

(18)

Wpływ leczenia przeciwzapalnego na powodzenie terapii zespołu suchego oka

The influence of anti-inflammatory therapy on the treatment of Dry Eye Syndrome

Ewa Mrukwa-Kominek, Anna Rogowska-Godela, Stanisława Gierek-Ciaciura

Z Katedry i Kliniki Okulistyki Śląskiej Akademii Medycznej
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Ariadna Gierek-Łapińska

Summary:

Dry eye syndrome is a common chronic disease; agents and strategies for its effective management are still lacking. The syndrome tends to be accompanied by ocular surface inflammation; therefore, the use of anti-inflammatory agents might prove beneficial. The authors present up-to-date guidelines, strategies, and efficacy of dry eye syndrome management, including anti-inflammatory treatment.

As no diagnostic tests are now available to assess ocular surface inflammation severity, the right timing to launch an anti-inflammatory agent is difficult to determine. Patients with mild intermittent bouts of symptoms which can be alleviated with ophthalmic lubricants do not typically require anti-inflammatory therapy. The latter should be considered in those who do not respond to lubricating drops, obtain poor results on clinical tests, and show symptoms of ocular surface irritation (eg. conjunctivae redness). Anti-inflammatory treatment of dry eye syndrome may include short-term corticosteroids, cyclosporine A emulsion, oral tetracycline therapy, oral omega-3 fatty acid supplements, and autologous serum eye drops.

Anti-inflammatory treatment should be safe and effective; potential benefits should be evaluated for each individual patient.

The authors have reviewed the advantages of anti-inflammatory treatment in dry eye syndrome, presented in literature.

Słowa kluczowe:

suche oko, leczenie przeciwzapalne, cyklospryna A, kwasy tłuszczowe, androgeny, surowica własna.

Key words:

dry eye, anti-inflammatory treatment, cyclosporine A, fatty acids, androgens, autologous serum eye drops.

Zespół suchego oka jest często trudny do rozpoznania z powodu różnorodnego obrazu klinicznego. Niektórzy pacjenci prezentują silne objawy podrażnienia powierzchni oka przy minimalnych odczuciach subiektywnych, podczas gdy inni mają zaostrome objawy przy minimalnych zmianach w stabilności filmu łzowego. Niestabilność filmu łzowego rozwija się przy dysfunkcji co najmniej jednej składowej filmu łzowego. Opisuje się, że niektóre z czynników ryzyka zespołu suchego oka, jak starzenie się i obecność chorób autoimmunologicznych, sprzyjają rozwojowi procesu zapalnego gruczołu łzowego, który może dodatkowo ulec zaostrzeniu przez obniżony poziom krążących androgenów u kobiet po okresie przekwitania. Wykazano, że zespół suchego oka zawsze związany jest z procesem zapalnym na powierzchni oka (1,2,3,4,5,6). Proces zapalny powierzchni oka powinien być podejrzewany u wszystkich pacjentów z niestabilnym filmem łzowym wykazujących barwienie nabłonka rogówki i spojówki fluoresceiną i różem bengalskim.

Zmiany kompozycji filmu łzowego sprzyjają rozwojowi procesu zapalnego. Dzieje się tak na skutek kilku mechanizmów. Po pierwsze, upośledzona funkcja gruczołu łzowego prowadzi do obniżonego wydzielania naturalnych czynników przeciwzapalnych, takich jak laktoferyna. Po drugie, dochodzi do zwiększonego wydzielania cytokin zapalnych, np. interleukiny-1 (IL-1) i czynnika martwicy nowotworu α (TNF α) oraz enzymów proteolitycznych przez komórki gruczołowe spojówki oraz przez komórki zapalne naciekające te komórki. Po trzecie, dochodzi do działania późnych nieaktywnych cytokin i proteaz, które są obecne w fizjologicznym

filmie łzowym i które stanowią wczesny mechanizm obronny w procesach zapalnych i zranieniach powierzchni oka. Zwiększona osmolarność filmu łzowego, która towarzyszy dysfunkcji wydzielniczej gruczołu łzowego, jest bodźcem prozapalnym. Prowadzi do zwiększonej produkcji mediatorów pozapalnych, takich jak interleukina-1 (IL-1), interleukina-8 (IL-8), czynnik martwicy nowotworu α (TNF α) i metalloproteinazy (MMPs) przez aktywację wewnątrzkomórkowych kinaz zwanych białkami aktywowanymi przez mitogen. Zwiększenie stężenia i aktywności mediatorów zapalnych w filmie łzowym w spojówce i gruczole łzowym zapoczątkowuje kaskadę zapalną na powierzchni oka z obecnością zwiększonej ekspresji białek immunoaktywnych i białek adhezji (HLA-DR i ICAM-1) przez nabłonek spojówki.

Inną patologiczną zmianą jest zwiększenie koncentracji i działania metalloproteinaz (MMPs) w filmie łzowym. Jeden z tych enzymów, jak np. MMP-9, doprowadza do lizy różnych substratów, włączając w to komórki podstawne nabłonka rogówki i białka łączące, które warunkują ciągłość bariery rogówki (okludyna). Metalloproteinaza-9 odgrywa fizjologiczną rolę w regulowaniu złączenia nabłonka rogówki. W układowym niedoborze witaminy A dochodzi do zmniejszonego wytwarzania MMP-9 oraz zmniejszonego złuszczenia nabłonka rogówki. Natomiast wzrost aktywności MMP-9 w zespole suchego oka wiąże się ze zdeorganizowaną funkcją rogówki jako bariery (wzrost przepuszczalności fluoresceiny), zwiększonym złuszczeniem nabłonka rogówki (punktowane ubytki nabłonka) i nieregularnościami jej powierzchni.

Innym ważnym odkryciem w zespole suchego oka jest stwierdzenie zwiększonej apoptozy nabłonka spojówki i jej komórek gruczołowych. Mechanizm, który wyzwała apoptozę w zespole suchego oka, nie został zidentyfikowany. Może on wynikać ze zmniejszonej aktywności białek przeciwdziałających apoptozie, jak BCL-2 w tych komórkach, lub też z wpływem cytokin inicjujących apoptozę.

Obserwacje kliniczne dowodzą, że włączenie leczenia przeciwzapalnego redukuje objawy suchego oka (1,2,3,4,5,6).

Kortykosteroidy

Spośród wielu biologicznych funkcji kortykosteroidów należy wymienić następujące:

- hamowanie produkcji cytokin zapalnych i chemokin,
- zmniejszanie syntezy metalloproteinaz i prostaglandyn,
- zmniejszanie aktywności białek adhezyjnych (np. ICAM-1),
- stymulowanie apoptozy.

Stwierdzono, iż terapia kortykosteroidami poprawia zarówno subiektywne odczucia pacjentów, jak i stan powierzchni gałki ocznej (1,3,6,7). W retrospektywnych badaniach klinicznych u pacjentów z zespołem Sjögrena, u których zastosowano miejscowo 3-4 razy na dobę przez 2 tygodnie 1% roztwór metyloprenilozonu (bez konserwantów), uzyskano zmniejszenie bądź ustąpienie objawów (7,8). Dodatkowo wystąpiło zmniejszenie stopnia barwienia się rogówki fluoresceiną i wyeliminowano *keratitis filamentosa*. Ta terapia okazała się skuteczna u pacjentów cierpiących na ciężki zespół suchego oka, u których nie stwierdzono poprawy pomimo maksymalnych dawek leków nawilżających.

Równie dobre wyniki uzyskano w prospektywnej randomizowanej próbie klinicznej, porównującej stopień objawów podrażnienia oka i barwienia rogówki fluoresceiną w dwóch grupach pacjentów. Pierwsza grupa była leczona metyloprenilozonem (bez konserwantów) podawanym miejscowo przez dwa tygodnie po okluzji punktów łzowych. Natomiast w drugiej grupie zastosowano jedynie okluzję punktów łzowych. Po dwumiesięcznym leczeniu 80% pacjentów z grupy 1. i 33% pacjentów z grupy 2 wykazało zupełny brak objawów podrażnienia gałki ocznej. Natomiast nie stwierdzono barwienia się rogówki fluoresceiną u 80% pacjentów w grupie pierwszej i 60% w grupie 2. Powikłania posterydowe nie wystąpiły. Potwierdzono to w toku innych badań, w których wykazano, iż miejscowo stosowane kortykosteroidy prowadzą do znaczącej poprawy w przebiegu zespołu suchego oka (6). Podkreślić jednak należy, że przy długotrwałym stosowaniu kortykosteroidów występuje potencjalne ryzyko toksyczności. Mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych istnieje przy łagodnych kortykosteroidach (np. fluorometolon), które mają mniejszą aktywność wewnątrzgałkową i dają mniejsze ryzyko zwyżki ciśnienia (7).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Próbie porównania działania przeciwzapalnego kortykosteroidów i niesteroidowych leków przeciwzapalnych w celu odpowiedzi na pytanie, czy proces zapalny powierzchni oka jest pierwotny czy wtórny do zespołu suchego oka, podjęli Avunduk i Chan (1,8).

Avunduk podzielił pacjentów z zespołem suchego oka, w przebiegu z zespołem Sjögrena lub bez niego, na trzy grupy: stosujących same leki nawilżające, stosujących leki nawilżające

i niesteroidowe przeciwzapalne oraz stosujących leki nawilżające i kortykosteroidy. Porównano objawy kliniczne, wynik testu Schirmera, barwienie różem bengalskim i fluoresceiną, cytologię impresyjną przed podjęciem leczenia oraz 15 i 30 dni po leczeniu. Najlepsze efekty uzyskano w grupie pacjentów leczonych lekami nawilżającymi i kortykosteroidami, co manifestowało się znaczącym zmniejszeniem dolegliwości, zmniejszonym barwieniem się rogówki i spojówki, obniżeniem w cytologii impresyjnej liczby komórek HLA-DR pozytywnych i masywnym wzrostem komórek kubkowych.

Badania te pozwoliły wysnuć hipotezę, iż leki niesteroidowe przeciwzapalne są nieskuteczne w zespole suchego oka ze względu na to, że proces zapalny jest w tym przypadku pierwotny. Nie stwierdzono również ich wpływu na zmiany morfologiczne w cytologii impresyjnej (4).

Cyklosporyna

Cyklosporyna A (CsA) jest grzybopochodnym białkiem, które zapobiega aktywacji czynników translokacji i transkrypcji cytoplazmatycznej, wymaganych przez komórki T do produkcji cytokin zapalnych. Cyklosporyna A hamuje także apoptozę poprzez blokowanie otwarcia porów mitochondrialnych (MPTM), które odgrywają kluczową rolę w zapoczątkowaniu tego procesu.

Początkowo właściwości CsA w leczeniu zespołu suchego oka analizowano na podstawie badań, które przeprowadzono na psach z wyindukowanym zespołem suchego oka (przedkliniczny etap badań) (4). Następnie Pflugfelder (6), na zlecenie FDA, w fazie drugiej badań klinicznych (prowadzonych na ludziach) porównał 4 dawki CsA (0,05%, 0,1%, 0,2%, 0,4%) z placebo. Lek podawano dwa razy dziennie do obydwójga oczu 129 pacjentom przez 12 tygodni, natomiast placebo podawano 33 pacjentom. CsA znacząco zmniejszyła barwienie różem bengalskim, epitelopatię nabłonka i objawy podrażnienia u 90 pacjentów, u których stwierdzono średni i ciężki stopień zespołu suchego oka. Badania te nie dały jednak jasnej odpowiedzi co do zalecanej dawki, gdyż 0,1% CsA powodowała najtrwalszą poprawę stwierdzaną obiektywnie, dawka 0,05% zaś większą poprawę subiektywnych odczuć. Z innych badań wynika, że CsA 0,05% lub 0,1%, stosowana u pacjentów ze średnim i ciężkim zespołem suchego oka, istotnie poprawia wynik testu Schirmera i znacząco zmniejsza barwienie fluoresceiną w porównaniu z placebo. Obydwie dawki zapewniały doskonały profil bezpieczeństwa przy braku ogólnych lub ocznych objawów niepożądanych z wyjątkiem pieczenia po zakropieniu (17%) (6).

Ostatnie dziesięciolecie przyniosło dość zadowalające doniesienia dotyczące Cyclosporyny A jako silnego supresora funkcji komórek T. Oceniano jej przydatność dla leczenia zespołu Sjögrena i to zarówno przy podawaniu doustnym, jak i miejscowym (9,2,4,5,6,10).

Drosos (2) stosując podwójnie ślełą próbę, prowadził badania nad CsA podawaną doustnie. Stwierdził on poprawę objawów dotyczących suchości w jamie ustnej, jednakże jedynie 20% badanych podawało poprawę dotyczącą oka. Na podstawie testu Chimera badacz nie zanotował różnicy w produkcji wodnej fazy łez pomiędzy leczonymi CsA a grupą kontrolną, w której zastosowano placebo.

Kazwana i Salisbury (4) przeprowadzili ocenę wpływu CsA w postaci kropli u psów z *Keratoconjunctivitis sicca*, który jest

uważany za psi odpowiednik ludzkiego zespołu Sjögrena. Autorzy stwierdzili, iż powodowała ona pobudzenie wytwarzania wodnej fazy łez w okresie od 3 do 60 dni od rozpoczęcia stosowania. Na podstawie tych badań stwierdzono, że CsA jest czynnikiem sekretogennym dla gruczołu łzowego zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*.

Pilotażowe badania Laibowitza (5) dotyczyły stosowania 1% maści ocznej CsA w leczeniu suchego zapalenia rogówki (również z podwójnie ślełą próbą). Dostarczyły one danych świadczących o jej wpływie na zmniejszenie objawów subiektywnych, np. uczucia ciała obcego, jak też na większe przerwy pomiędzy nasileniem ich występowania. Zaobserwowano również zmniejszenie powierzchni obszarów rogówki i spojówek barwiących się różem bengalskim. Natomiast nie stwierdzono różnic w wartościach testu Schirmera i w czasie przerywania filmu łzowego pomiędzy grupą pacjentów leczonych CsA i placebo.

Opublikowano również informacje świadczące o dobrych efektach zastosowania 2% CsA w postaci kropli u pacjentów z owrzodzeniem rogówki, które towarzyszyło reumatoidalnemu zapaleniu stawów, a także u chorych z wtórnym zespołem Sjögrena.

W 2004 roku Donnenfeld (9) opublikował dane z wielośrodkowych badań, którym poddano 877 pacjentów stosujących 0,05% roztwór cyklosporyny A. Po 6 miesiącach stwierdzono znaczącą poprawę wyniku testu Schirmera w 59%, przy czym u 15% pacjentów wynik testu Schirmera uległ zwiększeniu o ponad 100%. Ponadto pacjenci leczeni cyklosporyną A wykazywali znaczącą poprawę ostrości wzroku i poczucia kontrastu w porównaniu z grupą kontrolną stosującą substytuty łez. Dodatkowo pacjenci leczeni cyklosporyną A wykazywali w mniejszym stopniu konieczność stosowania substytutu łez w porównaniu z grupą kontrolną przyjmującą sztuczne łzy przynajmniej 5 razy na dobę.

Badania Kunert i wsp. (10), w toku których przeprowadzono ocenę histopatologiczną biopatów spojówki pacjentów ze średnim i ciężkim zespołem suchego oka (Sjögren i non-Sjögren), leczonych przez 6 miesięcy cyklosporyną A, wykazały – w porównaniu z pacjentami leczonymi preparatami sztucznych łez – redukcję liczby komórek CD3, CD4 i CD8 pozytywnych, chociaż wyniki te nie były statystycznie znamienne. Natomiast znamienne statystycznie wyniki uzyskano, gdy oceniano komórki prezentujące markery aktywacji limfocytów CD11a i HLA-DR, których liczba była znacząco mniejsza w grupie pacjentów leczonych cyklosporyną w porównaniu z grupą kontrolną. W podgrupie pacjentów z zespołem Sjögrena leczonych cyklosporyną A wykazano znaczące zmniejszenie liczby komórek CD11a i CD3 pozytywnych, co skutkowało zmniejszeniem liczby aktywnych limfocytów w porównaniu z grupą kontrolną.

Tetracykliny

Tetracykliny działają przeciwzapalnie poprzez:

- zmniejszenie produkcji i aktywności cytokin,
- zmniejszenie produkcji tlenu azotu (NO),
- hamują produkcję i aktywność metalloproteiny,
- zmniejszają produkcję interleukiny-1.

Tetracykliny, w tym półsyntetyczna tetracyklina – doksy cyklina stosowana ogólnie – redukują objawy podrażnienia gałki ocznej, zwiększają stabilność filmu łzowego, zmniejszają ciężkość schorzeń powierzchni gałki ocznej (np. w *keratitis rosacea*), są skuteczne w leczeniu nawrotowych erozji i pryszczycowego zapalenia rogówki i spojówki (3).

Doustna suplementacja niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3

Niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 to pochodne kwasu linolenowego z grupy wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, których dostarczanie w diecie jest konieczne z powodu braku możliwości syntezy przez organizm. Ich bogatym źródłem w żywieniu są: soja, olej rzepakowy, orzechy włoskie i tłuste ryby.

Wyniki badań z 2003 roku wskazują, że wysoka dzienna dawka niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 zmniejszała ryzyko zespołu suchego oka. Badania, którym poddano 32 470 zdrowych, aktywnych zawodowo Amerykanów, wykazały, że wyższe dobowe stężenie kwasów tłuszczowych omega-3 w stosunku do kwasów omega-6, jak również przyjmowanie w żywieniu w większym stopniu kwasów omega-3 zmniejszało prawdopodobieństwo wystąpienia zespołu suchego oka (3). Zasadniczo w populacji amerykańskiej odnotowuje się niski poziom kwasów omega-3 w diecie.

Mechanizm działania przeciwzapalnego kwasów tłuszczowych omega-3 jest skomplikowany. Są one wykorzystywane do produkcji czynników przeciwzapalnych: prostaglandyny E-3 (PGE-3) i leukotrienu B-5. Bardziej istotne jest, że długołańcuchowy kwas omega-3 – kwas eikozapentenyowy (EPA) uzyskiwany z tłuszczu ryb – blokuje ekspresję następujących cytokin pozapalnych: czynnika martwicy nowotworu (TNF α), interleukiny-1 α (IL-1 α), interleukiny 1 β i proteoglikanu degradującego enzymy oraz cyklooksigenazy-2 (COX-2). W zespole Sjögrena czynnik martwicy nowotworu (TNF α) potęguje apoptozę komórek gruczołu łzowego i doprowadza do zmniejszonej produkcji i zwiększonej osmolarności łez, co prowadzi do zespołu objawów suchego oka. Zwiększona osmolarność łez zwiększa ekspresję TNF- α na powierzchni oka, uruchamiając kaskadę zapalną i doprowadzając do zwiększonej apoptozy komórek. Miejscowy roztwór cyklosporyny CsA w stężeniu 0,05% stosowany miejscowo hamuje produkcję TNF- α przez monocyty. Chociaż CsA osiąga dobrą koncentrację na powierzchni oka, to prawdopodobnie nie osiąga jednak wystarczającego stężenia w gruczołach łzowych. Działanie kwasów tłuszczowych omega-3 polega na tym, że podczas doustnej suplementacji docierają one z krwią do gruczołu łzowego, natomiast przez gruczoły Meiboma na powierzchnię oka. Wydaje się, że zarówno cyklosporyna, jak i kwas omega-3 hamują cytokiny prozapalne, chociaż różnią się zdolnością wpływu na tkanki. Interesujące jest, że cyklosporyna A nie działa u pacjentów z okluzją dróg łzowych.

Podczas gdy kwas eikozapentenyowy (EPA) zmniejsza ekspresję TNF- α , kwas dokozaheksaenowy (DHA) działa protekcyjnie na komórki powierzchni oka, ochraniając je przed działaniem TNF- α . Yano i wsp. (cyt. za 3) udowodnili, że witamina E działa synergistycznie z DHA, by chronić komórki powierzchni oka przed zainicjowaną przez TNF- α apoptozą. Ponadto kwasy tłuszczowe omega-3 stymulują wydzielanie łez. Wiadomo, że cytokiny prozapalne TNF- α , IL-1 α , IL-1 β obniżają wydzielanie łez przez gruczoły łzowe poprzez hamowanie uwalniania neurotransmiterów i wpływanie na odpowiedź komórek efektorowych gruczołu łzowego. Ostatnio opublikowane badania, które przeprowadzono na modelu zwierzęcym, wykazały, że zablokowanie ekspresji TNF- α usuwa autoimmunologiczną chorobę gruczołu łzowego, przywracając prawidłowe wydzielanie łez i zmniejszając obszary barwienia się rogówki. Stwierdzono, iż pacjenci z zespołem

Sjögrena mają obniżony dobowy pobór z diety kwasów omega-3 (zawierających EPA, DHA) w porównaniu z odpowiednio dobraną pod względem płci i wieku grupą kontrolną (3). Dodatkowo badania te wykazały, że suplementacja DHA przywraca jego prawidłowy poziom w synapsach i tym samym poprawia ich funkcje. Hipoteza, że ciężkość zespołu suchego oka w chorobie Sjögrena jest wprost proporcjonalna do stężenia DHA w surowicy krwi na poziomie błony komórkowej wydaje się słuszna (3).

Kwasy tłuszczowe omega-3 wpływają również na wydzielanie łez. EPA hamuje kompetycyjnie konwersję kwasu omega-6 do kwasu arachidonowego (AA), a jednocześnie ułatwia konwersję kwasu dihomogammalinolenowego (DGL) do PGE-1. Wiadomo, że PGE-1 ma także właściwości prozapalne i działa na receptory E-prostanoidowe EP-2 i EP-4, by aktywować cyklazę adenylową, zwiększając stężenie cAMP. Stwierdzono, że PGE-1 i cAMP stymulują wydzielanie warstwy wodnej (cyt. za 3).

Niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 wpływają też na pracę gruczołów Meiboma. Gruczoły te używają nasyconych kwasów tłuszczowych do syntezy łaju. Na podstawie wysokiej rozdzielczości chromatograficznej wykazano, że dobowe przyjmowanie w diecie kwasów omega-3, a w szczególności EPA i DHA, wpływa na profil lipidów w warstwie tłuszczowej łez. Dokładniejsze badania kliniczne byłyby konieczne, by określić wpływ kwasów tłuszczowych omega-3 na warstwę tłuszczową i opóźnienie parowania łez.

Należy także nadmienić, że wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-6 zwiększają w surowicy poziom kwasu arachidonowego i sprzyjają zawałowi oraz różnym chorobom serca, a także innym chorobom degeneracyjnym (3).

Preparaty hipoosmotyczne

We wszystkich przypadkach zespół suchego oka przebiega ze zwiększoną osmolarnością filmu łzowego (3). Przy utracie wody bez towarzyszącej utraty elektrolitów jego osmolarność rośnie. W zespole suchego oka zmniejszona produkcja łez lub ich zwiększone parowanie prowadzą do wzrostu osmolarności łez i zmniejszenia gęstości komórek kubkowych. Zwiększony gradient osmotyczny pomiędzy filmem łzowym i powierzchnią gałki ocznej pozwala na wnikięcie wody pomiędzy komórki nabłonka spojówki. Rezultatem tego procesu jest zwiększone zluszczenie komórek spojówki, a tym samym odstawianie komórek niedojrzałych, pozbawionych glikoprotein zewnętrznych. Ścisłe połączenie komórek nabłonka rogówki powoduje, że jest on bardziej odporny na wzrost osmolarności łez. Dlatego też w początkowych stadiach morfologia rogówki pozostaje niezmienną. W późniejszym czasie, w naturalnym przebiegu zespołu suchego oka, migracja wody zrywa połączenia pomiędzy komórkami nabłonka rogówki, powodując również ich nadmierne zluszczenie. Biorąc pod uwagę dotychczasową wiedzę, logicznym krokiem jest włączenie leków, które obniżając hiperosmotyczny film łzowy, zapobiegają utracie komórek łzowych i zaburzeniu mikroarchitektury powierzchni oka. Takie właściwości mają krople There Tears, które są jednak obecnie dostępne w USA.

Również okluzja dróg łzowych powoduje zmniejszenie osmolarności łez. Jednakże nie wpływa ona na gęstość komórek kubkowych, ponieważ proste zwiększenie objętości łez nie koreluje ze wzrostem zawartości sodu we łzach, który uszkadza komórki kubkowe.

Androgeny

Badania Sullivana (cyt. za 11) na modelu zwierzęcym wykazały, że androgeny znacząco hamują proces zapalny gruczołu łzowego. Badając ludzką surowicę u pacjentów z zespołem Sjögrena stwierdzono, iż poziom androgenów pozostawał poniżej normy.

Wysunięto hipotezę, że leczeni antyandrogenowo pacjenci z rakiem prostaty mają poważną dysfunkcję gruczołów Meiboma oraz ciężką postać zespołu suchego oka. Następnie hipotezę tę potwierdzono klinicznie (11). Dlatego uważa się za celowe miejscowe stosowanie androgenów tak, by hamować reakcję zapalną gruczołu łzowego w zespole Sjögrena i by przywrócić funkcję gruczołów Meiboma (11,12). Scott i wsp. (12) opublikowali w 2004 roku wyniki badania, którym objęto 11 kobiet w wieku pomenopauzalnym. U pacjentek stosowano przez 2 lata kombinowaną terapię zawierającą estrogeny i metylotestosteron. Pacjentki były uprzednio poddane hormonalnej terapii zastępczej, a zastosowane leczenie stanowiło alternatywę. U 91% pacjentek obserwowano zmniejszenie objawów subiektywnych (znaczące/ łagodne) po średnio 4,1 miesiąca terapii, co korelowało z poprawą wyniku testu Schirmera.

Surowica własna

Po raz pierwszy o zastosowaniu surowicy jako substytutu łez w ciężkich przypadkach zespołu suchego oka związanych z zespołem Sjögrena donosił Fox w 1984 roku (13).

Fox (13) porównywał efekt stosowania placebo i sztucznych łez wytworzonych z surowicy autologicznej. Stwierdził, iż roztwór surowicy własnej pacjenta (w stosunku 1: 3 w 0,9% NaCl) spowodował znaczące ustąpienie objawów subiektywnych i zmniejszenie obszarów barwienia różem bengalskim.

Badania Foxa i Shimmura wykazały skuteczność preparatów surowicznych autologicznych kropli do oczu w leczeniu nawrotowych erozji nabłonka rogówki i górnego rąbkowego zapalenia spojówek, co pozwoliło wysunąć hipotezę, że fizjologiczne składniki ludzkiej surowicy zachowują w wadliwym filmie łzowym utraconą funkcję (13,14). Chociaż łzy zawierają białka o specyficznej funkcji, jak laktoferyna czy immunoglobuliny, można sądzić, że niektóre funkcje lecznicze surowicy mogą być zastąpione przez roztwór białek aplikowany na powierzchnię oka. Albumina jest rozpuszczalnym białkiem, które stanowi prawie połowę całkowitych białek surowicy i której rolą jest transport różnych nierozpuszczalnych składników, do których należą np. kwasy tłuszczowe, hormony, leki.

Wszystkie te funkcje można przełożyć na film łzowy zawierający liczne fizjologiczne aktywne składniki. Podobną rolę do albumin, tzn. wiązania hydrofobowych cząsteczek, przypisuje się apolipoproteinie D wydzielanej przez gruczoł łzowy. Albumina nie jest obcym białkiem powierzchni oka, stwierdza się ją w wyższym stężeniu w komorze przedniej i zrębie rogówki, dyfunduje również naczyniami spojówki do filmu łzowego, a jej stężenie w filmie łzowym zwiększa się przy zranieniu. Albuminy we łzach mogą być rozważane jako niespecyficzny marker ciążności powierzchni oka.

Natura albumin jako rozpuszczalnych w wodzie białek może być czynnikiem stabilizującym film łzowy. Inny potencjalny efekt terapeutyczny to właściwości przeciwzapalne czy antyoksydacyjne. Preparat surowicznych autologicznych kropli do oczu zawiera

liczne czynniki przeciwzapalne, które potencjalnie mogą hamować kaskadę zapalną w zespole suchego oka, takie jak inhibitory cytokin IL-1, TNF- α , inhibitory metalloproteinaz. Istnieje także hipoteza, że albuminy łączą się z innymi miejscowo podawanymi lekami, pozwalając im na dłuższą latencję na powierzchni oka.

Niektórzy pacjenci z ciężkim zespołem suchego oka nie tolerują żadnych preparatów sztucznych łez (włączając w to preparaty bez konserwantów). Rozwijają reakcję alergiczną i toksyczną na krople, natomiast jedyną substancją, którą tolerują, jest ich własna surowica (15). Noble (15) stwierdził w 50% większą ich skuteczność w porównaniu do konwencjonalnego leczenia preparatami sztucznych łez w zespole suchego oka spowodowanym przez różne czynniki.

W swoich badaniach dowiódł, że albuminy jako składnik preparatów sztucznych łez w zespole Sjögrena redukują obszary barwienia się powierzchni oka fluoresceiną czy różem bengalskim, ale nie wpływają na wynik testu przerwania filmu łzowego czy subiektywne dolegliwości (15). Odmienne wyniki badań uzyskał Kęćik (16), według którego w grupie pacjentów z zespołem Sjögrena, stosujących preparat surowiczych autologicznych kropli do oczu, stwierdzono subiektywnie i obiektywnie poprawę, niewielką poprawę stabilności filmu łzowego, natomiast wynik testu Schirmera nie uległ poprawie.

W badaniach przeprowadzonych przez Kojami (17) uzyskano poprawę wyniku testu przerwania filmu łzowego i zmniejszenie obszarów barwienia się rogówki i spojówki różem bengalskim oraz poprawę subiektywnie odczuwanych dolegliwości u pacjentów leczonych preparatami surowicy własnej w porównaniu z grupą kontrolną leczoną preparatami sztucznych łez (po 2. tygodniach).

Nie stwierdzono występowania objawów niepożądanych przy stosowaniu miejscowym preparatów surowiczych autologicznych kropli do oczu, chociaż uważa się, iż istnieje poważne ryzyko transmisji wirusów. W związku z tym powinno się w przyszłości rozważyć zastosowanie do produkcji albumin technik bioinżynierii.

Ponieważ obecnie brak jest testów diagnostycznych określających poziom zapalenia na powierzchni oka, nie można w sposób ścisły określić, kiedy w zespole suchego oka włączyć leczenie przeciwzapalne. Oczywiście leczenie przeciwzapalne nie jest wymagane u pacjentów z łagodnym okresowym występowaniem zespołu suchego oka, który można kontrolować lekami nawilżającymi (18). Rozsądnie jest rozważyć leczenie przeciwzapalne u pacjentów stosujących substytuty łez, u których leczenie nie przynosi spodziewanej poprawy, których testy kliniczne wypadają niepomyślnie, a zwłaszcza wówczas, gdy stwierdza się objawy zadrażnienia (np. zaczerwienienie spojówek). Spośród opisanych poprzednio metod leczenia sterydy działają najszybciej, dlatego też wydaje się, że są najlepsze w przypadku terapii krótkotrwałej, bódcowej (2-4 tygodnie). Mogą być one aplikowane łącznie z CsA, która wymaga stosowania dłuższego, nawet od kilku tygodni do 6 miesięcy, aż do uzyskania maksymalnego efektu leczniczego. Dobry profil bezpieczeństwa pozwala na długotrwałe jej stosowanie. Tetracykliny stosowane doustnie mogą być również włączone do długotrwałej terapii, lecz należy wziąć pod uwagę możliwość powikłań ze strony przewodu pokarmowego i fotosensybilizacji. Okluzja punktów łzowych jest skuteczna przy niedoborze warstwy wodnej. Nie dowiedziono, czy powinna być ona zastoso-

wana przed włączeniem leczenia przeciwzapalnego czy po jego wyłączeniu. Zapewne w przyszłości uda się bardziej precyzyjnie określić wskazania i czas włączenia leczenia przeciwzapalnego w zespole suchego oka. Niektóre czynniki mogą sprawić, że leczenie przeciwzapalne będzie terapią pierwszego rzutu w zespole suchego oka, a być może cyclosporyna A będzie stosowana u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem rozwoju zespołu suchego oka, zanim dojdzie do manifestacji jego objawów.

Piśmiennictwo:

1. Avunduk A.M., Avunduk M.C., Varnell E.D., Kaufmann H.E.: *The comparison of efficiencies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients—a clinical and immunocytochemical study*. Am.J.Ophthalmol., 2003, 136, 593-602.
2. Drosos A.A.: *Cyclosporin A therapy in patients with primary Sjögrens syndrome: results on one year*. Scand. J. Rheum., 1986, 61, 246-249.
3. Gilbard J.P.: *Dry eye: natural history, diagnosis and treatment*. Ophthalmology Management, 2003, 1-6.
4. Kazwan Rh., Salisbury M.A., Ward D.A.: *Spontaneous canine keratoconjunctivitis sicca: a useful model for human keratoconjunctivitis sicca – treatment with cyclosporine eye drops*. Arch. Ophthalmol., 1988, 106, 486-487.
5. Laibovitz R.A.: *Pilot of cyclosporine 1% ophthalmic ointment in the treatment of keratoconjunctivitis sicca*. Cornea 1993, 12, 315-323.
6. Pflugfelder S.C.: *Antiinflammatory therapy for dry eye*. Am. J. Ophthalmol., 2004, 137, 337-342.
7. Marsh P., Pflugfelder S.C.: *Topical nonpreserved methylprednisolone therapy of keratoconjunctivitis sicca in Sjögren syndrome*. Ophthalmology, 1999, 106, 811-816.
8. Chan C.K., Lam D.S.: *The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study*. Am. J. Ophthalmol., 2004, 137, 1157-1158.
9. Donnenfeld E.: *Topical cyclosporine effective in severe dry eye*. Eurotimes, 2004, 9, 7.
10. Kunert K., Tisdale A., Stern H., Smith J.A., Gipson I.: *Analysis of topical cyclosporine treatment of patient with dry eye syndrome*. Arch. Ophthalmol., 2000, 118, 1489-1496.
11. Dosa L.: *Opical androgen therapy treats dry eye*. Ocular Surgery News, 1998, 9, 44.
12. Scott G., Yin S.C., Wasilewski D., Song J., Smith R.E.: *Combined estrified estrogen and methyltestosterone treatment for dry eye syndrome in postmenopausal woman*. Am. J. Ophthalmol., 2004, 15, 1109-1110.
13. Fox R.I.: *Beneficial effects of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca*. Arthritis Rheum, 1984, 27, 459.
14. Shimmura S., Veno R., Matsumoto Y., Goto E., Higuchi A., Shimazaki J., Tsubota K.: *Albumin as a tear supplement in the treatment of severe dry eye*. Br. J. Ophthalmol., 2003, 87, 1279-1283.
15. Noble B.A., Loh R.S.K., MacLennan S., Pesudovs K., Reynolds A., Bridges L.R., Burr J., Stewart O., Quereshi S.: *Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in randomized controlled crossover trial for ocular surface disease*. Br. J. Ophthalmol., 2004, 88, 647-652.

16. Kęćik T., Stanisławska A., Portacha L., Dróbecka-Brydak E., Kucharska M., Dzięciłowska A., Lachert E., Sabiliński J.: *Ocena preparatu surowiczych autologicznych kropli do oczu*. Okulistyka, 1999, 1, 57-59.
17. Kojima T., Ishida R., Dogru M., Goto E., Matsumoto Y, Kaido M., Tsubota K.: *The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study*. Am. J. Ophthalmol., 2005, 139, 242-246.
18. Misiuk-Hojto M. Mulak M., Szaliński M., Kobierczyka A.: *Współczesne poglądy na etiologię i leczenie zespołu suchego oka*. Polska Medycyna Rodzinna, 2003, 5, 131-135.

Praca wpłynęła do Redakcji 20.02.2006 r. (851)
Zakwalifikowano do druku 20.12.2006 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
dr n. med. Ewa Mrukwa-Kominek
ul. Ceglana 35
40-712 Katowice



**Komitet Organizacyjny
II Sympozjonu Sekcji Neurookulistyki
i Elektrofizjologii Klinicznej
Polskiego Towarzystwa Okulistycznego**

Katedra i Klinika Okulistyki PAM
Al. Powstańców Wielkopolskich 72; 70-111 Szczecin
tel. (091) 4661293 fax (091) 4661294
e-mail: sympozjon@ams.edu.pl
www.ams.edu.pl/oko



**II SYMPOZJON SEKCJI NEUROOKULISTYKI
I ELEKTROFIZJOLOGII KLINICZNEJ PTO**

odbędzie się w dniach 14-15 września 2007 roku w Międzyzdrojach

Tematy główne:

Diagnostyka elektrofizjologiczna wrodzonych
i nabytych chorób zwyrodnieniowych siatkówki
Guzy centralnego układu nerwowego

KOMITET ORGANIZACYJNY

Prof. dr hab. n. med. Olgierd Palacz – przewodniczący
Prof. dr hab. n. med. Danuta Karczewicz – wiceprzewodnicząca
Katedra i Klinika Okulistyki Pomorskiej Akademii Medycznej
Al. Powstańców Wielkopolskich 72;
70-111 Szczecin
tel. (0 91) 4661293, fax (0 91) 4661294;
e-mail: sympozjon@ams.edu.pl

MIEJSCE OBRAD

Hotel „Amber Baltic” Promenada Gwiazd 1,
72-500 Międzyzdroje;
tel. (0 91) 328 1000;
fax. (0 91) 328 1022

INFORMACJE ORGANIZACYJNE

Zgłoszenia uczestnictwa można dokonać
tylko w formie elektronicznej na stronie internetowej
www.ams.edu.pl/oko
do dnia 31.07.2007 r.

Zgłoszenia pracy/ plakatu zawierające nazwiska autorów,
tytuł, streszczenie w językach polskim i angielskim
(max 200 słów) tylko w formie elektronicznej
prosimy przesyłać na adres: sympozjon@ams.edu.pl
do dnia 30.06.2007 r.

Opłata zjazdowa

Uiszczona **do dnia 30.04.2007 r.:**
członkowie Sekcji Neurookulistyki i Elektrofizjologii Klinicznej
PTO – 250 PLN
pozostali uczestnicy 300 PLN
Uiszczona **po dniu 30.04.2007 r.:**
członkowie Sekcji Neurookulistyki
i Elektrofizjologii Klinicznej PTO – 300 PLN
pozostali uczestnicy 350 PLN
na konto Komitetu Organizacyjnego
Bank Zachodni WBK S.A. III Oddział w Szczecinie
06 1090 1492 0000 0001 0053 7752
z dopiskiem „Sympozjon Neurookulistyki i Elektrofizjologii”
Bieżące informacje dotyczące Sympozjonu dostępne będą
na stronie internetowej www.ams.edu.pl/oko

Prof. dr hab. n. med. Danuta Karczewicz
Wiceprzewodnicząca Komitetu Organizacyjnego
Prof. dr hab. n. med. Olgierd Palacz
Przewodniczący Komitetu Naukowego