

โรคตาแห้งและยาที่ใช้รักษา

DRY EYE DISEASE AND DRUG THERAPY

สรายุทธ์ จันทรหมหเสถียร¹ และ จันคณา บุรณะโอสธ^{2*}

¹ภาควิชาเภสัชวิทยาและพิษวิทยา และ ²ภาควิชาเภสัชเคมี

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

*ติดต่อผู้พิมพ์ : jankana@su.ac.th

SARAYUT JANMAHASATIAN¹ AND JANKANA BURANAOSOT^{2*}

¹Department of Pharmacology and Toxicology and ²Department of Pharmaceutical Chemistry

Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace, Nakhon Pathom

*Corresponding Author: jankana@su.ac.th

บทคัดย่อ

โรคตาแห้งเป็นโรคของผิวดวงตาที่มีปัจจัยเสี่ยงหลายปัจจัยแต่เดิมเชื่อกันว่าโรคตาแห้งเกิดจากต่อมน้ำตาผลิตน้ำตาน้อยเกินไปหรือน้ำตามีการระเหยมากเกินไป แต่ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับว่าโรคตาแห้งเกิดจากการอักเสบเรื้อรังของหน่วยการทำงานของน้ำตา (lacrimal functional unit) ทำให้หน่วยการทำงานของน้ำตาทำงานผิดปกติ และผลิตฟิล์มน้ำตาที่ไม่คงตัว การรักษาโรคตาแห้งที่นิยมปฏิบัติกันมานานคือ การทดแทนน้ำตาธรรมชาติและหล่อลื่นดวงตาโดยอาศัยน้ำตาเทียม ในขณะที่การรักษาโรคตาแห้งตามแนวใหม่จะใช้อยาที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบเพื่อลดการอักเสบที่ผิวดวงตาและต่อมน้ำตา เช่น ไซโคลสปอริน (cyclosporine) และคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids) นอกจากนี้แนวทางใหม่ที่ประสบผลสำเร็จในห้องปฏิบัติการและในการศึกษาทางคลินิกระยะแรกคือ การใช้ยากระตุ้นการหลั่งน้ำตา (secretagogues) และยาสร้างเมือกปกป้อง (mucoprotective agents) ในรูปยาหยอดตา ขณะนี้การพัฒนาเป้าหมายใหม่ในการรักษาโรคตาแห้งยังคงรุดหน้าต่อไป ตัวอย่างเป้าหมายใหม่ที่กำลังได้รับความสนใจคือ การชะลอวัย (antiaging approach) เอควาพอริน (aquaporins) และดีเอ็นเอนอกเซลล์ (extracellular DNA หรือ eDNA)

คำสำคัญ : โรคตาแห้ง, ฟิล์มน้ำตา, น้ำตาเทียม, ยาต้านการอักเสบ, ยากระตุ้นการหลั่งน้ำตา, ยาสร้างเมือกปกป้อง

Abstract

Dry eye is an ocular surface disease associated with several risk factors. It was until recently believed that dry eye was caused by insufficient tear production or excessive tear-film evaporation. However, mounting evidence strongly suggests that dry eye symptoms are primarily due to a chronic inflammation of the lacrimal functional unit, leading to a loss of normal function and tear film stability. The conventional approach to the treatment of dry eye is to replace natural tear and lubricate the ocular surface by artificial tears. With the knowledge that inflammation

plays a crucial role in the pathogenesis of dry eye, new treatment approaches are designed to alleviate the inflammation of the ocular surface and lacrimal gland. These include therapies with anti-inflammatory agents such as cyclosporine and corticosteroids. More recently, experimental and preliminary clinical studies have also reported that secretagogues and mucoprotective agents are promising therapeutic agents in the management of dry eye. In addition to the current therapeutic treatments, several new interesting approaches for treatment of dry eye, including antiaging approach, aquaporins and extracellular DNA (eDNA), are under investigation.

Keywords: dry eye, tear film, artificial tears, anti-inflammatory drugs, secretagogues, mucoprotective agents

บทนำ

โรคตาแห้ง (keratoconjunctivitis sicca [KCS] หรือ dry eye disease หรือ dry eye syndrome [DES]) เป็นโรคเรื้อรังของดวงตาและผิวดวงตา (ocular surface) ที่มีสาเหตุมาจากหลายปัจจัย (multifactorial disease) ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับว่าโรคตาแห้งเกิดจากการที่น้ำตามีค่าออสโมลาริตี (osmolarity) สูงผิดปกติ จนทำให้เกิดการอักเสบที่ผิวดวงตา¹ ผู้ป่วยโรคตาแห้งมักมีอาการเริ่มต้นจากระคายเคืองตา แสบตา เมื่อยตา ปวดตา ไม่สบายตาล้า มีสิ่งแปลกปลอมอยู่ในตาหรือเจ็บตาเล็กน้อย เมื่อเป็นมากขึ้นผิวดวงตาจึงเกิดการอักเสบ การหักเหของแสงจากกระจกตาเข้าสู่จอประสาทตาผิดปกติ ทำให้ตาพร่ามัวการมองเห็นอาจลดลงหรือมองเห็นภาพไม่ชัด เมื่อเป็นเรื้อรังและไม่ได้รับการรักษาจะทำให้เกิดการทำลายเซลล์ผิวกระจกตา กระจกตาทะลุ เกิดการอักเสบ แพ้ และติดเชื้อ^{2,3}

โรคตาแห้งพบมากในผู้สูงอายุ ผู้มีโรคประจำตัวเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกัน ในวัยเดียวกันพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย โดยเฉพาะวัยหมดประจำเดือน⁴ ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบ

โรคตาแห้งมากในผู้ที่มีอายุมากกว่า 50 ปี โดยพบในผู้หญิงร้อยละ 7 และในผู้ชายร้อยละ 4 ในทวีปเอเชียพบผู้ป่วยโรคตาแห้งมากกว่าร้อยละ 33 อัตราการเป็นโรคตาแห้งขึ้นกับสถานะแวดล้อม พฤติกรรมทางสังคม และพฤติกรรมการใช้สายตา⁵

โรคตาแห้งแบ่งออกเป็น 2 ชนิดหลัก ได้แก่ โรคตาแห้งที่เกิดจากปริมาณน้ำตาไม่เพียงพอเพราะการผลิตน้ำตาบกพร่อง (aqueous tear-deficient dry eye [ADDE]) กับโรคตาแห้งที่เกิดจากน้ำตาระเหยมากกว่าปกติ (evaporative dry eye [EDE]) โรคตาแห้งที่เกิดจากปริมาณน้ำตาไม่เพียงพอเพราะการผลิตน้ำตาบกพร่อง (ADDE) สามารถแบ่งได้เป็น 2 ชนิดย่อยคือ โรคตาแห้งในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคภูมิแพ้ตนเองโซเกรน (Sjögren syndrome) และโรคตาแห้งในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการของโรคภูมิแพ้ตนเองโซเกรน โรคตาแห้งในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคภูมิแพ้ตนเองโซเกรนเกิดจากการที่ต่อมน้ำตา (lacrimal gland) รวมทั้งต่อมมีท่ออื่น ๆ ในร่างกายถูกระบบภูมิคุ้มกันทำลายและเกิดการอักเสบ ส่วนโรคตาแห้งในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการของโรคภูมิแพ้ตนเองโซเกรน เกิดจาก

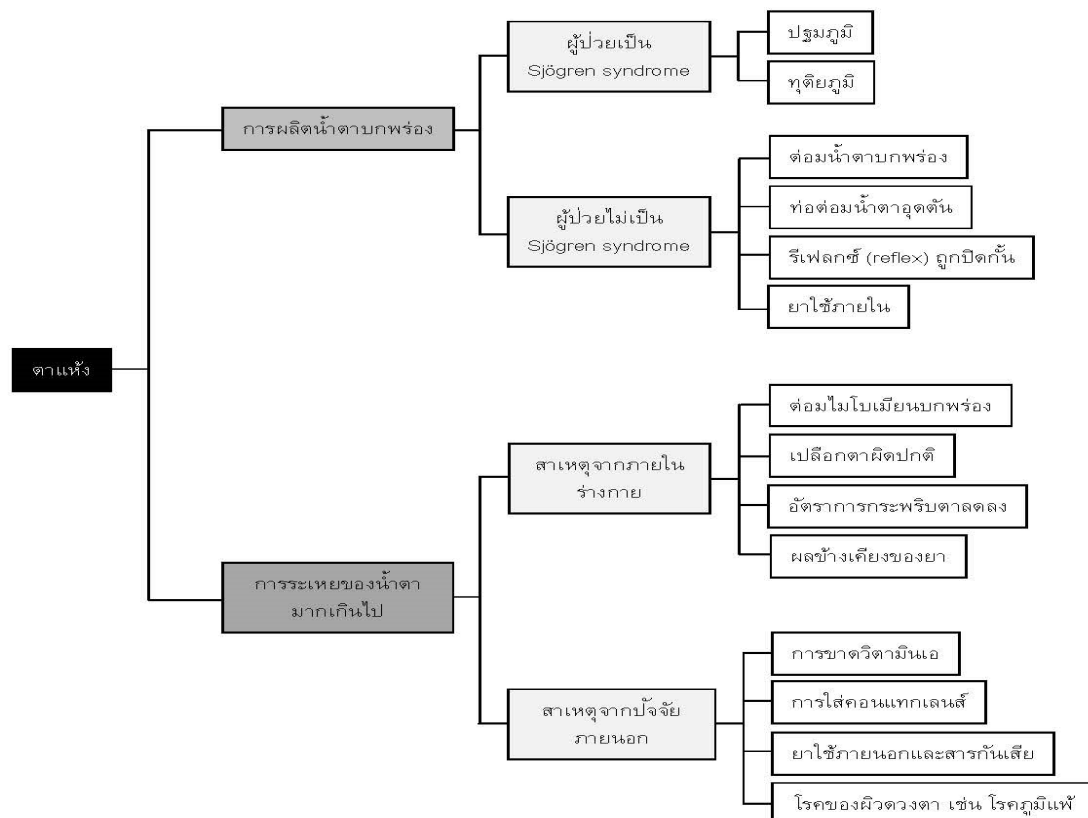
การที่ต่อมน้ำตาไม่สามารถทำหน้าที่ได้ตามปกติ^{1,5} การแบ่งชนิดของโรคตาแห้งและปัจจัยเสี่ยงมีสรุปในภาพที่ 1

การรักษาโรคตาแห้งมีวัตถุประสงค์หลัก 3 ประการคือ บรรเทาอาการต่าง ๆ ของผู้ป่วย ช่วยพัฒนาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และพยายามปรับให้น้ำตาและผิวดวงตาคืนสู่สภาวะปกติ⁵ ในปัจจุบันมียารักษาโรคตาแห้งให้เลือกใช้หลายชนิด ยาแต่ละชนิดมีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างกัน ยาที่ใช้กันมานานคือน้ำตาเทียม ยาที่ใช้รักษาโรคตาแห้งตามแนวคิดใหม่คือ ยาด้านการอักเสบ ซึ่งมีรายงานว่าอาหารที่มีกรดไขมันโอเมกา-3 (omega-3) อาจช่วยบรรเทาอาการต่าง ๆ ของโรคตาแห้งและช่วยลดการอักเสบได้^{6,7} นอกจากนี้ ยาใหม่ที่มีประสิทธิผลสำเร็จในห้องปฏิบัติการและกำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาทางคลินิกคือยากระตุ้นการหลั่งน้ำตา

(secretagogues) และยาสร้างเมือกปกป้อง (mucoprotective agents)

ฟิล์มน้ำตา

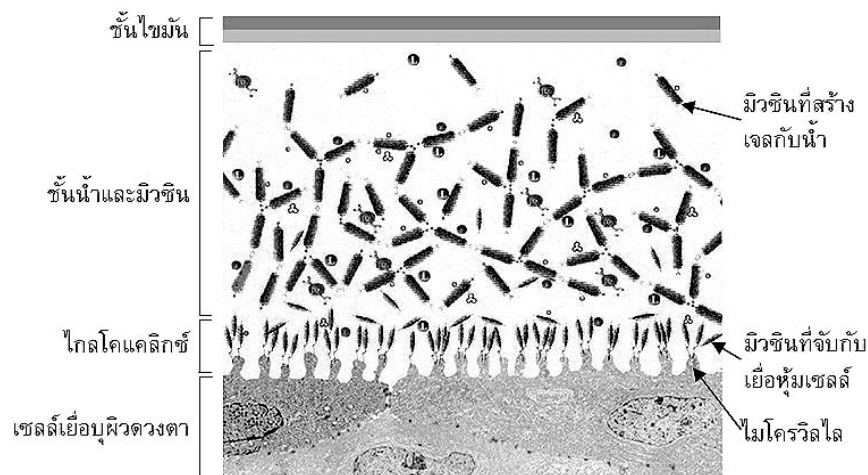
ตามธรรมชาติดวงตาได้รับการเคลือบด้วยน้ำตาในลักษณะที่แผ่เป็นฟิล์มหรือชั้นบาง ๆ หรือเรียกว่าฟิล์มน้ำตา (tear film) ฟิล์มน้ำตาหรือชั้นน้ำตาทำหน้าที่ปกป้องดวงตาจากมลพิษต่าง ๆ ในสิ่งแวดล้อม เช่น ฝุ่น และควัน หล่อลื่น และให้ความชุ่มชื้นแก่ดวงตา นำส่งอาหารและออกซิเจนแก่เซลล์ผิวของเยื่อบุตาและกระจกตา นอกจากนี้ฟิล์มน้ำตายังช่วยให้สามารถมองเห็นภาพได้ชัดโดยปรับการหักเหของแสงที่เข้าสู่ดวงตาและปรับกระจกตาให้มีความเรียบ ดวงตาผลิตน้ำตาขึ้นใหม่ทุกครั้งที่มีการกระพริบตา แม้เป็นชั้นบาง ๆ แต่ปริมาณน้ำตาที่หล่อลื่นดวงตา มีเพียงพอจนถึงการกระพริบตาครั้งต่อไป



ภาพที่ 1 การแบ่งชนิดของโรคตาแห้งและปัจจัยเสี่ยง⁵

ตามแนวคิดเดิม ฟิล์มน้ำตามี 3 ชั้น ชั้นนอกสุดที่สัมผัสกับสิ่งแวดล้อมคือชั้นไขมัน ชั้นกลางคือชั้นน้ำ ชั้นในสุดที่ติดกับกระจกตา (cornea) คือชั้นเมือกของมิวซิน (mucin) ในปัจจุบันพบว่าฟิล์มน้ำตาเป็นเจลชนิดน้ำที่มีลักษณะแบบกึ่งเสถียร (metastable) 2 ชั้นคือ ชั้นไขมันซึ่งอยู่ด้านนอก และชั้นที่เป็นส่วนผสมของน้ำและมิวซินซึ่งอยู่ด้านใน^{3,8,9} (ภาพที่ 2) ชั้น

ไขมันด้านนอกมีหน้าที่หล่อลื่นเปลือกตาและผิวดวงตา ระหว่างกระพริบตา ช่วยให้ฟิล์มน้ำตาคงสภาพเป็นชั้นบาง ๆ ได้โดยไม่ขาดแยกออกจากกัน ป้องกันการระเหยของน้ำในชั้นน้ำและมิวซิน และป้องกันดวงตาจากเชื้อโรคและสารอินทรีย์ต่าง ๆ¹⁰ ส่วนชั้นที่เป็นส่วนผสมของน้ำและมิวซินซึ่งอยู่ด้านในมีหน้าที่ชะล้างสิ่งสกปรกและสารพิษต่าง ๆ ที่อาจทำให้เกิดการอักเสบ⁸



ภาพที่ 2 ชั้นต่างๆ ของฟิล์มน้ำตา⁹

ชั้นไขมันด้านนอกของฟิล์มน้ำตาผลิตจากต่อมไมโบเมีย (meibomian gland) ซึ่งอยู่ที่เปลือกตา ชั้นไขมันด้านนอกประกอบด้วย 2 ชั้นย่อยคือชั้นนอกและชั้นใน ชั้นนอกมีคุณสมบัติไม่มีขั้วเพราะมีองค์ประกอบเป็นไขมันที่ไม่ชอบน้ำชนิดต่าง ๆ เช่น คอเลสเตอรอลเอสเทอร์ (cholesterol ester) ไข (wax) ไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) และไฮโดรคาร์บอน (hydrocarbon) ส่วนชั้นในมีคุณสมบัติมีขั้วและมีคุณสมบัติเป็นสารลดแรงตึงผิว (surfactant) เพราะมีองค์ประกอบเป็นไขมันที่ชอบน้ำ เช่น ฟอสโฟลิปิด (phospholipid) และกรดไขมันอิสระ ชั้นในที่มีคุณสมบัติเป็นสารลดแรงตึงผิวนี้นำหน้าที่เป็น

ตัวกลางประสานชั้นนอกที่มีคุณสมบัติไม่มีขั้วให้เข้ากับชั้นน้ำและมิวซินที่อยู่ถัดเข้าไปด้านใน¹⁰

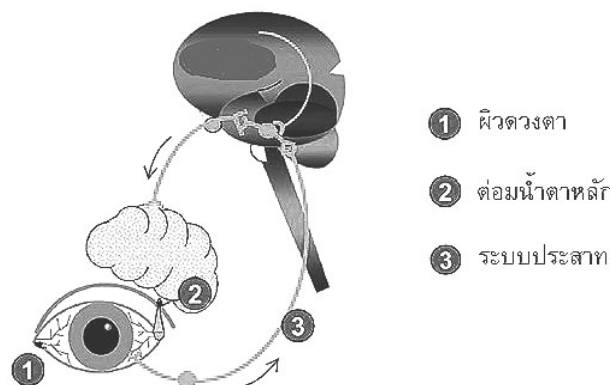
ชั้นน้ำและมิวซินของฟิล์มน้ำตาเป็นเจลที่ประกอบด้วยน้ำที่ผลิตจากต่อมน้ำตาและมิวซินแล้ว ยังมีสารอื่นได้แก่ อิเล็กโทรไลต์ อิมมูโนโกลบูลิน (immunoglobulin) โปรตีนที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย เช่น ไลโซไซม์ (lysozyme) และสารที่มีฤทธิ์กระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์ (growth factor) ปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดว่าสารที่มีฤทธิ์กระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์มีบทบาทอย่างไรในฟิล์มน้ำตา แต่สันนิษฐานว่าอาจช่วยรักษาสมดุลของผิวดวงตา หรือมีส่วนร่วมในกระบวนการสมานแผลเมื่อผิวดวงตาได้รับบาดเจ็บ¹¹

มิวซินในฟิล์มน้ำตามี 3 ชนิดแต่ละชนิดผลิตจากเซลล์แตกต่างกัน ต่อมน้ำตาผลิตมิวซินที่ละลายน้ำ เซลล์กอบเบลท (goblet cell) ที่เยื่อบุตาขาวผลิตมิวซินที่สร้างเจลกับน้ำ เซลล์กระจกตาและเซลล์เยื่อบุตา (conjunctiva) ผลิตมิวซินที่จับกับเยื่อหุ้มเซลล์ (membrane-bound)^{3,11} มิวซินที่ละลายน้ำและมิวซินที่สร้างเจลกับน้ำมีหน้าที่เพิ่มความหนืดให้กับฟิล์มน้ำตา ส่วนมิวซินที่จับกับเยื่อหุ้มเซลล์มีหน้าที่สร้างพันธะทางเคมียึดเกาะกับโพลีแซคคาไรด์ (polysaccharide) ที่ยื่นออกมาจากไมโครวิลไล (microvilli) ของผิวเซลล์กระจกตาและเยื่อบุตา เกิดเป็นโครงสร้างที่เรียกว่า ไกลโคแคลิกซ์ (glycocalyx) การยึดมิวซินไว้บนผิวเซลล์กระจกตาและเยื่อบุตาด้วยพันธะเคมีทำให้ผิวดวงตาเปลี่ยนคุณสมบัติจากไม่ชอบน้ำเป็นชอบน้ำ มิวซินที่ละลายน้ำหรือสร้างเจลกับน้ำจึงสามารถแพร่กระจายยึดติดบนผิวดวงตาได้อย่างทั่วถึง นอกจากนี้ การยึดมิวซินไว้บนผิวเซลล์กระจกตาและเยื่อบุตายังช่วยป้องกันมิให้จุลินทรีย์จับบนผิวดวงตา^{8,11} มิวซินในแต่ละบริเวณของฟิล์มน้ำตาชั้นในมีความเข้มข้นไม่เท่ากัน ฟิล์มน้ำตา

บริเวณที่อยู่ใกล้ผิวดวงตามีความเข้มข้นของมิวซินสูงที่สุด ฟิล์มน้ำตาบริเวณที่อยู่ถัดออกไปมีความเข้มข้นของมิวซินลดหลั่นลงเรื่อย ๆ ตามลำดับ³

สรีรวิทยาของการหลั่งน้ำตา

โดยปกติการหลั่งน้ำตาถูกควบคุมโดยหน่วยการทำงานของน้ำตา (lacrimal functional unit) ซึ่งเป็นการทำงานร่วมกันแบบผสมผสานขององค์ประกอบ 3 ส่วนคือ ผิวดวงตา (ประกอบด้วยกระจกตา เยื่อบุตา ต่อมไมโบเมีย่น และต่อมน้ำตารอง (accessory lacrimal gland) ต่อมน้ำตาหลัก (main lacrimal gland) และระบบประสาทที่ประสานงานหรือควบคุมการทำงานขององค์ประกอบสองส่วนแรก (ภาพที่ 3) เมื่อมีสิ่งเร้ากระตุ้นปลายประสาทบริเวณผิวดวงตา ปลายประสาทจะส่งกระแสประสาทผ่านเส้นประสาทสมองคู่ที่ 5 ไปยังสมองส่วนกลาง (mid-brain) หลังจากนั้นสมองส่วนกลางจะประมวลสัญญาณประสาทที่ได้รับแล้วส่งกระแสประสาทผ่านปมประสาท (ganglion) ของระบบประสาทพาราซิมพาเทติก (parasympathetic) ไปกระตุ้นให้ต่อมน้ำตาหลักและต่อมน้ำตารองหลั่งน้ำตา^{12,13}



ภาพที่ 3 หน่วยการทำงานของน้ำตา¹³

นอกจากการหลั่งน้ำตาจะถูกควบคุมโดยหน่วยการทำงานของน้ำตาแล้ว การหลั่งน้ำตาก็ยังถูกควบคุมโดยฮอร์โมนแอนโดรเจน (androgen) ปัจจุบันมีการศึกษาหลายการศึกษายืนยันว่าแอนโดรเจนมีส่วนช่วยให้ต่อมน้ำตาและต่อมไมโบเมียสามารถทำงานได้ตามปกติ^{13,14} ตัวอย่างเช่น การศึกษาในสัตว์ทดลองโดยทำให้กระต่ายขาดแอนโดรเจนแล้วแยกกระต่ายเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกไม่ได้รับแอนโดรเจนทดแทน แต่อีกกลุ่มหนึ่งได้รับแอนโดรเจนทดแทน ผลการศึกษาพบว่ากระต่ายกลุ่มที่ไม่ได้รับแอนโดรเจนทดแทนเกิดการเสื่อม (degeneration) ของต่อมน้ำตาหลักและมีฟิล์มน้ำตาผิดปกติเพราะต่อมไมโบเมียผลิตไขมันที่มีลักษณะผิดปกติ ในขณะที่กระต่ายกลุ่มที่ได้รับแอนโดรเจนทดแทนไม่เกิดความผิดปกติดังกล่าว¹⁴

นอกจากนี้การศึกษาในคนยังสนับสนุนว่าแอนโดรเจนน่าจะมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการทำงานของต่อมน้ำตาและต่อมไมโบเมีย เพราะพบว่าเนื้อเยื่อของต่อมน้ำตาและต่อมไมโบเมียมีตัวรับ (receptor) ของแอนโดรเจน รวมทั้งเอนไซม์ 5-แอลฟารีดักเทส (5 α -reductase) ซึ่งมีหน้าที่เปลี่ยนแอนโดรเจนไปเป็น 5-แอลฟาไดไฮโดรเทสโทสเตอโรน (5 α -dihydrotestosterone) ซึ่งเป็นแอนโดรเจนที่อยู่ในรูปพร้อมจะทำงาน (active form) ผลการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและในคนที่ได้กล่าวมานี้สอดคล้องกับผลการศึกษาทางคลินิก เพราะในทางคลินิกมักพบเสมอว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านแอนโดรเจนมักมีอาการของโรคตาแห้งเนื่องจากต่อมไมโบเมียไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ¹⁴

พยาธิสรีรวิทยาของโรคตาแห้ง

ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัดของการเกิดโรคตาแห้ง แต่เดิมเชื่อกันว่าโรคตาแห้งมี

กลไกทางพยาธิสรีรวิทยาที่ไม่ซับซ้อนโดยเข้าใจว่าโรคตาแห้งเกิดจากต่อมน้ำตาผลิตน้ำตาน้อยเกินไปหรือน้ำตามีการระเหยมากเกินไปจนทำให้มีปริมาณน้ำตาไม่เพียงพอที่จะให้ความชุ่มชื้นแก่ดวงตา แต่จากการศึกษาพยาธิสรีรวิทยาของโรคตาแห้งตลอดระยะเวลา 10 ปีที่ผ่านมาพบว่า โรคตาแห้งเกิดจากความผิดปกติของหน่วยการทำงานของน้ำตา⁴ หากหน่วยการทำงานของน้ำตาส่วนใดส่วนหนึ่งหรือหลาย ๆ ส่วนมีความผิดปกติในโครงสร้างหรือการทำงาน จะส่งผลทำให้ฟิล์มน้ำตามีปริมาณ องค์ประกอบ และการกระจายในดวงตาเปลี่ยนแปลง ส่งผลให้น้ำตามีปริมาณน้อย ระเหยมากเกินไป หรือมีคุณภาพด้อยลง ความผิดปกติของหน่วยการทำงานของน้ำตามีสาเหตุมาจากหลายปัจจัย ตัวอย่างเช่น โรคของระบบภูมิคุ้มกันบางชนิด เช่น โรคภูมิแพ้ตนเองไขว้เกรน โรคตาบางชนิด เช่น การติดเชื้อไวรัส เยื่อบุตาอักเสบ การขาดฮอร์โมนแอนโดรเจนซึ่งพบมากในผู้สูงอายุและสตรีวัยหมดประจำเดือน การใช้ยาบางชนิด เช่น ยาขับปัสสาวะ ยาแก้แพ้ ยาด่านซึมเศร้า ยาปิดกั้นเบต้า (β -blocker) และยาที่มีฤทธิ์กดการทำงานของระบบประสาทพาราซิมพาเทติก การใส่คอนแทคเลนส์ การทำเลสิก (LASIK) การรักษาสายตาสั้นด้วยแสงเลเซอร์ (photorefractive keratectomy) การกระพริบตาลดลงเนื่องจากใช้สายตาเป็นเวลานาน เช่น การจ้องคอมพิวเตอร์หรือโทรศัพท์ สิ่งแวดล้อมบางสภาวะ เช่น มลพิษในอากาศ อากาศแห้ง ลมแรง^{2,5}

ดังได้กล่าวแล้วว่าความผิดปกติของหน่วยการทำงานของน้ำตาทำให้เกิดความบกพร่องในการผลิตน้ำตาและทำให้น้ำตาระเหยมากผิดปกติเพราะฟิล์มน้ำตามีองค์ประกอบเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม ปริมาณน้ำตาจึงไม่เพียง

พอที่จะให้ความชุ่มชื้นแก่ดวงตา จากการศึกษาพบว่า การมีปริมาณน้ำตาไม่เพียงพอเป็นจุดเริ่มต้นของโรคตาแห้งและก่อให้เกิดผลกระทบหลายประการ ผลกระทบที่สำคัญคือปริมาณน้ำตาน้อยผิดปกติหรือการระเหยของน้ำตาที่มากกว่าปกติทำให้ความเข้มข้นของอิเล็คโตรไลต์ในน้ำตาสูงกว่าปกติ น้ำตาของผู้ป่วยโรคตาแห้ง จึงมีออสโมลาริตีสูงกว่าปกติ (hyperosmolarity) ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันอย่างแพร่หลายว่าภาวะออสโมลาริตีสูงของน้ำตาเป็นสาเหตุสำคัญที่สุดที่ทำให้เกิดการทำลายผิวดวงตา เมื่อเซลล์บุผิวดวงตาสัมผัสกับน้ำตาที่มีค่าออสโมลาริตีสูง น้ำในเซลล์บุผิวดวงตาจะแพร่ออกจากเซลล์ ของเหลวในเซลล์จึงมีปริมาตรลดลงเรื่อยๆ ในสภาวะเช่นนี้ เซลล์บุผิวดวงตาจะพยายามรักษาปริมาตรของของเหลวในเซลล์ให้คงที่โดยการนำอิเล็คโตรไลต์จากนอกเซลล์เข้าสู่เซลล์ ความเข้มข้นของอิเล็คโตรไลต์ภายในเซลล์บุผิวดวงตาจึงสูงขึ้น การมีอิเล็คโตรไลต์ในเซลล์ในความเข้มข้นสูงมีผลกระตุ้นให้เกิดกระบวนการอักเสบและกระบวนการทางระบบภูมิคุ้มกันที่ดวงตา ซึ่งมีผลทำให้เกิดการทำลายผิวดวงตาอย่างเรื้อรัง¹⁵⁻¹⁸ จากบทบาทของภาวะออสโมลาริตีสูงของน้ำตาต่อพยาธิสรีรวิทยาของโรคตาแห้งที่ได้กล่าวมา ทำให้การวัดค่าออสโมลาริตีของน้ำตาได้รับการยอมรับว่าเป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) ในการวินิจฉัยโรคตาแห้ง¹⁷ และเป็นวิธีที่ดีที่สุดในการวินิจฉัยและวัดระดับความรุนแรงของโรคตาแห้งเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีวินิจฉัยโรคตาแห้งวิธีอื่น ๆ เช่น การย้อมกระจกตา (corneal staining) การย้อมเยื่อตาขาว (conjunctival staining) และการตรวจสอบปริมาณน้ำตาโดยวิธีเชอร์เมอร์ (Schirmer test)¹⁶

ภาวะออสโมลาริตีสูงของน้ำตากระตุ้นให้เกิดการอักเสบที่ผิวดวงตาโดยการกระตุ้นระบบเอนไซม์ไมโทเจนแอคทีเวเทดโปรตีนไคเนส (mitogen activated protein kinases [MAPKs]) ให้สังเคราะห์สารที่ก่อให้เกิดการอักเสบ (pro-inflammatory factors) หลายชนิด เช่น เอนไซม์เมทริกซ์เมทัลโลโปรตีนเอส (matrix metalloproteinases [MMPs]) สารพวกไซโตไคน์ (cytokines) และคีโมไคน์ (chemokines)¹⁷ เอนไซม์ MMPs เช่น MMP-9 ทำให้เกิดการย่อยสลายของเยื่อรองรับฐานของเซลล์บุผิวกระจกตา (corneal epithelial basement membrane) และโปรตีนที่เป็นองค์ประกอบของรอยต่อระหว่างเซลล์แบบแน่น (tight junction) ของเซลล์บุผิวกระจกตา เป็นเหตุให้เกิดการอักเสบที่กระจกตา และเกิดความผิดปกติของโครงสร้างของกระจกตาในผู้ป่วยโรคตาแห้ง^{15,17}

ไซโตไคน์และคีโมไคน์เป็นโปรตีนขนาดเล็กที่หลั่งจากเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันชนิดต่างๆ เช่น ลิมโฟไซต์ (lymphocytes) เพื่อควบคุมกระบวนการทางระบบภูมิคุ้มกัน ไซโตไคน์ช่วยให้เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันแต่ละชนิดสามารถติดต่อสื่อสารซึ่งกันและกันได้ ส่วนคีโมไคน์เป็นไซโตไคน์ชนิดหนึ่งที่มีผลเด่นในการเหนี่ยวนำให้เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันชนิดต่าง ๆ เคลื่อนตัวไปหาบริเวณที่มีการอักเสบ¹⁹ ในสภาวะปกติที่ไม่มีการอักเสบ ลิมโฟไซต์ที่อยู่บริเวณผิวดวงตาจะตายโดยกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง (apoptosis) แต่ในสภาวะที่มีการอักเสบของผิวดวงตา กระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเองของลิมโฟไซต์จะถูกยับยั้ง ลิมโฟไซต์จึงมีชีวิตรอดอยู่นานกว่าปกติและถูกกระตุ้นให้หลั่งไซโตไคน์และคีโมไคน์ ทั้งไซโตไคน์และคีโมไคน์ต่างก็มีผลเสริมให้การอักเสบบริเวณผิวดวงตามีความ

รุนแรงมากขึ้น และทำให้เซลล์ผิวหนังดวงตา รวมทั้งต่อมต่าง ๆ ที่มีส่วนร่วมในการผลิตน้ำตาถูกทำลายอย่างต่อเนื่อง¹¹ ในผู้ป่วยโรคตาแห้งพบว่าภาวะออสโมลาริตีสูงของน้ำตากระตุ้นให้มีการสร้างไซโตไคน์และคีโมไคน์หลายชนิดในน้ำตา เซลล์เยื่อบุตาขาว และเซลล์เยื่อบุกระจกตา (corneal epithelial cells) ตัวอย่างของไซโตไคน์ที่พบได้แก่ อินเตอร์ลิวคิน-1 (interleukin-1 [IL-1]) และอินเตอร์เฟอรอนแกมมา (interferon- γ [IFN- γ]) ตัวอย่างของคีโมไคน์ที่สำคัญคืออินเตอร์ลิวคิน-8 (IL-8 หรือ CXCL-8)^{12,20} จากการศึกษาพบว่า IL-1 และ IFN- γ ทำให้เซลล์เยื่อบุกระจกตาเกิดการเปลี่ยนแปลงจนมีลักษณะเป็นเซลล์สความัส (squamous metaplasia) ซึ่งมีผลทำให้เซลล์เยื่อบุกระจกตาสูญเสียความสามารถในการกรองกันสารต่าง ๆ ไม่ให้ผ่านเข้าดวงตา (corneal barrier) นอกจากนี้ยังพบว่า IFN- γ สามารถยับยั้งกระบวนการเปลี่ยนแปลงและพัฒนา (differentiation) ของเซลล์กอบเบลทที่เยื่อบุตาขาว ทำให้เซลล์กอบเบลทมีจำนวนลดลง^{20,21} สำหรับ IL-8 เป็นคีโมไคน์ที่มีความสำคัญในการเหนี่ยวนำให้ทีเซลล์ (T-cells) และนิวโทรฟิล (neutrophils) เคลื่อนตัวไปชุมนุมบริเวณผิวหนังดวงตาที่มีการอักเสบ²² จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า การสะสมของทีเซลล์บริเวณผิวหนังดวงตาทำให้เซลล์กอบเบลทมีจำนวนลดลงและทำให้เซลล์เยื่อบุตาขาวมีการเปลี่ยนแปลงตัวเองไปเป็นเซลล์ชนิดอื่น (metaplasia)¹⁷

นอกจากกระบวนการอักเสบและกระบวนการทางระบบภูมิคุ้มกันจะมีผลต่อผิวหนังดวงตาและต่อมต่าง ๆ ในหน่วยการทำงานของน้ำตาดังกล่าวข้างต้นแล้ว กระบวนการอักเสบและกระบวนการทางระบบภูมิคุ้มกันยังมีผลต่อ

ระบบประสาทของหน่วยการทำงานของน้ำตา โดยมีผลทำให้ปลายประสาทบริเวณผิวหนังดวงตาตอบสนองต่อสิ่งเร้าที่มากกระตุ้นน้อยลง เป็นเหตุให้ปลายประสาทบริเวณผิวหนังดวงตาไม่สามารถส่งกระแสประสาทไปยังสมองส่วนกลางผ่านเส้นประสาทสมองคู่ที่ 5 ได้ตามปกติ การกระตุ้นให้ต่อมน้ำตาผลิตน้ำตาผ่านระบบประสาทพาราซิมพาเทติกจึงลดลงทั้ง ๆ ที่มีการกระตุ้นที่ปลายประสาทบริเวณผิวหนังดวงตา⁴ ด้วยเหตุนี้ ผลของกระบวนการอักเสบและกระบวนการทางระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดจากภาวะออสโมลาริตีสูงของน้ำตาจึงเป็นวัฏจักรที่ทำให้อาการโรคตาแห้งทวีความรุนแรงขึ้นเรื่อย ๆ

ยารักษาโรคตาแห้ง

ปัจจุบันมียารักษาโรคตาแห้งหลายชนิด ยาแต่ละชนิดมีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างกัน ยาที่นิยมใช้กันมานานตามแนวคิดเดิมของการรักษาโรคตาแห้งคือน้ำตาเทียมยาที่ใช้รักษาโรคตาแห้งตามแนวคิดใหม่คือ ยาต้านการอักเสบ ในที่นี้จะกล่าวถึงยารักษาโรคตาแห้งชนิดต่าง ๆ ที่มีใช้ในปัจจุบัน รวมทั้งเป้าหมายใหม่ในการพัฒนายารักษาโรคตาแห้งในอนาคต

1. น้ำตาเทียม (Artificial tears)

น้ำตาเทียมหรือสารหล่อลื่นดวงตาและเพิ่มฟิล์มน้ำตา (ocular lubricants) เป็นสารสำหรับทดแทนน้ำตาธรรมชาติที่ช่วยให้ความชุ่มชื้นแก่ดวงตา หล่อลื่นดวงตา เพิ่มความหนืดของน้ำตา ช่วยเจือจางสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบในน้ำตา และช่วยลดภาวะออสโมลาริตีสูงของน้ำตา น้ำตาเทียมสามารถใช้รักษาโรคตาแห้งได้ทุกระดับความรุนแรง โดยอาจใช้เดี่ยว ๆ หรือใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นก็ได้¹⁸ น้ำตาเทียมอาจอยู่ในรูปยาหยอดตา เจลป้ายตาหรือขี้ผึ้งป้ายตา ยาในรูป

เจลหรือซีฟิ่งป้ายตาเหมาะสำหรับผู้ป่วยโรคตาแห้งที่มีอาการรุนแรง และผู้ป่วยที่มีอาการหนังตาปิดจนไม่สามารถลืมตาได้²³ การใช้ยาในรูปแบบเจลหรือซีฟิ่งป้ายตามีข้อเสียคือทำให้ตามัว ดังนั้นจึงควรให้ผู้ป่วยใช้ยาก่อนนอน

น้ำตาเทียมมีองค์ประกอบสำคัญหลายชนิด เช่น สารเพิ่มความหนืด อิเล็กโทรไลต์ สารกันเสีย และสารพวก compatible solutes ดังจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไป น้ำตาเทียมแต่ละตำรับในท้องตลาดมีความแตกต่างกันในแง่องค์ประกอบและค่าออสโมลาริตี ในทางทฤษฎี น้ำตาเทียมควรมีออสโมลาริตีเท่ากับออสโมลาริตีของน้ำตาปกติ แต่ปัจจุบันมีสมมติฐานว่าน้ำตาเทียมที่มีออสโมลาริตีต่ำกว่าออสโมลาริตีของน้ำตาปกติอาจมีประสิทธิภาพในการรักษาสูงกว่า¹⁸ เพราะน้ำตาเทียมที่มีออสโมลาริตีต่ำ (hypo-osmolar artificial tears) สามารถลดออสโมลาริตีของน้ำตาผู้ป่วยโรคตาแห้ง ซึ่งมีผลลดกระบวนการอักเสบที่ผิวดวงตา²³ อย่างไรก็ตาม มีรายงานจากการศึกษาทางคลินิกว่าการใช้น้ำตาเทียมที่มีค่าออสโมลาริตีต่ำอาจไม่ได้ผลดีตามที่คาด เพราะยามีระยะเวลาในการออกฤทธิ์สั้นมาก⁵

องค์ประกอบของน้ำตาเทียม

1. สารเพิ่มความหนืด

สารเพิ่มความหนืดมีหน้าที่ให้ความชุ่มชื้นแก่ดวงตา ช่วยเพิ่มระยะเวลาให้น้ำตาอยู่บนผิวตาได้นานขึ้น และปกป้องผิวกระจกตา^{18,24} สารเพิ่มความหนืดมี 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ สารเพิ่มความหนืดที่ละลายน้ำ และสารเพิ่มความหนืดที่เป็นไขมัน สารเพิ่มความหนืดที่เป็นไขมันมีความหนืดสูงกว่าสารเพิ่มความหนืดที่ละลาย

น้ำ ดังนั้น สารเพิ่มความหนืดที่เป็นไขมันจึงมีฤทธิ์ยาวนานกว่า และทำให้เกิดอาการตามัวมากกว่าสารเพิ่มความหนืดที่ละลายน้ำ²⁴ ตัวอย่างของสารเพิ่มความหนืดที่ละลายน้ำคืออนุพันธ์ของเซลลูโลส อนุพันธ์ของไกลคอล (glycol) คาร์โบเมอร์ (carbomers) พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (polyvinyl alcohol) ไฮยาลูโรนิกแอซิด (hyaluronic acid) และ hydroxypropyl-guar (HP-guar) ตัวอย่างของสารเพิ่มความหนืดที่เป็นไขมันคือ น้ำมันละหุ่ง (castor oil) และน้ำมันแร่ (mineral oil) สารเพิ่มความหนืดที่ละลายน้ำบรรเทาอาการตาแห้งโดยการเสริมส่วนที่เป็นน้ำของฟิล์มน้ำตาและให้ความชุ่มชื้นแก่ผิวดวงตาโดยตรง ในขณะที่สารเพิ่มความหนืดที่เป็นไขมันบรรเทาอาการตาแห้งโดยการเสริมส่วนที่เป็นไขมันของฟิล์มน้ำตาซึ่งมีผลทำให้น้ำในฟิล์มน้ำตาระเหยช้าลง และช่วยทำให้น้ำตามีความคงตัวมากขึ้น^{5,18} ดังนั้น น้ำตาเทียมที่มีสารเพิ่มความหนืดที่เป็นไขมันจึงเหมาะกับผู้ป่วยที่มีความบกพร่องในการทำงานของต่อมไมโบเมีย²³ ตัวอย่างน้ำตาเทียมที่ใช้สารเพิ่มความหนืดชนิดต่าง ๆ แสดงในตารางที่ 1

2. อิเล็กโทรไลต์

น้ำตาเทียมประกอบด้วยอิเล็กโทรไลต์หลายชนิด น้ำตาเทียมในอุดมคติควรประกอบด้วยอิเล็กโทรไลต์ใกล้เคียงกับน้ำตาธรรมชาติทั้งชนิดและปริมาณ อิเล็กโทรไลต์ที่สำคัญที่สุดในน้ำตา คือ โพแทสเซียม (potassium) และไบคาร์บอเนต (bicarbonate) เนื่องจากมีบทบาทสำคัญในกระบวนการเมแทบอลิซึม (metabolism) ของเซลล์บุผิวกระจกตา (corneal epithelial metabolism)^{18,25}

ตารางที่ 1 ตัวอย่างสารเพิ่มความหนืดในน้ำตาเทียม⁸

ชนิดของสารเพิ่มความหนืด	ตัวยาสําคัญ	ชื่อการค้า	สารกันเสีย
อนุพันธ์ของเซลลูโลส	Carboxymethylcellulose 0.5 และ 1% Hydroxypropylmethylcellulose 0.3% และ Dextran 70 0.1%	Celluvisc Tears Naturale	ไม่มี Benzalkonium chloride
คาร์โบเมอร์	Carbomer 980 0.2% gel	Liposic	Cetrimide
พอลิไวนิลแอลกอฮอล์	Polyvinyl alcohol 1.4 %	Liquifilm Tears	Benzalkonium chloride หรือไม่มี
ไฮยาลูโรนิกแอซิด	Sodium hyaluronate 0.1-0.2% และ Dextran	Vislube	ไม่มี
HP-guar	Hydroxypropyl-guar	Systane	Polyquad [®] หรือไม่มี
น้ำมันและไขมัน	White soft paraffin 60%, liquid paraffin 30%, wool fat 10%, castor oil	Refresh Endura	ไม่มี

3. สารกันเสีย

สารกันเสียมีหน้าที่ป้องกันการเจริญเติบโตของแบคทีเรียในน้ำตาเทียมและช่วยให้น้ำตาเทียมมีอายุการเก็บ (shelf life) ยาวนานขึ้น สารกันเสียที่ใช้ในน้ำตาเทียมมี 2 ประเภทใหญ่ ๆ คือ สารซักฟอก (detergent) และสารออกซิเดชัน (oxidizing agent) สารซักฟอกออกฤทธิ์ที่เยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรียโดยเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติของเยื่อหุ้มเซลล์ ทำให้การซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane permeability) เปลี่ยนไปจากเดิม ส่วนสารออกซิเดชันออกฤทธิ์โดยการแพร่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรียเข้าไปรบกวนกระบวนการทางชีวภาพต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นภายในเซลล์ สารซักฟอกและสารออกซิเดชันที่นิยมใช้เป็นสารกันเสียในน้ำตาเทียมคือ เบนซัลโคเนียมคลอไรด์ (benzalkonium chloride) และสารเชิงซ้อนออกซีคลอโร (oxychloro complex) ตามลำดับ¹⁸

การใช้สารกันเสียในน้ำตาเทียมเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดผลไม่พึงประสงค์จากการใช้น้ำตาเทียม โดยเฉพาะอย่างยิ่งสารกันเสีย

ประเภทสารซักฟอกซึ่งมีพิษต่อเซลล์บุผิวดวงตาค่อนข้างมาก ผู้ป่วยที่ได้รับสารกันเสียประเภทนี้อาจต่อเนื่องมักเกิดการระคายเคืองและการทำลายของเซลล์บุผิวดวงตา ดังนั้น จึงไม่แนะนำให้ใช้น้ำตาเทียมที่มีสารกันเสียในตำรับเกินวันละ 4 ครั้ง^{18,23} หากผู้ป่วยรายใดจำเป็นต้องใช้มากกว่านี้ เช่น ผู้ป่วยโรคตาแห้งที่มีอาการรุนแรง ควรใช้น้ำตาเทียมชนิดที่ไม่มีสารกันเสียในรูปแบบที่ใช้เพียงครั้งเดียว หรือในรูปแบบใหม่ที่ใช้บรรจุภัณฑ์พิเศษที่มีระบบกรองป้องกันการปนเปื้อนของแบคทีเรียซึ่งทำให้ใช้ได้หลายครั้ง^{18,24}

4. Compatible solutes

Compatible solutes เป็นสารที่เพิ่งนำมาใช้รักษาโรคตาแห้งตามแนวคิดใหม่ได้ไม่นาน สารชนิดนี้เป็นสารโมเลกุลเล็ก ไม่มีขั้วสามารถเข้าสู่เซลล์บุผิวดวงตาและเพิ่มออสโมลาลิตีให้แก่เซลล์โดยไม่กระตุ้นให้เกิดกระบวนการอักเสบและกระบวนการทางระบบภูมิคุ้มกันที่ดวงตาเหมือนอิเล็กทรอนิกส์ ดังนั้น การเติม compatible solutes ในตำรับน้ำตาเทียมจึงมี

วัตถุประสงค์เพื่อให้เซลล์บุผิวดวงตานำ compatible solutes เข้าสู่เซลล์แทนอิเล็กโทรไลต์ในระหว่างที่เซลล์สัมผัสกับน้ำตาที่มีค่าออสโมลาริตีสูง เมื่อ compatible solutes เข้าสู่เซลล์จะช่วยปรับออสโมลาริตีในเซลล์ รักษาปริมาตรของเซลล์ และปกป้องไม่ให้เซลล์บุผิวดวงตาได้รับอันตรายจากภาวะออสโมลาริตีสูงของน้ำตา (osmoprotection) โดยไม่ก่อให้เกิดผลกระทบที่เป็นอันตรายต่อเซลล์เหมือนการนำอิเล็กโทรไลต์เข้าสู่เซลล์ ตัวอย่างของ compatible solutes คือ glycerin^{5,18,26}

ถึงแม้ว่าน้ำตาเทียมจะมีองค์ประกอบหลายชนิดที่ใกล้เคียงกับน้ำตาธรรมชาติ แต่น้ำตาเทียมก็ไม่สามารถเลียนแบบน้ำตาธรรมชาติที่มีองค์ประกอบและโครงสร้างที่ซับซ้อนได้อย่างสมบูรณ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งโครงสร้างที่เป็นชั้นๆ ของฟิล์มน้ำตาและองค์ประกอบในชั้นไขมัน^{8,25} ดังนั้น น้ำตาเทียมจึงบรรเทาอาการต่างๆ ของโรคตาแห้งได้เพียงชั่วคราว และไม่สามารถรักษาหรือฟื้นฟูผิวดวงตาที่ได้รับบาดเจ็บจากกระบวนการอักเสบและกระบวนการทางระบบภูมิคุ้มกันให้กลับสู่สภาวะปกติได้²³ อย่างไรก็ตาม น้ำตาเทียมยังคงเป็นเภสัชภัณฑ์ที่มีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคตาแห้ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคตาแห้งที่มีอาการไม่รุนแรง ผู้ป่วยโรคตาแห้งเรื้อรัง และผู้ป่วยที่มีอาการตาแห้งเป็นครั้งคราวเนื่องจากได้รับปัจจัยกระตุ้นจากสิ่งแวดล้อมหรือกิจกรรมบางอย่างในชีวิตประจำวัน เช่น การเล่นวิดีโอเกมส์⁵

2. ยาต้านการอักเสบ (Anti-inflammatory drugs)

การนำยาต้านการอักเสบมาใช้รักษาโรคตาแห้งเป็นแนวคิดใหม่ที่อยู่บนสมมติฐานว่าโรคตาแห้งเกิดจากการอักเสบที่ผิวดวงตาโดยการ

กระตุ้นของภาวะออสโมลาริตีสูงของน้ำตา ปัจจุบันมีหลักฐานทางคลินิกยืนยันว่ายาต้านการอักเสบสามารถบรรเทาอาการของโรคตาแห้งได้อย่างมีประสิทธิภาพ ยาต้านการอักเสบที่ใช้รักษาโรคตาแห้งมีหลายชนิด ชนิดที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษาโรคตาแห้งคือ cyclosporine ในรูปยาหยอดตา²⁷

2.1 ไซโคลสปอริน (Cyclosporine)

ยาหยอดตาไซโคลสปอรินในความเข้มข้น 0.05% เป็นยาต้านการอักเสบเพียงชนิดเดียวที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาอนุมัติให้ใช้รักษาโรคตาแห้ง¹⁸ และเป็นยาชนิดแรกที่ได้รับการยอมรับว่าสามารถบรรเทาอาการของโรคตาแห้งและรักษาโรคตาแห้งที่ต้นเหตุ⁵ ไซโคลสปอรินออกฤทธิ์ต้านการอักเสบโดยยับยั้งไม่ให้ทีเซลล์ถูกกระตุ้น⁵ และยับยั้งไม่ให้ทีเซลล์หลั่งไซโตไคน์ที่มีส่วนร่วมในกระบวนการอักเสบ²⁸ ปัจจุบันมีการศึกษาทางคลินิกหลายการศึกษารายงานสอดคล้องกันว่าไซโคลสปอรินในความเข้มข้น 0.05% สามารถรักษาผู้ป่วยโรคตาแห้งที่มีความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมากได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยพบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังใช้ยา⁵ เยื่อบุตาของผู้ป่วยมีจำนวนทีเซลล์ที่ถูกกระตุ้นลดลง¹⁸ ระดับไซโตไคน์ในน้ำตาและที่เยื่อบุตาลดลง⁵ ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (markers) ของการอักเสบที่เยื่อบุตาลดลง^{8,18} เซลล์กอบเบลทที่มีจำนวนมากขึ้นเนื่องจากผิวดวงตาฟื้นตัวจากการอักเสบ⁵ นอกจากนี้การผลิตน้ำตายังเพิ่มขึ้นเนื่องจากไซโคลสปอรินอาจมีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งสารสื่อประสาทจากระบบประสาทพาราซิมพาเทติก²⁴ ในแง่ผลไม่พึงประสงค์พบว่า ไซโคลสปอรินในรูปแบบยาหยอดตามีความปลอดภัยสูงและมีผล

ไม่พึงประสงค์น้อยมากทั้งที่ดวงตา^{5,8} และที่ระบบอื่น ๆ ของร่างกาย¹⁸ ผลไม่พึงประสงค์ที่บ่อยที่สุดคือปวดแสบปวดร้อนขณะหยอดตา¹⁸

2.2 คอร์ติโคสเตียรอยด์ (Corticosteroids)

คอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นยาต้านการอักเสบที่มีฤทธิ์แรงที่รู้จักกันมานาน ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ต้านการอักเสบโดยการจับกับตัวรับ (receptor) ที่อยู่ในไซโทพลาซึม (cytoplasm) ของเซลล์ หลังจากนั้นสารเชิงซ้อนของคอร์ติโคสเตียรอยด์กับตัวรับจะเข้าสู่นิวเคลียส (nucleus) และยับยั้งการทำงานของปัจจัยถอดรหัส (transcription factor) ที่ควบคุมการแสดงออกของยีนที่ควบคุมการสังเคราะห์โปรตีนที่ก่อให้เกิดการอักเสบ เช่น เอนไซม์ ไซโตไคน์ และคีโมไคน์ชนิดต่าง ๆ การสังเคราะห์โปรตีนเหล่านี้จึงถูกยับยั้ง นอกจากนี้ สารเชิงซ้อนของคอร์ติโคสเตียรอยด์กับตัวรับยังสามารถกระตุ้นการแสดงออกของยีนที่ควบคุมการสังเคราะห์

โปรตีนที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ โดยเข้าไปจับกับดีเอ็นเอ (DNA) ตรงตำแหน่ง glucocorticoid response elements (GRE) ของบริเวณที่มีหน้าที่ส่งเสริมการแสดงออกของยีน (promoter region) ที่ควบคุมการสังเคราะห์โปรตีนที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ²⁹ จากการศึกษาในห้องปฏิบัติการและในทางคลินิกพบว่า คอร์ติโคสเตียรอยด์ในรูปยาหยอดตามีประสิทธิภาพในการรักษาโรคตาแห้งโดยสามารถลดการอักเสบและช่วยให้ผิวดวงตามีสภาพดีขึ้น อย่างไรก็ตามการใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์ในรูปยาหยอดตาในระยะยาวมีผลไม่พึงประสงค์ค่อนข้างมาก เพราะอาจทำให้เกิดการติดเชื้อที่ตา ความดันภายในลูกตาสูงขึ้น และทำให้เกิดต้อกระจก ดังนั้น จึงแนะนำให้ใช้คอร์ติโคสเตียรอยด์รักษาโรคตาแห้งในระยะสั้น ๆ ร่วมกับการรักษาวิธีอื่น^{5,24} ตัวอย่างยาในกลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่มีในยาหยอดตาที่ใช้ในปัจจุบันแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 คอร์ติโคสเตียรอยด์ที่มีในยาหยอดตา²⁴

ความแรงของยา	ตัวอย่างยา
น้อย	Fluoromethalone 0.1%
	Hydrocortisone acetate 0.5 หรือ 1%
ปานกลาง	Fluoromethalone acetate 0.1%
	Loteprednol etabonate 0.2 หรือ 0.5%
	Prednisolone phosphate 1%
	Rimexolone 1%
มาก	Dexamethasone 0.1%
	Prednisolone acetate 1 %

2.3 ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs หรือ NSAIDs)

ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ หรือ NSAIDs ออกฤทธิ์ต้านการอักเสบโดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซโคลออกซี

จีเนส (cyclooxygenase [COX]) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เปลี่ยนอะแรคิโดนิคแอซิด (arachidonic acid) ไปเป็นสารหลายชนิดที่เหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการอักเสบ เช่น พรอสตาแกลนดิน (prostaglandins)³⁰ ถึงแม้จะมีรายงานว่า NSAIDs ในรูปยา

หยอดตาเช่น ไดโคลฟีแนค (diclofenac) อินโดเมทาซิน (indomethacin) และคีโตรอลแลค (ketorolac) สามารถลดการอักเสบที่ผิวหนังตาที่เกิดจากสาเหตุต่าง ๆ ได้หลายสาเหตุ แต่ปัจจุบันยังไม่มีรายงานการศึกษาทางคลินิกยืนยันว่ายาในกลุ่ม NSAIDs สามารถลดการอักเสบที่เกิดจากภาวะตาแห้งได้อย่างมีประสิทธิภาพ^{18,24} นอกจากนี้การใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs เพื่อรักษาโรคตาแห้งยังเสี่ยงต่อการเกิดผลไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง โดยเฉพาะอย่างยิ่งไดโคลฟีแนค¹⁸ ดังที่มีการศึกษาทางคลินิกรายงานว่า การใช้ยาหยอดตาอินโดเมทาซินและไดโคลฟีแนคในผู้ป่วยโรคตาแห้งที่มีอาการของโรคภูมิแพ้ตนเองโซเกรนทำให้กระจกตาของผู้ป่วยไวต่อความรู้สึกลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังใช้ยา 30 วัน โดยไดโคลฟีแนคทำให้เกิดผลดังกล่าวรุนแรงกว่าอินโดเมทาซินอย่างมีนัยสำคัญ³¹ นอกจากนี้ข้อมูลจากรายงานผู้ป่วย (case report) ระบุว่าไดโคลฟีแนคในรูปยาหยอดตาทำให้เกิดภาวะกระจกตาหลอมเหลว (corneal melting) ในผู้ป่วยโรคตาแห้งและผู้ป่วยที่มีการอักเสบที่ผิวหนังตาเนื่องจากสาเหตุอื่น ๆ จำนวน 11 ราย³² ดังนั้น การใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ในการรักษาโรคตาแห้งจึงยังเป็นที่โต้แย้งในปัจจุบัน¹⁸ หากมีความจำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs รักษาผู้ป่วยโรคตาแห้ง จึงต้องใช้ด้วยความระมัดระวังเป็นพิเศษ และต้องสังเกตความผิดปกติของกระจกตาอย่างสม่ำเสมอ หากพบว่ามีความผิดปกติเกิดขึ้น ควรหยุดใช้ยาทันที

2.4 เตตราซัยคลิน (Tetracyclines)

เตตราซัยคลินเป็นยาต้านแบคทีเรียที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ จากการศึกษาทางคลินิกพบว่ายาในกลุ่มเตตราซัยคลินในรูปแบบรับประทานสามารถลดการอักเสบที่เกิดจากภาวะตาแห้งในผู้ป่วยโรคหนังตาอักเสบ (blepharitis) ผู้ป่วยที่ต่อมไมโบเมียทำงานผิดปกติ และผู้ป่วยโรคโรซาเซีย (rosacea) ซึ่งเป็นโรคผิวหนังบริเวณใบหน้า²⁸ ยาในกลุ่มเตตราซัยคลินออกฤทธิ์ต้านการอักเสบโดยกีดการทำงานของเอนไซม์ที่มีส่วนร่วมในกระบวนการอักเสบหลายชนิด เช่น เมทริกซ์เมทาโลโปรตีนเนส คอลลาจีเนส (collagenase) และฟอสโฟไลเปสเอทู (phospholipase A2) รวมทั้งลดการสังเคราะห์ไซโตไคน์บางชนิดที่เยื่อกระจกตา เช่น อินเทอร์ลิวคิน-1^{27,28} นอกจากนี้ยาในกลุ่มเตตราซัยคลินยังสามารถเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบของชั้นไขมันของฟิล์มน้ำตาที่ผลิตจากต่อมไมโบเมีย ซึ่งส่งผลทำให้ฟิล์มน้ำตามีความคงตัวมากขึ้นและระเหยน้อยลง²³

2.5 กรดไขมันจำเป็น (Essential fatty acids)

กรดไขมันจำเป็น เช่น โอเมกา-3 (omega-3) คือกรดไขมันที่จำเป็นต่อร่างกายและร่างกายจำเป็นต้องได้รับจากอาหาร เพราะไม่สามารถสังเคราะห์ได้เอง ในทางทฤษฎีโอเมกา-3 มีประโยชน์ในการรักษาโรคตาแห้งเพราะโอเมกา-3 มีฤทธิ์ต้านการอักเสบผ่าน 2 กลไก กลไกแรกเกิดจากการที่โอเมกา-3 มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายกับอะแรคิโดนิกแอซิดซึ่งเป็นซับสเตรท (substrate) ของเอนไซม์ไซโคลออก

ซีจีนเนสในกระบวนการสังเคราะห์ตัวกลางที่เหนียวน้ำให้เกิดการอักเสบ ดังนั้นในสภาวะที่มีทั้งโอเมกา-3 และอะแรคิโดนิกแอซิด สารสองชนิดนี้จึงแข่งขันกันเป็นขั้วสเตรทของเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนสในกระบวนการสังเคราะห์สารที่เหนียวน้ำให้เกิดการอักเสบจากสารตั้งต้น (precursor) คืออะแรคิโดนิกแอซิดจึงเกิดขึ้นน้อยลง³³ กลไกที่สองเกิดจากการที่โอเมกา-3 สามารถยับยั้งการสังเคราะห์ไซโตไคน์บางชนิดที่มีส่วนร่วมในกระบวนการอักเสบ เช่น อินเทอร์ลิวคิน-1²⁷ นอกจากฤทธิ์ด้านการอักเสบแล้ว โอเมกา-3 ยังสามารถเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบของชั้นไขมันของฟิล์มน้ำตาที่ผลิตจากต่อมไมโบเมียส ทำให้ฟิล์มน้ำตามีความคงตัวมากขึ้น²³ ถึงแม้ว่าโอเมกา-3 จะมีฤทธิ์ต่างๆ ที่มีประโยชน์ในการรักษาโรคตาแห้งดังกล่าว แต่ในทางคลินิกยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะสรุปว่าโอเมกา-3 และกรดไขมันจำเป็นชนิดอื่นๆ มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคตาแห้ง¹⁸

2.6 ซีรัมของตนเอง (Autologous serum)

การนำซีรัมของตัวเองผู้ป่วยเองมาใช้รักษาโรคตาแห้งตั้งอยู่บนข้อเท็จจริงว่าซีรัมมีคุณสมบัติเชิงกล (mechanical properties) และคุณสมบัติทางชีวเคมีใกล้เคียงกับน้ำตาธรรมชาติ¹⁸ อีกทั้งยังมีองค์ประกอบตามธรรมชาติหลายชนิดที่มีฤทธิ์ปกป้องผิวดวงตา และรักษาการบาดเจ็บจากกระบวนการอักเสบที่ผิวดวงตา ตัวอย่างขององค์ประกอบเหล่านี้คือ โปรตีนสารอาหาร สารที่เป็นปัจจัยในการเจริญเติบโตของเซลล์ (growth factor)⁵ วิตามินเอ²⁸

และสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของไซโตไคน์ที่เหนียวน้ำให้เกิดกระบวนการอักเสบซึ่งพบตามธรรมชาติในน้ำตา²⁶ จากการศึกษาทางคลินิกพบว่า ยาหยอดตาที่เตรียมจากซีรัมของตัวเองผู้ป่วยเองสามารถลดการอักเสบที่ผิวดวงตาของผู้ป่วยโรคตาแห้งได้อย่างมีประสิทธิภาพ^{26,28} และสามารถรักษาผู้ป่วยโรคตาแห้งอย่างรุนแรงที่ใช้ยาชนิดอื่นแล้วไม่ได้ผล⁵ อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกประเมินประสิทธิภาพในการรักษาและความปลอดภัยของการใช้ซีรัมของผู้ป่วยในการรักษาโรคตาแห้งในระยะยาว²⁸

3. ยากระตุ้นการหลั่งน้ำตา (Secretagogues)

การกระตุ้นการหลั่งน้ำตาเป็นเป้าหมายหนึ่งในการรักษาโรคตาแห้งที่ได้รับความสนใจมานาน แต่การนำยากลุ่มนี้มาใช้รักษาโรคตาแห้งในทางคลินิกมีข้อจำกัดด้านผลไม่พึงประสงค์⁵ ยากระตุ้นการหลั่งน้ำตาที่มีการทดลองใช้ทางคลินิกคือ ไพโลคาร์ปิน (pilocarpine) และซีวิมิลีน (cevimeline) ในรูปยารับประทาน ยาสองชนิดนี้กระตุ้นการหลั่งน้ำตาโดยกระตุ้นตัวรับโคลิเนอร์จิก (cholinergic receptor) ที่ต่อมน้ำตา ถึงแม้ไพโลคาร์ปินและซีวิมิลีนรักษาอาการของผู้ป่วยโรคตาแห้งได้อย่างมีนัยสำคัญในทางคลินิก แต่ยาทั้งสองชนิดมีข้อเสียคือทำให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ที่เป็นผลสืบเนื่องจากการกระตุ้นตัวรับโคลิเนอร์จิกที่อวัยวะอื่นๆ ของร่างกาย ผลไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดคือ เหงื่อออก^{18,28} ผลไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่มักพบคือ ท้องเดิน คลื่นไส้ น้ำมูกไหล และน้ำลายมากผิดปกติ¹⁸

เนื่องจากยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นตัวรับโคลิเนอร์จิกในรูปปรับประทานทำให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ดังกล่าว เมื่อเร็ว ๆ นี้จึงมีการพัฒนาการกระตุ้นการหลั่งน้ำตาชนิดใหม่ในรูปยาหยอดตาเพื่อลดผลไม่พึงประสงค์ที่ระบบอื่นๆ ของร่างกาย ตัวอย่างยาชนิดใหม่ที่กำลังพัฒนาคือ ไดควาโฟซอล (diquafosol) ยาชนิดนี้ออกฤทธิ์โดยการจับกับตัวรับพิวรีเนอร์จิก (purinergic receptor) ชนิด P2Y2 บริเวณผิวดวงตา จากการศึกษาในสัตว์ทดลองและในคนพบว่า การกระตุ้นตัวรับพิวรีเนอร์จิกชนิด P2Y2 มีผลทำให้ต่อมน้ำตาหลั่งน้ำตามากขึ้น และทำให้เซลล์กอบเบลตผลิตมิวซินมากขึ้น รวมทั้งมีผลเปลี่ยนแปลงไขมันที่ผลิตจากต่อมไมโบเมียน ดังนั้นไดควาโฟซอลจึงมีผลต่อองค์ประกอบทุกชั้นของฟิล์มน้ำตา²⁶ จากการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 2 และ 3 ที่ประเทศญี่ปุ่นพบว่า ไดควาโฟซอลมีประสิทธิภาพและปลอดภัยในการรักษาผู้ป่วยโรคตาแห้ง⁵ และประเทศญี่ปุ่นได้ยอมรับให้ใช้ยาหยอดตาไดควาโฟซอลในความเข้มข้น 3% รักษาโรคตาแห้งตั้งแต่ปี พ.ศ. 2553²⁴ อย่างไรก็ตาม สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกายังไม่รับรองให้ใช้ไดควาโฟซอลรักษาโรคตาแห้งในปัจจุบัน⁵

4. ยาสร้างเมือกปกป้อง (Mucoprotective agents)

ยาสร้างเมือกปกป้องเป็นยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นให้มีการสร้างเมือกเคลือบเนื้อเยื่อเพื่อปกป้องไม่ให้เนื้อเยื่อได้รับอันตรายจากสิ่งแวดล้อม ตัวอย่างของยาสร้างเมือกปกป้องที่นำมาใช้รักษาโรคตาแห้งคือ เรบามิไพด์ (rebamipide) ซึ่งเป็น

ยารักษาโรคแผลในกระเพาะอาหาร เรบามิไพด์ออกฤทธิ์รักษาแผลในกระเพาะอาหารโดยเหนี่ยวนำให้มีการสร้างพรอสตาแกลนดินอี 2 (prostaglandin E2) ซึ่งเป็นสารภายในร่างกายที่มีฤทธิ์กระตุ้นให้เซลล์เมือก (mucous cell) ที่ผิวกระเพาะอาหารผลิตเมือกออกมาเคลือบกระเพาะอาหาร²⁴ สาเหตุที่มีการนำเรบามิไพด์มาใช้รักษาโรคตาแห้งเป็นเพราะมีรายงานการศึกษาในห้องปฏิบัติการว่า เรบามิไพด์สามารถกระตุ้นให้เซลล์กอบเบลตหลั่งมิวซิน³⁴ และกระตุ้นให้เซลล์บุผิวกระจกตาหลั่งไกลโคโปรตีนที่มีคุณสมบัติคล้ายมิวซิน (mucin-like glycoprotein) ออกมาเคลือบปกป้องผิวดวงตา³⁵ ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัดของการกระตุ้นการสร้างมิวซินและไกลโคโปรตีนที่มีคุณสมบัติคล้ายมิวซินของเรบามิไพด์ แต่สันนิษฐานว่าเรบามิไพด์ออกฤทธิ์ดังกล่าวโดยการเหนี่ยวนำให้มีการสร้างพรอสตาแกลนดินอี 2 คล้ายกลไกในการกระตุ้นการสร้างเมือกที่กระเพาะอาหาร³⁵ จากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 พบว่าเรบามิไพด์ในรูปยาหยอดตามีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคตาแห้งโดยไม่ก่อให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ผลไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดคือ มีรสผิดปกติในปาก (dysgeusia) ระคายเคืองตา เยื่อจมูกและลำคออักเสบ (nasopharyngitis)³⁶ ขณะนี้เรบามิไพด์กำลังอยู่ในระยะที่ 3 ของการศึกษาทางคลินิก

เป้าหมายใหม่ในการพัฒนารักษาโรคตาแห้ง

เป้าหมายในการรักษาโรคตาแห้งในปัจจุบันเปลี่ยนไปจากเดิมตามการค้นพบ

ข้อเท็จจริงหรือทฤษฎีใหม่ ถึงแม้ในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมาจะมียาใหม่เข้าสู่ท้องตลาดหลายชนิด และมียาที่กำลังพัฒนาหลายชนิดผ่านการศึกษาระยะก่อนทดลองในมนุษย์ (pre-clinical study) เข้าสู่การศึกษาทางคลินิก ระยะต่าง ๆ แต่การค้นหเป้าหมายใหม่ในการพัฒนารักษาโรคตาแห้งยังคงดำเนินต่อไป ตัวอย่างเป้าหมายใหม่ในการพัฒนารักษาโรคตาแห้งที่กำลังได้รับความสนใจ คือ การชะลอวัย (antiaging approach) การควบคุมการสังเคราะห์เอควาพอรินส์ (aquaporins) และการลดปริมาณดีเอ็นเอนอกเซลล์ (extracellular DNA [eDNA])

1. การชะลอวัย (Antiaging approach)

การสูงอายุ (aging) เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญประการหนึ่งของการเกิดโรคตาแห้ง ถึงแม้ปัจจุบันจะมียาใหม่หลายชนิดที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคตาแห้งที่ต้นเหตุ แต่ไม่มียาชนิดใดสามารถฟื้นฟูการทำงานของหน่วยการทำงานของน้ำตาที่เสื่อมลงตามวัยให้กลับไปทำงานตามปกติได้ ในอดีตเชื่อกันว่าการสูงอายุเป็นกระบวนการที่ไม่สามารถชะลอได้ แต่ในปัจจุบันมีทฤษฎีที่ได้รับการยอมรับว่า การสูงอายุสามารถชะลอได้โดยการควบคุมแคลอรีในอาหารที่รับประทาน (calorie restriction [CR]) หรือควบคุมปริมาณอนุมูลอิสระออกซิเจน (reactive oxygen species [ROS]) ในร่างกาย จากการศึกษาในเบื้องต้นพบว่า หนูขาวแก่ที่ได้รับอาหารที่มีแคลอรีลดลงร้อยละ 70 มีปริมาณน้ำตา มากกว่าหนูขาวแก่ที่ได้รับอาหารปกติอย่างมีนัยสำคัญ แสดงว่าการควบคุมแคลอรีในอาหารสามารถฟื้นฟูการทำงานของต่อม

น้ำตาที่เสื่อมลงตามวัยได้ระดับหนึ่ง³⁷ ในทำนองเดียวกัน การศึกษาในหนูถีบจักรแก้วพบว่าแลคโตเฟอริน (lactoferrin) ซึ่งเป็นไกลโคโปรตีนที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ (antioxidation) ที่พบในซีรัมและสารคัดหลั่งต่าง ๆ ของร่างกาย สามารถลดภาวะเครียดจากออกซิเดชัน (oxidative stress) ที่เกิดจากอนุมูลอิสระในต่อมน้ำตาและป้องกันไม่ให้ต่อมน้ำตาทำงานเสื่อมลงตามวัย³⁸ นอกจากนี้ ยังมีรายงานการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มอาการໄໝໄໝໄໝที่มีอาการตาแห้งว่า แลคโตเฟอรินในรูปรับประทานสามารถช่วยให้ฟิล์มน้ำตามีความคงตัวมากขึ้น และช่วยฟื้นฟูสภาพของเซลล์บุผิวตาให้เป็นปกติ³⁹ ด้วยเหตุนี้ การชะลอวัยจึงเป็นเป้าหมายที่มีศักยภาพสูงในการพัฒนารักษาโรคตาแห้ง

2. เอควาพอริน (Aquaporins)

เอควาพอรินคือโปรตีนที่เป็นองค์ประกอบของช่องน้ำ (water channel) บนเยื่อหุ้มเซลล์ ช่องน้ำมีหน้าที่ช่วยให้น้ำสามารถเคลื่อนผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ได้อย่างรวดเร็ว โดยความแตกต่างของแรงดันออสโมซิส (osmosis) ระหว่างในเซลล์กับนอกเซลล์เป็นตัวกำหนดทิศทางการไหลของน้ำว่าจะไหลเข้าหรือออกจากเซลล์ การหลั่งน้ำตาจากต่อมน้ำตาเป็นกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการไหลของน้ำออกจากเซลล์ ดังนั้นจึงมีสมมติฐานว่าเอควาพอรินน่าจะมีบทบาทสำคัญในกระบวนการผลิตน้ำตาและกระบวนการทางพยาธิวิทยาของโรคตาแห้ง จากการศึกษาในกระต่ายที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดพยาธิสภาพที่ผิวดวงตาและต่อมน้ำตาลคล้ายกับผู้ป่วยกลุ่มอาการໄໝໄໝໄໝพบว่า

เดิมคือน้ำตาเทียม ซึ่งรักษาได้แต่เพียงอาการโดยไม่มีผลการรักษาที่ต้นเหตุ ยารักษาโรคตาแห้งตามแนวคิดใหม่คือยาต้านการอักเสบ ซึ่งสามารถรักษาทั้งอาการและต้นเหตุของโรค ยาต้านการอักเสบที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษาโรคตาแห้งคือ ไซโคลสปอรินในรูปยาหยอดตา นอกจากน้ำตาเทียมและยาต้านการอักเสบแล้ว ยังมีการนำยากระตุ้นการหลั่งน้ำตาและยาสร้างเมือกปกป้องมาใช้รักษาโรคตาแห้ง ในอนาคตคาดว่าจะมียาใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาโรคตาแห้งออกสู่ท้องตลาดอีกหลายชนิด เพราะปัจจุบันมีการค้นพบเป้าหมายใหม่ที่มีศักยภาพในการพัฒนายารักษาโรคตาแห้งหลายเป้าหมาย เช่น การชะลอวัย เอควาพอริน และดีเอ็นเอนอกเซลล์

เอกสารอ้างอิง

1. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye workshop, *Ocul Surf.* 2007;5:75-92.
2. Tavares F de P, Fernandes RS, Bernardes TF, Bonfioli AA, Soares EJC. Dry eye disease. *Semin Ophthalmol.* 2010;25(3):84-93.
3. Lemp MA. Advances in understanding and managing dry eye disease. *Am J Ophthalmol.* 2008;146:350-6.
4. Perry HD, Donnenfeld ED. Dry eye diagnosis and management in 2004. *Curr Opin Ophthalmol.* 2004;15:299-304.
5. Foulks GN. Pharmacological management of dry eye in the elderly patient. *Drugs Aging* 2008;25:105-18.
6. Rashid S, Jin Y, Ecoiffier T, Barabino S, Schaumberg DA, Dana MR. Topical omega-3 and omega-6 fatty acids for treatment of dry eye. *Arch Ophthalmol.* 2008;126:219-25.
7. Rand AL, Asbell PA. Nutritional supplements for dry eye syndrome. *Curr Opin Ophthalmol.* 2011;22:279-82.
8. Tuft S, Lakhani S. Medical management of dry eye disease. *Dev Ophthalmol* 2008;41:54-74.
9. Tasman W, Jaeger EA. Duane's Foundation of clinical ophthalmology. Vol. 2c [CD-ROM], Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
10. McCulley JP, Shine WE. The lipid layer: the outer surface of the ocular surface tear film. *Biosci Rep.* 2001;21:407-18.
11. Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five-year review. *Cornea* 2000;19:644-9.
12. Calonge M, Enríquez-de-Salamanca A, Diebold Y, Gonzalez-Garcia MJ, Reinoso R, Herreras JM, et al. Dry

- eye disease as an inflammatory disorder. *Ocul Immunol Inflamm.* 2010;18:244-53.
13. Stern ME, Gao J, Siemasko KF, Beuerman RW, Pflugfelder SC. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Exp Eye Res.* 2004;78:409-16.
 14. Baudouin C. The pathology of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45 Suppl 2:S211-20.
 15. McCabe E, Narayanan S. Advancements in anti-inflammatory therapy for dry eye syndrome. *Optometry* 2009;80:555-66.
 16. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, Benitez del Castillo JM, Geffen D, Tauber J, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2011;151:792-8.
 17. Paiva CS, Pflugfelder SC. Rationale for anti-inflammatory therapy in dry eye syndrome. *Arq Bras Oftalmol.* 2008;71 Suppl 6: S89-95.
 18. Lemp MA. Management of dry eye disease. *Am J Manag Care* 2008;14 Suppl 3:S88-101.
 19. Borish LC, Steinke JW. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111 Suppl 2:S460-75.
 20. Barabino S, Chen Y, Chauhan S, Dana R. Ocular surface immunity: homeostatic mechanisms and their disruption in dry eye disease. *Prog Retin Eye Res.* 2012;31:271-85.
 21. Stevenson W, Chauhan SK, Dana R. Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder. *Arch Ophthalmol.* 2012;130:90-100.
 22. Barabino S, Dana MR. Dry eye syndromes. *Chem Immunol Allergy.* 2007;92:176-84.
 23. Yao W, Davidson RS, Durairaj VD, Gelston CD. Dry eye syndrome: an update in office management. *Am J Med.* 2011;124:1016-8.
 24. Skaliky SE, Petsoglou C, Gurbaxani A, Fraser CL, McCluskey P. New agents for treating dry eye syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13:322-8.
 25. Gulati A, Dana R. Kerato conjunctivitis sicca: Clinical aspects. In: Foster CS, Azar DT, Dohlman CH editors. *Smolin and Thoft's The cornea: Scientific foundations and clinical practice.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.603-28.
 26. Gicquel JJ, Bremond-Gignac D. Emerging treatments for dry eye: Some like it hot, while others may prefer a good stimulation. *Br J Ophthalmol.* 2013;97:539-40.

27. Javadi MA, Feizi S. Dry eye syndrome. *J Ophthalmic Vis Res.* 2011;6:192-8.
28. Dogru M, Tsubota K. Pharmacotherapy of dry eye. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12:325-34.
29. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol.* 2006;148:245-54.
30. Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2008;11:81s -110s.
31. Aragona P, Stilo A, Ferreri F, Mabrizi M. Effects of the topical treatment with NSAIDs on corneal sensitivity and ocular surface of Sjögren's syndrome patients. *Eye (Lond)* 2005;19:535-9.
32. Flach AJ. Corneal melts associated with topically applied nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2001;99:205-10.
33. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr.* 2000;71 Suppl 1:S343-8.
34. Ríos JD, Shatos MA, Urashima H, Dartt DA. Effect of OPC-12759 on EGF receptor activation, p44/p42 MAPK activity, and secretion in conjunctival goblet cells. *Exp Eye Res.* 2008;86:929-36.
35. Takeji Y, Urashima H, Aoki A, Shinohara H. Rebamipide increases the mucin-like glycoprotein production in corneal epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012;28: 259-63.
36. Kinoshita S, Awamura S, Oshiden K, Nakamichi N, Suzuki H, Yokoi N. Rebamipide (OPC-12759) in the treatment of dry eye: a randomized, double-masked, multicenter, placebo-controlled phase II study. *Ophthalmology* 2012;119:2471-8.
37. Tsubota K, Kawashima M, Inaba T, Dogru M, Matsumoto Y, Ishida R, et al. The antiaging approach for the treatment of dry eye. *Cornea* 2012;31 Suppl 1:S3-8.
38. Kawashima M, Kawakita T, Inaba T, Okada N, Ito M, Shimmura S, et al. Dietary lactoferrin alleviates age-related lacrimal gland dysfunction in mice. *PLoS One* 2012;7:e33148.
39. Dogru M, Matsumoto Y, Yamamoto Y, Goto E, Saiki M, Shimazaki J, et al. Lactoferrin in Sjögren's syndrome. *Ophthalmology.* 2007; 114:2366-7.
40. Ding C, Nandoskar P, Lu M, Thomas P, Trousdale MD, Wang Y. Changes of aquaporins in the lacrimal glands of a rabbit model of

- Sjögren's syndrome. *Curr Eye Res.* 2011;36:571-8.
41. O'Driscoll L, Extracellular nucleic acids and their potential as diagnostic, prognostic and predictive biomarkers. *Anticancer Res.* 2007;27(3A):1257-65.
42. Sonawane S, Khanolkar V, Namavari A, Chaudhary S, Gandhi S, Tibrewal S, et al. Ocular surface extracellular DNA and nuclease activity imbalance: a new paradigm for inflammation in dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53: 8253-63.