

**OČNÍ PŘÍPRAVKY
(OCULARIA, OPHTHALMICA)**

Kniha byla vydána za laskavé podpory společnosti:



Pracujeme společně pro zdravější svět™

Zdeňka Šklubalová
Barbora Vraníková

OČNÍ PŘÍPRAVKY
(OCULARIA, OPHTHALMICA)

MAXDORF
JESSENIUS

AUTORKY

- **Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.**, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
- **PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.**, Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

RECENZENTKA

- **Doc. PharmDr. Ruta Masteiková, CSc.**, Veterinární a Farmaceutická Univerzita v Brně, Farmaceutická fakulta, Ústav technologie léků

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autorky i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventuálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvláště zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřipustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Zdeňka Šklubalová, Barbora Vraníková OČNÍ PŘÍPRAVKY (OCULARIA, OPHTHALMICA)

© Zdeňka Šklubalová, Barbora Vraníková, 2018

© Maxdorf, 2018

Cover layout © Maxdorf, 2018

Cover image © Maxdorf, 2018

Cover photo © iStockphoto.com / galitskaya

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4
e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz; **Jessenius®** je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti

Jazyková redakce: **Mgr. Irena Kratochvílová**

Grafická úprava, obálka: **DESIGN STUDIO MAXDORF**

Ilustrace: **Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.**

Sazba: **Blanka Filounková**

Tisk: Decibel production s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-572-9

PŘEDMLUVA

Zrak je jeden z nejdůležitějších lidských smyslů. Oční choroby, jejich terapie a optimalizace složení očních přípravků k dosažení maximálního efektu léčiva jsou tedy stále relevantním tématem a náplní vědecké práce mnoha výzkumných pracovišť po celém světě.

Tato kniha je věnována očním přípravkům a jejím cílem je podat základní informace o aplikačním místě, faktorech ovlivňujících transport léčiva do oční tkáně a jeho účinek, o používaných lékových formách a rovněž o faktorech ovlivňujících dávkování očních kapek, které historicky patří k nejtradičnějším očním lékovým formám. V kontextu je věnována menší pozornost také nitroočním přípravkům, které ale svým složením a vlastnostmi musí odpovídat požadavkům kladeným na přípravky parenterální.

Kniha je určena odborné veřejnosti, zejména očním lékařům a farmaceutům. Velká část textu je proto věnována pomocným látkám (excipientům) používaným v očních přípravcích, s cílem vysvětlit, proč jsou jednotlivé látky ve složení přípravků nezbytné, jaké jsou jejich fyzikálně-chemické vlastnosti a jaká jsou případná rizika jejich používání v očních přípravcích.

Autorky děkují za recenzi a přínosné připomínky paní doc. PharmDr. Rutě Masteikové, CSc., a nakladatelství Maxdorf za možnost tuto knihu publikovat a doufají, že informace v ní zveřejněné budou pro odbornou veřejnost přínosné.

*Zdeňka Šklubalová
Barbora Vraníková*

OBSAH

Předmluva	5
1 Úvod	7
2 Anatomie a fyziologie oka	8
2.1 Stručný přehled anatomie oka	8
2.2 Slzný film a jeho vlastnosti	17
3 Biodostupnost léčiv po topickém očním podání	19
3.1 Mechanismy absorpce přes rohovku	21
3.2 Vedlejší absorpční cesty (spojivka, skléra)	23
3.3 Strategie pro ovlivnění absorpce účinné látky rohovkou	24
3.4 Transport léčiv k zadním očním partiím	28
4 Dávkování očních kapek	30
4.1 Technologické faktory ovlivňující dávkování	31
4.2 Dispenzační faktory ovlivňující dávkování	33
5 Oční přípravky	36
5.1 Základní kategorie	36
5.2 Oční injekce a implantáty	43
5.3 Požadavky na oční přípravky	46
6 Pomocné látky v očních kapkách	56
6.1 Protimikrobní látky	56
6.2 Antioxidační přísady	70
6.3 Izotonizační přísady	72
6.4 Přísady upravující aktuální aciditu	75
6.5 Tenzidy	78
6.6 Látky upravující viskozitu	82
7 Závěr	101
Použitá literatura	102
Přehled použitých zkratk	115
Abstract	116
Rejstřík	117

1 ÚVOD

V oční terapii se uplatňují nejen klasicky chápané farmakologicky aktivní látky, ale i látky bez vlastní farmakologické aktivity, které se podílejí na úpravě fyziologických poměrů na povrchu oka. Úspěšná terapie očních chorob je přímo závislá nejen na účinnosti samotného léčiva, ale také na jeho schopnosti procházet na cestě k místu účinku biologickými bariérami a udržet se v této oblasti po dostatečně dlouhou dobu. Ve značné míře může tuto schopnost léčiva ovlivnit aplikační forma a frekvence aplikací [1–4].

Optimálně by měla vhodná léková forma vycházet ze znalostí farmakokinetiky a farmakodynamiky daného léčiva. V případě oční aplikace jsou tyto informace bohužel často ještě nekompletní nebo zcela nejasné a při vývoji nových přípravků pro oční podání se výrazně uplatňuje i empirie. Jedním z důvodů je, že oko, jako dobře chráněný a poměrně izolovaný orgán, je ve vztahu k léčivu obtížně studovatelné. Liší se především všechny tři základní způsoby podání, tj. systémové od topického a od injekčního. Tyto cesty podání musí být studovány individuálně a výsledky studií se navzájem obtížně propojují.

I samotná topická aplikace, která je nejčastější terapeutickou cestou, nabízí řadu možných transportních mechanismů přes oční bariéry. Rovněž eliminačních cest je několik, což společně vyúsťuje v nízkou biodostupnost léčiva. Hlavním cílem současných výzkumů na tomto poli je dosažení vysoké a dlouhodobé účinnosti léčiva bez vedlejších toxických účinků systémové nebo lokální povahy.

2 ANATOMIE A FYZIOLOGIE OKA

2.1 STRUČNÝ PŘEHLED ANATOMIE OKA

Oko (*oculus*) je párový orgán zraku přibližně kulového tvaru, uložený v očníci (*orbita*). Základní funkcí oka je přijímání světelných podnětů a jejich přeměna na nervové impulsy, které jsou vedeny do mozku, především do zrakových oblastí mozku v lobus occipitalis. Oko se z pohledu anatomie skládá z oční koule (*bulbus oculi*, vlastní orgán percepcce) a přídatných orgánů oka – spojivky, okohybných svalů aj. Nervové impulsy z oka jsou vedeny zrakovým nervem (*n. opticus*, II. hlavový nerv) [5,6]. Schematický náčrtek hlavních očních struktur je uveden na obrázku 2.1.

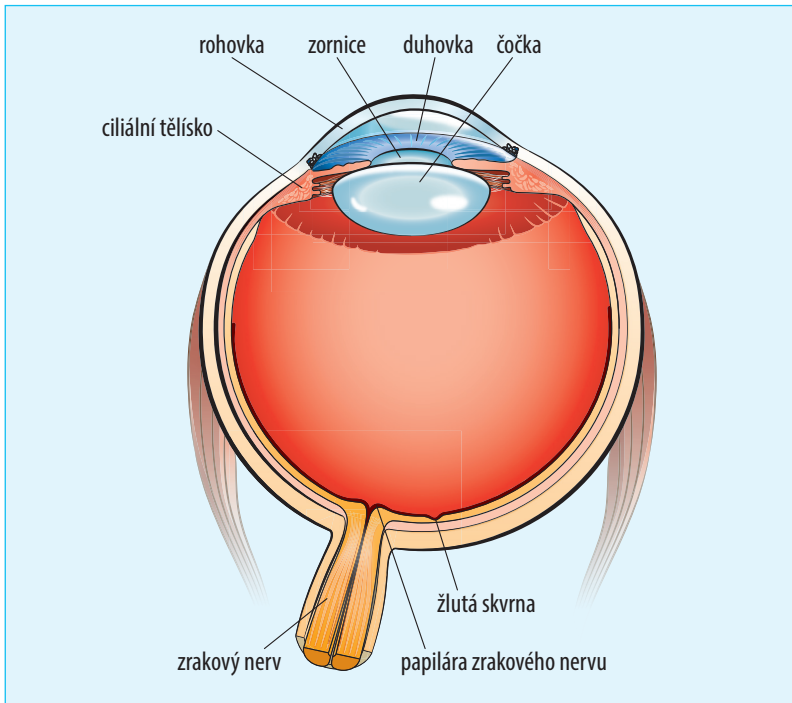
2.1.1 Bulbus oculi

Má přibližně tvar koule s předozadním průměrem o něco větším (cca 25 mm) než průměrem vertikálním a transverzálním (o něco méně než 24 mm). Ve stěně oční koule se rozlišují tři vrstvy – *tunica fibrosa* (zevní vazivová vrstva), *tunica vasculosa* (střední cévnatá vrstva) a *tunica nervosa* (vnitřní nervová vrstva).

Tunica fibrosa

Povrchová vazivová vrstva očního bulbu představovaná v zadní větší části sklérou a v přední přibližně 1/6 rohovkou. Poloměr zakřivení skléry je přibližně 12 mm (odpovídá přibližně příčnému průměru bulbu), rohovka má poloměr zakřivení menší, cca 8 mm.

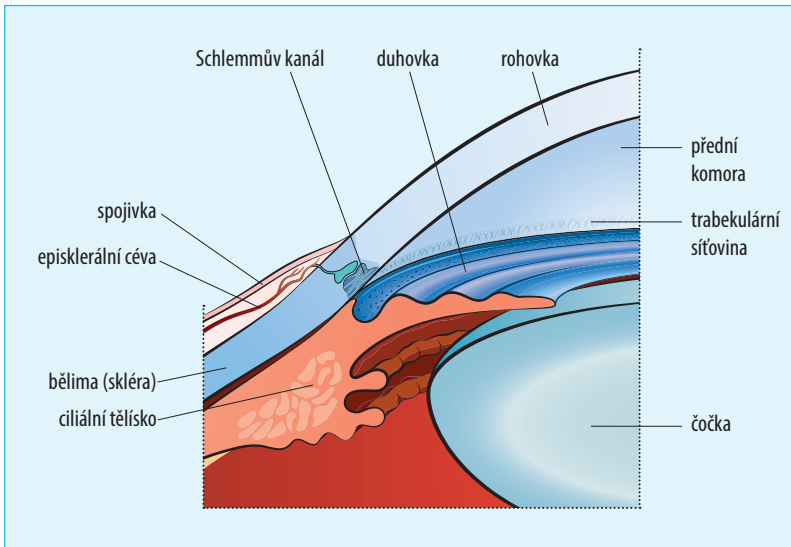
Skléra (bělma, *sclera*) je tvořena hustým kolagenním vazivem s menší příměsí vaziva elastického. Tloušťka skléry je největší na zadním pólu (cca 2 mm) a směrem dopředu se snižuje až k 0,4 mm. Skléra prakticky neobsahuje cévy; cévy, které sklérou procházejí, se na její výživě nepodílejí. Skléru obklopuje vazivové pouzdro zvané Tenonova fascie (systematický název



Obr. 2.1 Schematický nákres očních struktur

je *fascia bulbi* nebo *vagina bulbi*), jakožto základní fixační zařízení bulbu, které vytváří pro bulbus obdobu kloubní jamky umožňující pohyb všemi směry. Mezi bulbem a Tenonovou fascií je *spatium episclerale* vyplněné řídkým vazivem, v oblasti výstupu zrakového nervu Tenonova fascie srůstá se sklérou a přechází do obalu nervu. Vně Tenonovy fascie je tuková tkáň orbity. Přední část skléry je pokryta spojivkou.

Rohovka (*cornea*) tvoří přibližně 16 % oční koule, je bezcévná a lze v ní rozlišit pět vrstev: vnitřní a zevní povrch je pokryt epitelem (na vnitřním povrchu se označuje tradičně jako endotel – nejde však histologicky o tkáň odpovídající endotelu cév), pod oběma je vždy bazální membrána (označovaná zde jako *lamina limitans anterior* a *posterior*), uvnitř rohovky je pak *substantia propria* rohovky tvořená kolagenním vazivem (s malou příměsí



Obr. 2.2 Řez očními tkáněmi

vaziva elastického) prostoupeného glykosaminoglykanovou substancí s indexem lomu odpovídajícím ostatním složkám této vrstvy.

Pro orientaci v klinické literatuře je vhodné uvést tradiční názvy obou bazálních membrán (limitujících vrstev) – přední se označuje jako Bowmanova membrána, zadní jako Descemetova.

Na vnitřní straně rohovku obklopuje a od skléry odděluje kruhový žilní splav zvaný Schlemmův kanál (systematický název *sinus venosus sclerae*; obr. 2.2), který může být zdvojený či ztrojený. Komorová voda se do kanálu dostává přes síťovité trabekulární struktury v komorovém úhlu a narušení jejího odtoku je jednou z příčin glaukomu.

Tunica vasculosa

Střední cévnatá vrstva očního bulbu je tvořena řídkým vazivem (s převahou kolagenu), hustě vaskularizovaným a silně pigmentovaným četnými melanocyty. Tradiční a klinicky významné označení této střední vrstvy je *uvea* (živnatka), pojem, který se v anatomických učebnicích často opomí-

jí jakožto nesystematický. Záněty živnatky – uveitidy mají v oftalmologii zásadní význam.

Tunica vasculosa se skládá ze tří částí [5,6]:

a) Choroidea (cévnatka) pokrývá vnitřní povrch skléry v zadní části oka, její funkcí je jednak výživa hlubokých vrstev sítnice, má však i funkci mechanickou – svou pružností přispívá k napínání závěsného aparátu čočky. V cévnatce lze rozlišit čtyři vrstvy:

~ *lamina suprachoroidea* – řídké kolagenní vazivo spojující cévnatku se sklérou; obsahuje větší cévy, z nichž jsou významné např. *venae vorticosae*, žíly vznikající z žilek sbíhajících se z jednotlivých kvadrantů bulbu, procházející sklérou a vedoucí krev do v. *ophthalmica*. *Poznámka: tyto žíly probíhají sklérou šikmo, proto zvýšený nitrooční tlak (typicky při glaukomu) zpomaluje vstřebávání komorové vody, což přispívá k dalšímu zvyšování tlaku*

~ *zona vasculosa* – vrstva žilních pletení

~ *lamina choriocapillaris* – hustá síť kapilár vyživujících buňky sítnice

~ *lamina vitrea* (též *lamina basalis*) označovaná běžně jako Bruchova membrána, vazivová kolagenní vrstvička s vnitřkem tvořeným převážně elastickým vazivem

b) Corpus ciliare (řasnaté těleso, přesněji jeho stroma) je ztlustělý útvar v pokračování cévnatky směrem dopředu, na jehož vnitřním okraji je tenkými vlákny zavěšena čočka. Vnější část řasnatého tělesa (*orbiculus ciliaris*) obsahuje svalová vlákna souhrnně označovaná jako *musculus ciliaris* (*fibrae meridionales, radiales, circulares*). Parasympatická inervace tohoto svalu vyvolává kontrakci s následným vyklenutím čočky a akomodací na blízko. Corpus ciliare se běžně považuje za součást živnatky, jeho součástí je však i sítnice na jeho zadním povrchu, součástí živnatky je tedy jen ciliární stroma.

c) Iris (duhovka), její vnější okraj obkružuje ventrální okraj skléry, vnitřní okraj obkružuje zornici (*pupilla*). Uvnitř duhovky jsou svalová vlákna dvou hlavních směrů – cirkulárně probíhá *m. sphincter pupillae*, radiálně *m. dilator pupillae*. První má parasympatickou inervaci a jeho funkcí je zužování zornice (mióza), druhý inervaci sympatickou zajišťující rozšíření zornice (mydriáza).

Tunica interna, retina

Těž *tunica nervosa – retina* (sítnice) přiléhá na vnitřní plochu *tunica vasculosa* od zadní plochy duhovky směrem dozadu. Po celém svém povrchu obsahuje vrstvu pigmentových buněk, v místech, kam dopadá světlo, obsahuje buňky citlivé na světlo, nervové buňky a nervová vlákna. Oblast sítnice nereagující na světlo se označuje jako *pars caeca* (slepá), oblast reagující na světlo jako *pars optica retinae*. Hranice mezi oběma částmi probíhá na zadní straně řasnatého tělesa a pro svůj typicky zubatý průběh se označuje jako *ora serrata*. Retina pokrývající corpus ciliare má důležitou funkci v produkci komorové vody.

V *pars optica retinae* lze rozlišit deset vrstev – v pořadí zvnějšku do nitra oka:

1. pigmentový epitel
2. vrstva světločivých elementů – tyčinek (černobílé vidění) a čípků (barevné vidění); existují tři typy čípků s různým maximem citlivosti 420 nm (modrá), 535 nm (zelená) a 565 nm (červená)
3. membrana limitans externa
4. zevní vrstva jádrová
5. zevní vrstva plexiformní
6. vnitřní vrstva jádrová
7. vnitřní vrstva plexiformní
8. vrstva gangliových buněk
9. vrstva nervových vláken
10. membrana limitans interna

Kromě světločivých a nervových buněk mají v sítnici zásadní význam buňky glie, z nichž zde uvádíme alespoň podpůrné Müllerovy buňky (makroglie). Oblast sítnice, která je přehledná při pohledu do oka oftalmoskopem, se označuje jako oční pozadí (*fundus*), na němž jsou dva nejvýznamnější útvary – slepá skvrna (místo výstupu zrakového nervu z očního bulbu – *discus nervi optici*) a zevně od ní žlutá skvrna (*macula lutea*). Slepá skvrna obsahuje nakupení nervových vláken, nejsou zde světločivné elementy (odtud označení slepá skvrna). Nervová vlákna zde spolu s cévami procházejí drobnými otvory ve sklěře – toto místo se nazývá *lamina cribrosa*. Žlutá skvrna vděčí za své jméno faktu, že zde nejsou cévy většího

průměru a v místě jsou nakupeny prakticky pouze čípky, a to zejména jejich zevní segmenty. Jejich jádra jsou více periferně, místo je proto oproti okolní sítnici vkleslé – označuje se jako *fovea centralis* (centrální jamka). Celé toto uspořádání činí ze žluté skvrny místo nejostřejšího vidění.

2.1.2 Vnitřní prostor bulbu

Většinu bulbu vyplňuje **sklivec** (*corpus vitreum*), prostor mezi ním tvoří oční komory vyplněné komorovým mokem (*humor aquosus*), přičemž duhovka odděluje přední a zadní oční komoru [5,6].

Přední oční komora (*camera oculi anterior*) je prostor mezi vnitřní plochou rohovky a přední plochou duhovky, resp. čočky. V nejširším místě má hloubku cca 3 mm s rozmezím 1,5–4 mm. Hloubka se snižuje s věkem nebo u osob trpících dalekozrakostí. Se snižující se hloubkou se zvyšuje riziko vzniku glaukomu.

Zadní oční komora (*camera oculi posterior*) je prostor mezi zadní plochou duhovky a předním okrajem sklivce. Komorová tekutina pokrývá (být v tenoučké vrstvičce) také zadní plochu čočky.

Komorová tekutina je tvořena vodou s obsahem základních elektrolytů (Na, Cl, K, Ca, Mg, bikarbonát aj.) a dalších látek v koncentraci nepřilíš vzdálené od koncentrace v tkáňové tekutině. Obsah bílkovin je minimální. Komorová tekutina je produkována řasnatým tělesem, a to jak transsudací, tak aktivní sekrecí buňkami sítnice na jeho zadní ploše. Odtud proudí do přední komory, kde odtéká Schlemmovým kanálem. Menší množství tekutiny je vstřebáváno přední plochou duhovky.

Čočka

Čočka (*lens cristallina*) – kruhový, průhledný a bezcévný útvar, uložený v zadní komoře oční, je systémem jemných vláken zavěšena do řasnatého tělesa. Na jejím povrchu je pouzdro (*capsula lentis*), které obsahuje vlastní jádro čočky (*nucleus lentis*). Čočka je pružná, při poklesu tahu závěsného aparátu má tendenci k většímu vyklenutí, tah závěsného aparátu ji naopak zplošťuje. Akomodace na blízko je výsledkem aktivace m. ciliaris, který sníží napětí závěsného aparátu a čočka se vlastní pružností vyklene (dosahuje tloušťky cca 4,5 mm). Akomodace do dálky je pasivní děj, relaxace

m. ciliaris obnoví napětí závěsného aparátu (na němž se podílí jak řasnaté těleso, tak choroidea, včetně náplně cév apod.) a čočka se zploští (tloušťka v průměru 3,7 mm). Skutečnost, že akomodace na blízko je aktivní děj, cítíme při únavě, kdy můžeme mít se zaostřením na blízko obtíže, zatímco pohled do dálky můžeme vnímat jako uvolnění.

Fakt, že čočka neobsahuje cévy, se dává tradičně do souvislosti s požadavkem na dokonalou průhlednost. Čočka je adaptována na významně hypoxické prostředí, parciální tlak kyslíku v okolí čočky je tak nízký, že většina ostatních buněk těla by nebyla schopna přežít. U čočky je však vztah k parciálnímu tlaku kyslíku složitý, předpokládá se, že buňky na přední ploše čočky udržují (spotřebou kyslíku) toto hypoxické prostředí a že snížení jejich metabolické spotřeby s následným zvýšením tlaku kyslíku může být příčinou vývoje katarakty.

Sklivec

Sklivec (*corpus vitreum*), gelovitý útvar vyplňující zadní část bulbu, má uprostřed tekutější konzistenci, po obvodu je o něco tužší, avšak i zde jde o tekutou hmotu, která při poranění vyteče (98,5 % hmotnosti sklivce tvoří voda). Kromě vody sklivec obsahuje vlákna kolagenu typu II a především vysoce hydrofilní glykosaminoglykany (např. hyaluronan). Sklivec obsahuje minimum buněk, z nich pak jsou přítomny např. fagocyty (které odstraňují buněčné zbytky z optické cesty) nebo hyalocyty produkující hyaluronany a některé proteiny. Na přední ploše sklivce je pevnější *membrana vitrea* obsahující kolagenní vlákna (někdy se považuje za hranici předního a zadního očního segmentu – viz dále).

2.1.3 Nervus opticus

Zrakový nerv (II. hlavový nerv) vzniká z vláken gangliových buněk sítnice; ta jsou v sítnici nemyelinizovaná, myelinové pochvy se objevují teprve po průchodu přes *lamina cribrosa*. Málo známá je skutečnost, že tento nerv je poměrně krátký – měří jen necelých 5 cm. Rozšířená představa o délce zrakového nervu vzniká zřejmě schematizací zrakové dráhy v učebních textech.

2.1.4 Přídavné orgány oka

Víčka

Víčka (*palpebrae*), tj. horní a dolní víčko (*palpebra superior a anterior*), jsou tvořeny (směrem od povrchu do hloubky) kůží, podkožní tkání, svalovou vrstvou (*m. orbicularis oculi*), orbitálním septem, tarzální ploténkou a palpebrální spojivkou. Kůže tedy pokrývá *facies anterior palpebrae*, spojivka *facies posterior*. Uvnitř tarzální ploténky jsou Meibomovy žlázy (*glandulae tarsales*) produkující lipidovou složku slz. Z volného okraje víčka (*limbus palpebralis anterior*) vyrůstají řasy (*cilia*), do jejich pochev ústí holokrinní Zeisovy žlázy (*glandulae sebaceae*) produkující mazový sekret. Na okraji víčka jsou kromě toho apokrinní Mollovy žlázy (*glandulae ciliares*), což jsou svou stavbou i funkcí apokrinní potní žlázy.

Spojivka

Spojivka (*tunica conjunctiva*) – je tenká slizniční vrstva pokrývající vnitřní plochu víček a přední část skléry. Spojivkový epitel je kubický až cylindrický, dvojrstevný, v některých oblastech vícevrstevný dlaždicový, vždy ale nerohovějící. Mezi epitelii jsou roztroušeny pohárkové buňky, na víčkové spojivce jsou drobné mucinózní Wolfringovy žlázy. Vrstva slizničního vaziva je tenká, směrem k rohovce se ještě dále ztenčuje a na rohovku nepřechází, zatímco spojivkový epitel pokračuje do epitelu rohovky. Bulbární spojivka je mírně pohyblivá oproti sklěře, palpebrální spojivka je pevně srostlá s tarzální ploténkou. Prostor mezi palpebrální a bulbární spojivkou se nazývá spojivkový vak (*saccus conjunctivalis*). Jeho objem je velmi malý. Z pohledu aplikace léčiv v očních kapkách a dalších přípravcích se obvykle považuje za významnější plocha vaku než jeho objem. Přejechod palpebrální sliznice do sliznice bulbární se označuje jako horní a dolní klenba spojivky – *fovea conjunctivae superior* (v horním víčku) a *inferior* (ve spodním víčku). Do horní klenby ústí vývody slzné žlázy.

Slzná žláza

Slzná žláza (*glandula lacrimalis*) – tubuloalveolární žláza uložená v orbitě nad bulbem, z ní vychází v průměru 12 drobných vývodů, které ústí do horní spojivkové klenby. Slzy (*lacrimae*) jsou produktem slzné žlázy, jde

o tekutinu, jejímž základem je vodný roztok chloridu sodného v koncentraci blízké plasmě a rovněž iontů bikarbonátu; koncentrace draslíku je cca čtyřikrát vyšší, koncentrace glukosy či bílkovin podstatně nižší než v plasmě. Lipidová složka slz je objemově velmi malá, má však pro funkci slz zásadní význam (viz dále).

Vrstvička slz na povrchu oka je nehomogenní, skládá se obvykle ze tří dílčích vrstviček:

- a) mukózní vrstva je hydrofilní, lne k povrchu rohovky či skléry, přispívá k rovnoměrnému rozložení slz na očním povrchu; je produktem pohárkových buněk spojivky
- b) prostřední vrstva je tvořena vodným roztokem iontů a organických látek rozpustných ve vodě, zajišťuje (spolu se spodní vrstvou) hydrataci očního povrchu a v případě rohovky se rovněž podílí na její výživě; obsah lysozymu a dalších látek chrání oko před infekcí
- c) vnější vrstva je lipidová (olejová), chrání slzy před odpařováním i před „přetékáním“ přes okraj víčka; maz, který je základem této vrstvy, je produkován v Meibomových žlázách

Složení slz není konstantní, mění se po řadě podnětů. Složení bazálních slz (slz produkovaných fyziologicky bez zvláštního podnětu) je uvedeno výše. Jejich funkcí je hydratace a čištění povrchu oka, protimikrobní protekce (lysozym aj.), výživa rohovky aj. Produkce bazálních slz klesá s věkem. Reflexní slzení se objevuje po podráždění oka, ale složení se zásadně nemění, zvyšuje se však mnohonásobně objem produkovaných slz. Zajímavé je složení slz, které se objevují při pláči (emocionální slzy), mají vyšší obsah řady peptidových hormonů, např. prolaktinu, ACTH či leu-enkefalinu.

Slzy odtékají ze spojivkového vaku do slzného jezířka (*lacus lacrimalis*), odtud pak slznými kanálky (*canaliculi lacrimales*) horního i dolního víčka do slzného vaku (*saccus lacrimalis*), který pokračuje jako slzovod (*ductus nasolacrimalis*) do nosní dutiny.

Okohybné svaly

Okohybné svaly reprezentuje celkem šest vůlí ovládaných (příčně pruhovaných) svalů, čtyři přímé (*m. rectus bulbi superior, inferior, lateralis a medialis*) a dva svaly šikmé (*m. obliquus bulbi superior a inferior*). Musculi recti bulbi lateralis a medialis zajišťují prakticky pouze vodorovný pohyb bulbu,

horní a dolní přímý sval však táhnou bulbus současně mírně mediálně, čistý pohyb nahoru či dolů vyžaduje spolupráci se šikmými svaly. Horní šikmý sval otáčí bulbus zevně dolů, dolní šikmý naopak zevně nahoru. Okohybné svaly zajišťují nastavení oční koule tak, aby obraz dopadal na sítnici v místě nejostřejšího vidění, tj. ve žluté skvrně. Dysfunkce svalového aparátu oka se projeví jako strabismus.

2.1.5 Některé další pojmy užívané v oftalmologii

Přední segment – prostor před sklivcem, zahrnuje přední a zadní komoru. **Zadní segment** obsahuje sklivec, retinu, choroideu a zrakový nerv. Za hranici předního a zadního segmentu se považuje membrana vitrea.

2.2 SLZNÝ FILM A JEHO VLASTNOSTI

Slzy jsou produkovány slznými žlázami uloženými při zevním horním okraji očníce v odpověď na fyzikální a emocionální podněty [7]. Slzní tekutina je jako tenký film distribuována po povrchu oka díky pohybu víček, které při mrkání působí jako pumpa. Význam slz je nesporný. Slzy chrání oko před škodlivými vlivy, brání adhezi mikroorganismů, průběžně zvlhčují rohovku, a zajišťují tak její optimální hydrataci, nutnou pro její optickou a bariérovou funkci [8,9]. Tento vysoce specializovaný zvlhčující film je proto nesporně důležitý pro normální funkci oka a jeho ochranu a lubrikaci jeho povrchu a jakákoli odchylka v jeho produkci nebo složení se markantně projeví v dysfunkci víček a spojivky, v nejdramatičtějším případě i změnou transparentnosti rohovky.

V tradičním náhledu je slzný film, který má tloušťku cca 4–9 μm , vnímán jako „sendvičová“ struktura tvořená ze tří vrstev [5,10]. Vrchní lipofilní (lipidová) vrstva o tloušťce cca 100 nm, která reguluje odpařování slz a je svým indexem lomu světla také nezbytná pro ostrost zrakového vjemu, obsahuje především neutrální oleje (4 %), fosfolipidy (16 %), estery sterolů (32 %), vosky (35 %) a ostatní lipidy (13 %) [11]. Lipidické látky jsou produkovány Meibomovými žlázkami na očních víčkách. Některé z lipidů vykazují povrchovou aktivitu a usnadňují rozprostírání slz po očních tkáních.

Střední vrstva obsahuje především vodu, elektrolyty a proteiny. Osmolarita je cca 310 mOsmol/l a je udržována především přítomností Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- a proteinů. Antibakteriální účinek zajišťuje vysoký obsah enzymu lysozymu. Spodní vrstva navazující na buňky spojivového epitelu je produkována spojivovými pohárkovými buňkami a spojivovými a rohovkovými epiteliálními buňkami a obsahuje glykoproteiny, společně označované jako mucin, který je chemicky tvořen z jedné čtvrtiny bílkovinnou složkou a ze tří čtvrtin sacharidy [12,13]. Novější poznatky ukazují složitější strukturu, v níž se gelotvorné a transmembránové muciny v mucinové vrstvě prolínají s vodnou vrstvou [9].

Normální objem slz produkovaných sekrečními buňkami je 7–9 μl , z čehož se cca 1 μl nachází v prekorneálním slzném filmu, 3 μl ve vnitřním a 3 μl ve vnějším koutku. Slzní tekutina proudí přes rohovku a její přebytek se shromažďuje v slzném vaku, který může zadržet 20–30 μl . Přebytečné slzy jsou odváděny díky mrkání nazolakrimálním kanálkem do nosohltanu a dále do nosní dutiny a hltanu, kde jsou pak následně spolknuty. Mechanismus slzní drenáže patří k nejvýkonnějším v lidském těle, její normální rychlost je cca 1–2,2 $\mu\text{l}/\text{min}$ [14]. Díky tomu, že rychlost absorpce léčiva přes rohovku je řádově menší než rychlost eliminace přípravku z povrchu oka, dochází po aplikaci velmi rychle ke snížení koncentrace léčiva [15]. Dalším negativním důsledkem slzní drenáže jsou systémové vedlejší účinky léčiva.

Prodloužení kontaktního času omezením slzní drenáže je možné stlačením (okluzí) nazolakrimálního kanálku. Při studiu vlivu délky okluze na biodostupnost a systémovou absorpci adrenergických antagonistů bylo zjištěno, že pětiminutová okluze má zásadní vliv na zvýšení biodostupnosti a snížení vedlejších účinků timololu jako léčiva se střední polaritou, ale její vliv klesá se stoupající lipofilitou léčiva [16]. Okluze se ovšem nedá doporučit obecně a především není vhodná pro pacienty trpící příznaky syndromu suchého oka.