, 2015. [žiūrėta 2017-03-16].
http://www.emedicina.lt/site/files/farmacija_ir_laikas/2005_01/sausos_akys.pdf.
20. Kearns V.R., Williams R.L., 2009. Drug delivery systems for the eye. *Expert review of medical devices*. 6(3):277-90. [žiūrėta 2017-04-02].
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/erd.09.4>.
21. Ali M., Byrne M.E., 2008. Challenges and solutions in topical ocular drug-delivery systems. *Expert review of clinical pharmacology*. Vol.1 No.1. [žiūrėta 2017-03-30].
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24410518>.
22. Pawar P., Kashyap H., Malhotra S., Sindhu R., 2013. Hp-β-CD-voriconazole in situ gelling system for ocular drug delivery: in vitro, stability, and antifungal activities assessment. *BioMed Research International*. Article ID 341218 [žiūrėta 2017-03-30] .
https://www.researchgate.net/publication/237200925_Hp--CD-Voriconazole_In_Situ_Gelling_System_for_Ocular_Drug_Delivery_In_Vitro_Stability_and_Antifungal_Activities_Assessment.
23. Abelson M.B., Lafond A., 2014. 3500 Years of Artificial Tears. *Ophthalmology*. [žiūrėta 2017-02-20]. <https://www.reviewofophthalmology.com/article/3500-years-of-artificial-tears>.

24. Lee S.Y., Tong L., 2012. Lipid-containing lubricants for dry eye: a systematic review. [žiūrėta 2017-03-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23096494>.
25. Daull P., Lallemand F., Garrigue J.S., 2014. Benefits of cetalkonium chloride cationic oil in water nanoemulsions for topical ophthalmic drug delivery. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 664: 531-41. [žiūrėta 2017-03-30]. https://www.researchgate.net/publication/256424354_Benefits_of_cetalkonium_chloride_cationic_oil-in-water_nanoemulsions_for_topical_ophthalmic_drug_delivery.
26. Abelson M. B., Ousler G., Smith L., Santanam U., 2015. Bring Them to Tears With Your Treatment. *Review of Ophthalmology*. [žiūrėta 2017-04-30]. <https://www.reviewofophthalmology.com/article/bring-them-to-tears-with-your-treatment>
27. Puodžiuvienė E., 2006. Akių lašų konservantų problema oftalmologijoje. *Lietuvos oftalmologija*. [žiūrėta 2017-04-02]. file:///C:/Users/Dell/Desktop/Akiu_lasu_konservantu_problema_ofthalmologijoje.pdf.
28. Kumar M., Kulkarni G.T., 2012. Recent advances in ophthalmic drug delivery system. *International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. Vol 4, Issue 1, 387-394. [žiūrėta 2017-04-20]. https://www.researchgate.net/publication/286722456_Recent_advances_in_ophthalmic_drug_delivery_system.
29. Kutys D., 2013. Dirbtinių ašarų optinių savybių tyrimas. Bakalauro darbas, Šiaulių universitetas.
30. Lauruška V. Fizikos laboratoriniai darbai. Skysčio lūžio rodiklio matavimas refraktometru. [žiūrėta 2017-04-15]. <http://techno.su.lt/lauruska>.
31. Sinjab M.M., 2012. Corneal topography in clinical practice (pentacam system) – basics and clinical interpretation. [žiūrėta 2017-04-20]. https://www.researchgate.net/publication/233414409_Corneal_Topography_in_Clinical_Practice.
32. Lietuvos hidrometeorologijos tarnyba prie Aplinkos ministerijos. [žiūrėta 2017-04-30]. http://old.meteo.lt/ivair_ultra_spind.php.