

Új, innovatív terápiás lehetőség a szemfelszín homeosztázisának helyreállításában

TÓTH-MOLNÁR EDIT DR.

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Szeged (igazgató: Prof. Dr. Tóth-Molnár Edit tanszékvezető egyetemi tanár)

A száraz szem betegség a szemfelszíni kórképek egyik leggyakoribb formája, multifaktoriális patomechanizmussal, amelyben a könnyfilm instabilitása, hiperozmolaritása, a gyulladás és az oxidatív stressz kulcsszerepet játszik. A modern életmód, a környezeti tényezők és a hormonális változások együttesen növelik a jelentős életminőség romlást okozó betegség előfordulását. A korszerű terápia célja nem csupán a szemfelszín hidratálása, hanem a könnyfilm homeosztázisának helyreállítása. Ezen kihívás innovatív megközelítése a riboflavinnal konjugált hialuronsav (Ribohyal®) és az E-vitamin-TPGS (D- α -tokoferil-polietilén-glikol-szukcinát) kombinációja, amely szinergikusan hat a száraz szem kórélettani tényezőire. A Ribohyal® kémiai stabilitása révén hosszan tartó hidratálást biztosít, míg a riboflavin lokális antioxidáns és fotoprotektív védelmet nyújt. Az E-vitamin-TPGS amfifil szerkezete lehetővé teszi a lipidréteg stabilizálását, csökkenti a párolgást és védi a hámsejteket az oxidatív károsodástól. A két komponens szinergiája révén a TPGS micellák elősegítik a Ribohyal® mélyebb bejutását a mucin rétegbe, így „mélységi hidratálást” és hosszan tartó komfortérzetet biztosítanak. A hipoozmoláris, tartósítószert mentes formuláció mérsékli az epiteliális stresszt, csökkenti az apoptózist és a gyulladásos reakciókat, ezért jól tolerálható krónikus használat mellett is. Klinikai vizsgálatok igazolják, hogy a Ribohyal® tartalmú szemcsepp gyorsan és tartósan javítja a könnyfilm stabilitását és a beteg szubjektív tüneteit, már néhány órán belül érezhető javulást eredményezve. A Ribohyal®–E-vitamin-TPGS komplex így hármas védelmet nyújt: hidratál, antioxidánsként véd és stabilizálja a lipidréteget, új generációs, bioaktív terápiás megoldást kínálva a száraz szem kezelésében.

A new, innovative therapeutic option for restoring ocular surface homeostasis

Dry eye disease is one of the most common ocular surface disorders of modern times, with a complex multifactorial pathophysiology involving tear film instability, hyperosmolarity, inflammation, and oxidative stress. The combination of environmental, hormonal, and lifestyle-related risk factors increases its prevalence, causing significant discomfort and visual disturbance. Contemporary therapy aims not only to restore ocular surface hydration but to re-establish the homeostasis of the tear film. The artificial tear formulation combining riboflavin-conjugated hyaluronic acid (Ribohyal®) and vitamin E TPGS (D- α -tocopheryl polyethylene glycol succinate) represents an innovative, synergistic approach to address the key pathological mechanisms of dry eye disease. Ribohyal® offers prolonged hydration and epithelial adhesion due to its enzymatically stable structure, while riboflavin provides local antioxidative and photoprotective effects. Vitamin E TPGS, an amphiphilic antioxidant complex, stabilizes the lipid layer, reduces evaporation, and mitigates oxidative damage. The two components act synergistically: TPGS micelles facilitate the homogeneous dispersion and penetration of Ribohyal into the mucin layer, providing “deep hydration” and sustained tear film stabilization. The hypo-osmolar, preservative-free composition minimizes epithelial toxicity and osmotic stress, enhancing patient comfort and suitability for chronic use. Clinical data from a randomized, double-blind study demonstrate that Ribohyal-containing formulations significantly improve tear film stability, osmolarity, and patient-reported symptoms, with rapid relief observed even within a few hours of instillation. The synergistic complex thus delivers triple protection – hydration, antioxidation, and lipid stabilization – targeting the principal pathogenic factors of dry eye disease. As a result, the Ribohyal® – vitamin E TPGS system represents a new generation of bio-compatible ocular surface therapy, providing long-lasting relief and improved epithelial integrity.

KULCSSZAVAK riboflavin, hialuronsav, E-vitamin, TPGS

KEYWORDS riboflavin, hyaluronic acid, vitamin E, TPGS

Kézirat beérkezése: 2025. 11. 17. Közlésre elfogadva: 2025. 11. 27.

Bevezetés

A száraz szem betegség napjaink egyik leggyakoribb szemészeti kórképe. A modern életmód, a digitális kijelzők túlzott használata, a légkondicionált környezet, a kontaktlencse viselés, illetve számos szisztémás gyógyszer és endokrin tényező (pl. menopauza) mind hozzájárulnak a tünetegyüttes gyakoriságának növekedéséhez (1). Epidemiológiai adatok alapján a száraz szem prevalenciája világszerte 15-40% közötti. A tünetek – égő érzés, idegentestérzés, szemfáradékonyság, homályos látás, könnyezés – gyakran aránytalanul nagy életminőség romlást okoznak. A könnyfilm minőségének vagy mennyiségének megváltozása a könny anyagcsere egyensúlyának megbomlását hozza létre, amely folyamat száraz szem kialakulásához vezethet (2, 3). A betegség patomechanizmusa komplex. A könnyfilm hiperozmolaritáshoz, instabillá válásához vezető reakciósor számos, egymástól eltérő etiológiájú kóroki tényező iniciálhatja, amelyek részben a csökkent folyadéktermelés (folyadékdeficiens száraz szem), részben a könnyfilm fokozott párolgása (evaporatív száraz szem) révén vezethetnek a szemfelszín károsodásához. Az esetek többségében a két mechanizmus nem izoláltan, hanem együttesen, de különböző arányban, jelentős átfedésekkel van jelen (vegyes forma) (4). A könnyfilm mennyiségi és minőségi zavarai tehát a szemfelszín gyulladásával, az epitelsejtek károsodásával és idegi szabályozási eltérésekkel társulnak. A következők a könnyfilm növekvő instabilitása és fokozódó hiperozmolaritása, amely tovább károsítja a szemfelszíni hámsejteket, circulus viciosus alakítva ki.

A kezelés fő célja a könnyfilm homeosztázisának helyreállítása. A különféle terápiás irányok – hidratálás, lipidpótlás, regeneráció, gyulladáscsökkentés, immunmoduláció – közül a műkönyvek alkalmazása, a szemcsepp formájában történő mesterséges szemfelszín nedvesítés, folyadékpótlás továbbra

is az elsővonalbeli kezelési mód. A műkönyvek természetesen nem alkalmasak a betegség patofiziológiás eltéréseinek kezelésére, azonban jól enyhíthetik a szubjektív tüneteket és – a könny ozmolaritását csökkentő, könnyfilmet vastagító, a deszikkáló szöveti stresszt redukáló protektív hatásuk révén – javítják a szemfelszíni epitélium állapotát (5). Ugyanakkor a mai klinikai elvárások már messze túlmutatnak a pusztán „nedvesítő” hatáson: az ideális műkönyvnek komplex biológiai támogatást kell nyújtania a szemfelszín minden rétegének (6). A preocularis könnyfilm rendkívül komplex testfolyadék, így pótlása nagy elvárásokat támaszt a korszerű műkönyv készítményekkel szemben. Az optimális eredmény eléréséhez tartós hatásra, a könnyfilm mindhárom rétegének a pótlására szükség van. Alapvető elvárás a tartósítószer mentesség, hiszen a tartósítószeres krónikus expozíció során – különböző mértékben ugyan – de hámtoxikus hatással rendelkeznek (7). Terápiás előnyt jelent, ha a műkönyv-készítmény antioxidáns hatású komponenst is tartalmaz, csökkentve ezáltal a szemfelszíni oxidatív stresszhatást és növelve a hámsejtek védelmét.

Bár a könnyfilm-pótló szemcsepp készítmények széles választéka áll rendelkezésre, az optimális és tartós szemfelszín védelem továbbra is terápiás kihívás.

Ezen elvárásoknak megfelelően született meg egy olyan új formuláció, amely riboflavinnal konjugált hialuronsavat, valamint E-vitamin és D- α -tokoferil-polietilén-glikol-szukcinát (TPGS) kombinációját tartalmazza, hipoozmoláris és tartósító szer- mentes összetételben.

Ribohyal®: riboflavinnal konjugált hialuronsav

A Ribohyal® kémiaiilag módosított hialuronsav, amely ellenállóbb az enzimatis lebonatással szemben, így hosszabb ideig fejt ki hidratáló hatását. A klasszikus, lineáris hi-

aluronsav a könnymátrix hialuronidázai miatt gyorsan depolimerizálódik, így retenciója korlátozott. A riboflavin-hialuronsav kovalens kötések nemcsak a molekula stabilitását növelik, hanem fokozzák a tapadást a szaruhártya epitéliumához. Ez a szerkezeti innováció javítja a hidratáló és viszkoelasztikus tulajdonságokat, a polimer nem veszíti el vízmegkötő képességét hosszan tartó expozíció során sem, miközben lehetővé válik a riboflavin lokális antioxidáns és fotoprotektív hatásának érvényesülése is (8). Reológiai szempontból a hialuronsav-riboflavin komplex pszeudoplasztikus anyag, ami azt jelenti, hogy a pislogáskor fellépő nyíróerő hatására a polimer rendszer viszkozitása csökken (így nem homályosítja a látást), nyugalmi helyzetben viszont visszanyeri viszkozus karakterét, ami stabil bevonatot biztosít. A Ribohyal®-mucin adhézió elősegíti a gélréteg hidratálását, és csökkenti az adagolási gyakoriságot.

Az oxidatív stressz a száraz szem patomechanizmusának egyik kulcs-tényezője; a Ribohyal® így kettős hatásmechanizmussal csökkenti a gyulladást és elősegíti az epitélium regenerációját.

E-vitamin-TPGS komplex: antioxidáns és lipidréteg-stabilizáló komponens

Az E-vitamin-TPGS egy amfifil komplex, amely a lipidoldékony E-vitamin antioxidáns tulajdonságait ötvözi a polietilén-glikol vízoldékonyaságával. Ez a kettős karakter teszi lehetővé a micellás szerkezet kialakítását, amely a könnyfilm lipidrétegében stabilizáló és védő szerepet tölt be (8). A komplex kettős hatásmechanizmussal járul hozzá a preocularis könnyfilm homeosztázisának helyreállításához. Antioxidáns védő hatása révén a komplex semlegesíti a reaktív oxigén szabad gyököket, csökkenti a lipidperoxidációt, és ezzel védi a sejtmembránokat az

oxidatív stressz okozta károsodástól. A lipidréteg stabilizálásának alapja, hogy a micellák hidrofób részei beépülnek a lipidrétegbe, ezáltal csökkentik a könnyfilm párolgási sebességét. A TPGS emellett vivőanyagként is funkcionál: micellás környezetben javítja más összetevők diszperzióját/penetrációját. Ocularis rendszerekben biokompatibilis, krónikus alkalmazás mellett is jól tolerálható.

Ribohyal®-E-vitamin-TPGS szinergizmus

A Ribohyal® és az E-vitamin-TPGS nem pusztán additív módon, hanem szinergiában hat. A TPGS micellái stabilan diszpergálják a Ribohyal®-t, hidrofób-hidrofil „hidat” képezve a lipid- és vizes fázis között; ez megkönnyíti a Ribohyal® eljutását a mucin rétegig, ahol a tapadás és hidratálás létrejön. A TPGS ugyanakkor megerősíti a lipidfilmet és antioxidánsként védi a membránokat. A hármas hatás (lipidstabilizálás + hidratálás + antioxidáns védelem) közvetlenül célozza a száraz szem betegség fő patofiziológiai eltéréseit, az evaporációt, a hiperozmolaritást és az oxidatív stressz indukálta gyulladást.

A Ribohyal® és az E-vitamin-TPGS kombinációja tehát nem pusztán két hatóanyag együttese, hanem komplex, egymás hatását kölcsönösen erősítő rendszer.

1. Micellás támogatás

A TPGS micellák „vehikulumként” viselkednek, elősegítve a Ribohyal® stabil diszpergálását a vizes közegben. Az amfifil szerkezet révén a hialuronsav mélyebbre, a mucin réteg felé penetrál.

2. „Mélységi” hidratálás

A Ribohyal® komplex eljut a mucin rétegig, fokozva a gélréteg hidratáltságát és tapadási képességét. Ez javítja a könnyfilm stabilitását és csökkenti az elpárolgási fókuszpontok kialakulását.

3. Antioxidáns és gyulladáscsökkentő hatás

A TPGS antioxidáns aktivitása csökkenti a reaktív oxigén szabad gyökök szintjét, míg a Ribohyal® a hidratáltságot fenntartva mérsékli az epiteliális stresszreakciókat.

4. Reológiai egyensúly

A kombináció viszkoelasztikus tulajdonságai közelítik a fiziológias könnyfilm reológiai viselkedését, ezáltal természetes érzetet biztosít a pislogás során.

A két komponens tehát szinergikusan támogatja a könnyfilm mindhárom rétegét: a TPGS stabilizálja a lipidréteget, a Ribohyal® hidratálja a vizes és mucin réteget, a kettő együtt hosszabb ideig fenntartja a könnyfilm stabilitását.

A hipoozmoláris, tartósítószermentes formuláció előnyei

A könnyfilm hiperozmolárisává válna a száraz szem betegség kialakulásának egyik központi patofiziológiai tényezője (4). A hipoozmoláris műkönny célzottan csökkenti az epiteliális sejtek ozmotikus stressz-

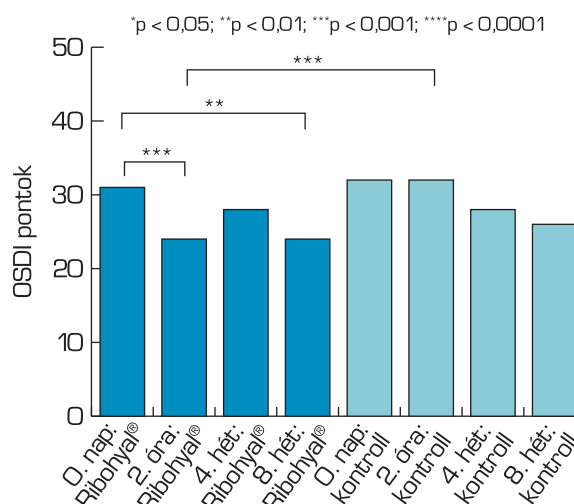
szét, ezáltal mérsékli az apoptózist és a gyulladásos mediátorok termelését. A hipoozmoláris közeg elősegíti a sejtek ioneqyensúlyának helyreállítását, javítja a sejthidratációt és fokozza a komfortérzetet.

Krónikusan használt szemcseppek – különösen a műkönyyek – esetében alapvető elvárás a tartósítószermentesség (9). A hagyományos tartósítószeres, mint a benzalkónium-klorid, kumulatív módon epiteliális károsodást, sejtdestrúktúciót és gyulladást okozhatnak.

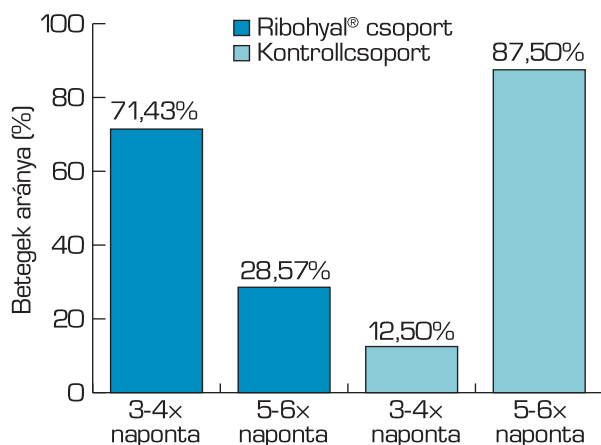
Klinikai vizsgálati eredmények

Prospektív, kettős vak, randomizált vizsgálat során értékelték a riboflavinhoz kovalensen kötött, módosított nátrium-hialuronát (Ribohyal®) és a hagyományos 0,1%-os hialuronsav hatását közepsúlyos-súlyos száraz szem betegségben szenvedő páciensek esetén (8). A 16 beteg 32 szemének bevonásával végzett, 8 hetes utánkövetéses vizsgálatban mindkét készítmény szignifikánsan javította a könnyfilm stabilitásának objektív paramétereit és a szemfelszín állapotát (ozmolaritás, noninvazív könnyfilm felszakadá-

1. ábra: Az OSDI pontszám változása Ribohyal®-t és 0,1%-os hialuronsavat csepegtető betegek esetében. A Ribohyal® csoportban már 2 órával a becseppentést követően szignifikánsan javult a betegek komfortérzete, amely pozitív hatás a vizsgálati periódus végéig kimutatható volt (8)



2. ábra: A komfortérzet kialakulásához szükséges csepegtetésszám Ribohyal[®] és 0,1%-os hialuronsavat használó betegek esetében. Ribohyal[®]-t használó betegcsoportban a kontrollcsoportéhoz viszonyítva szignifikánsan kevesebb csepegtetésre volt szükség a pozitív szubjektív hatás eléréséhez (8). $p < 0,01$



si idő, szemfelszín festődés, Schirmer teszt). A Ribohyal[®] csoportban gyorsabb tüneti javulás volt megfigyelhető, az OSDI pontszám már 2 órán belül szignifikánsan csökkent ($p=0,0003$) (1. ábra), a 8. hétre az OSDI pontszám javulása nem mutatott szignifikáns eltérést a két csoport között. A Ribohyal[®]-t használó betegek esetében a fotofóbia mértéke tartósan mérséklődött és szignifikánsan alacsonyabb volt a 8 hetes vizsgálati periódus alatt ($p < 0,0001$), mint a kontrollcso-

portban. A Ribohyal[®] csoportban a betegek kevesebb napi adagolást igényeltek, tehát kevesebb csepegtetésszám mellett volt elérhető a szubjektív javulás, mint a kontrollcsoportban ($p < 0,01$) (2. ábra). A riboflavin és a hialuronsav kovalens kötése fokozott védelmet biztosíthat az oxidatív és UV-indukálta stresszel szemben, így a Ribohyal[®] biztonságos és hatékony alternatívát jelenthet a száraz szem betegség kezelésében, különösen UV-expozíciónak kitett páciensek esetében.

Következtetések

A száraz szem korszerű kezelése rendszerszintű megközelítést igényel: A szemfelszíni homeosztázis javítása, helyreállítása csak úgy lehetséges, ha a lubrikálás során a könnyfilm mindhárom rétege szuportálódik (7). Ebben a kontextusban a Ribohyal[®] + E-vitamin + TPGS kombináció egyidejűleg célozza a mucin- és vizes réteg hidratálását, a lipidrétteg stabilizálását és az oxidatív stressz mérséklését. A hipoozmoláris, tartósítószermentes formuláció jól tolerálható krónikus használat esetén is. A Ribohyal[®] + E-vitamin + TPGS komplex egy bioaktív szemfelszín terápiás rendszer, amely a szem-szárazság patofiziológiai tényezőinek több pontjára hat. Antioxidáns tulajdonságai révén mérsékli a sejtkárosodást, míg a hialuronsav komponens a hidratálást és mechanikai védelmet biztosítja. Különösen ajánlható olyan betegek számára, akiknél a klasszikus lubrikánsokkal elérhető javulás nem tartós vagy oxidatív stresszel összefüggő szemfelszíni gyulladás áll fenn.

Nyilatkozat

A közlemény a Sager Pharma Kft. felkérésére készült.

IRODALOM

1. Jones L, et al. TFOS Lifestyle: Impact of digital environment on ocular surface. *Ocul Surf* 2023; 26: 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2023.04.004>
2. Craig JP, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf* 2017; 15(3): 276–283. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.008>
3. Stapleton F, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf* 2017; 15(3): 334–365. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.003>
4. Bron AJ, et al. TFOS DEWS II Pathophysiology Report. *Ocul Surf* 2017; 15(3): 438–510. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.011>
5. Aragona P, Rolando M. Towards a dynamic customised therapy for ocular surface dysfunctions. *Br J Ophthalmol* 2013; 97(8): 955–960. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-30256>
6. Betz J, Galor A. Navigating the dry eye therapeutic puzzle: a mechanism-based overview of current treatments. *Pharmaceuticals (Basel)* 2025 Jul 2; 18(7): 994. <https://doi.org/10.3390/ph18070994>
7. Jones L, et al. TFOS DEWS III. Management and therapy. *Am J Ophthalmol* 2025; 279: 289–386. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2025.05.039>
8. Caruso C, Andrea LD, Rinaldi M, Senese I, Piscopo R, Costagliola C. Modified sodium hyaluronate conjugated to riboflavin (Har 0.1%) as lubricant eyedrops in the treatment of dry eye. A prospective randomised study. *Heliyon* 2024; 10 e35527. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35527>
9. Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* 2010; 29(4): 312–334. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2010.03.001>

LEVELEZÉSI CÍM

Dr. Tóth-Molnár Edit, SZTE, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, 6720 Szeged, Korányi fasor 10–11., e-mail: tme@tmedit.hu; toth-molnaredit@med.u-szeged.hu