

OKULISTYKA

KWARTALNIK MEDYCZNY

ISSN 1505-2753



**PROGRAM EDUKACYJNY
DLA LEKARZY PRAKTYKÓW
„KOMPENDIUM OKULISTYKI”**

**IMMUNOMODULACJA MIEJSCOWA
W PRZEBIEGU ZESPOŁU
DYSFUNKCYJNYCH ŁEZ I SCHORZEŃ
POWIERZCHNI OKA – CYKLOSPORYNA**

dr n. med. Anna M. Ambroziak,
lek. Agnieszka Nasiłowska-Paciorek



Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. W. Orłowskiego
Klinika Okulistyki
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
ul. Czerniakowska 231
00-416 Warszawa
tel.: 22 5841 185, fax: 22 6297 109
www.pto.com.pl e-mail: pto@pto.com.pl

*Szanowna Pani Doktor,
Szanowny Panie Doktorze,*

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom środowiska lekarzy okulistów oraz lekarzy specjalizujących się z zakresu okulistyki, przedstawiamy Państwu

PROGRAM EDUKACYJNY DLA LEKARZY PRAKTYKÓW „KOMPENDIUM OKULISTYKI”.

Kontynuujemy program w celu pogłębiania wiedzy z zakresu zarówno podstawowych zagadnień okulistycznych, takich jak diagnostyka jaskry, leczenie przeciwbakteryjne, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem i suche oko, jak i tematyki interdyscyplinarnej z zakresu objawów okulistycznych chorób ogólnych czy leczenia stanów zapalnych u dzieci, oraz realizacji programu samodoskonalenia zawodowego.

Rozwiązanie zadań testowych odnoszących się do tematyki danego numeru pozwoli na uzyskanie punktów edukacyjnych potwierdzonych odpowiednim zaświadczeniem.

Sądzę, że opracowania tematyczne, które będziemy cyklicznie wydawać, zainteresują Państwa i przyczynią się do wzbogacenia naszej codziennej praktyki okulistycznej. Miłej lektury!

Prof. dr hab. n. med. Iwona Grabska-Liberek
Przewodnicząca Zarządu Głównego PTO

PROGRAM EDUKACYJNY
DLA LEKARZY PRAKTYKÓW
„KOMPENDIUM OKULISTYKI”

PROGRAM EDUKACYJNY
DLA LEKARZY PRAKTYKÓW
„KOMPENDIUM OKULISTYKI”

Zeszyt 1'2017 (37)

**IMMUNOMODULACJA MIEJSCOWA
W PRZEBIEGU ZESPOŁU DYSFUNKCYJNYCH ŁEZ
I SCHORZEŃ POWIERZCHNI OKA – CYKLOSPORYNA**

dr n. med. Anna M. Ambroziak, lek. Agnieszka Nasiłowska-Paciorek

PATRONAT

POLSKIE TOWARZYSTWO OKULISTYCZNE

Opiekun merytoryczny

prof. dr hab. n. med. Iwona Grabska-Liberek
przewodnicząca Polskiego Towarzystwa Okulistycznego

Koordynator programu

dr n. med. Anna M. Ambroziak

OF TAL

WARSZAWA 2017

RADA PROGRAMOWA

prof. dr hab. n. med. Iwona Grabska-Liberek
 prof. dr hab. n. med. Jacek P. Szaflik
 prof. dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon
 prof. dr hab. n. med. Alina Bakunowicz-Łazarczyk
 prof. dr hab. n. med. Wojciech Lubiński
 prof. dr hab. n. med. Jerzy Mackiewicz
 prof. dr hab. n. med. Ewa Mrukwa-Kominek
 prof. dr hab. n. med. Wojciech Omulecki
 prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała
 dr hab. n. med. Marcin Stopa
 dr n. med. Anna M. Ambroziak

WYDAWCA

OFTAL Sp. z o.o.
 ul. Lindleya 4, 02-005 Warszawa
 Oddział: ul. Sierakowskiego 13
 03-709 Warszawa
 tel./fax 22 670-47-40, 22 511-62-00 w. 6245
 Dyrektor Wydawnictwa – Elżbieta Bielecka
 e-mail: ored@okulistyka.com.pl
 www.okulistyka.com.pl

**Zgodnie z ustawą o samodoskonaleniu
 zawodowym uczestnikom programu
 przysługuje 5 pkt edukacyjnych za zeszyt**

© by Oftal Sp. z o.o.

PROJEKT GRAFICZNY

Robert Stachowicz

SKŁAD KOMPUTEROWY

– Studio Design-Express

DRUK

„Regis” Sp. z o.o.

Forma graficzna i treść niniejszej publikacji stanowią utwór chroniony przepisami prawa autorskiego; jakiegokolwiek wykorzystanie bez zgody Wydawcy całości lub elementów tej formy stanowi naruszenie praw autorskich ścigane na drodze karnej i cywilnej (art. 78, 79 i n. oraz art. 115 i n. ustawy z dn. 4 lutego 1994 r. o prawie autorskim i prawach pokrewnych), niezależnie od ochrony wynikającej z przepisów o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji. Możliwy jest przedruk streszczeń.

W latach 2008–2016 ukazały się zeszyty:

- 1/2008 (1):** Jaskra diagnostyka zmian jaskrowych – praktyczne aspekty
- 2/2008 (2):** Leczenie przeciwbakteryjne
- 3/2008 (3):** Powikłania okulistyczne cukrzycy
- 4/2008 (4):** Suche oko
- 1/2009 (5):** Stany zapalne narządu wzroku u dzieci i młodzieży
- 2/2009 (6):** Alergia
- 3/2009 (7):** Objawy chorób ogólnych w okulistyce
- 4/2009 (8):** AMD
- 1/2010 (9):** Objawy okulistyczne w przebiegu tętniaków mózgu
- 2/2010 (10):** Współczesne aspekty diagnostyki i leczenia stwardnienia rozlanego z uwzględnieniem roli lekarza okulisty
- 3/2010 (11):** Objawy okulistyczne przetoki szynjo-jamistej
- 4/2010 (12):** Leczenie jaskry
- 1/2011 (13):** Rola lekarza okulisty w diagnostyce i leczeniu guzów przysadki mózgowej
- 2/2011 (14):** Gruczoły Meiboma – podstawy anatomii, fizjologii oraz regulacji wydzielania
- 3/2011 (15):** Okulistyczne aspekty orzekania o inwalidztwie
- 4/2011 (16):** Krótkowzroczność – podstawy epidemiologii i patogenetyki, zasady postępowania i leczenia, pułapki codziennej praktyki
- 1/2012 (17):** Normy okulistyczne w medycynie pracy
- 2/2012 (18):** Odwarstwienie siatkówki
- 3/2012 (19):** Widzenie barw
- 4/2012 (20):** Zaburzenia powierzchni oka w ujęciu immunologicznym ze szczególnym uwzględnieniem spojówki i nabłonka rogówki
- 1/2013 (21):** Wybrane zagadnienia z orzecznictwa w okulistyce
- 2/2013 (22):** Zaburzenia powierzchni oka
- 3/2013 (23):** Zaburzenia powierzchni oka po zabiegach refrakcyjnych
- 4/2013 (24):** Wpływ przewlekłego leczenia przeciwwjaskrowego na powierzchnię gałki ocznej i leczenie operacyjne
- 1/2014 (25):** Ciężki zespół suchego oka – epidemiologia i klasyfikacja na podstawie aktualnych wytycznych ODDISEY Algorytm
- 2/2014 (26):** Cztery płaszczyny relacji lekarz–pacjent
- 3/2014 (27):** Prawne i ekonomiczne aspekty komunikacji z pacjentem
- 4/2014 (28):** Rola lekarza okulisty we wczesnym rozpoznawaniu wybranych chorób endokrynologicznych
- 1/2015 (29):** Współpraca alergologów, okulistów i dermatologów w leczeniu alergicznych chorób narządu wzroku
- 2/2015 (30):** Leczenie bólu u pacjentów okulistycznych
- 3/2015 (31):** Chemioterapia infekcji bakteryjnych – jak połączyć wiedzę kliniczną z podstawami mikrobiologii i farmakologii. Część I
- 4/2015 (32):** Chemioterapia infekcji bakteryjnych – jak połączyć wiedzę kliniczną z podstawami mikrobiologii i farmakologii. Część II
- 1/2016 (33):** Zakrzep żyły środkowej siatkówki – od postawienia diagnozy do leczenia
- 2/2016 (34):** Badania elektrofizjologiczne w okulistycznej praktyce klinicznej. Część I. Diagnostyka nerwu wzrokowego i drogi wzrokowej
- 3/2016 (35):** Badania elektrofizjologiczne w okulistycznej praktyce klinicznej. Część II. Diagnostyka nabłonka barwnikowego i siatkówki
- 4/2016 (36):** Soczewki wieloogniskowe – terażniejszość i przyszłość

Film łzowy składający się z warstw lipidowej, wodnej i mucynowej chroni oko przed infekcjami, nawilża je oraz ułatwia transport tlenu do rogówki. Film łzowy pełni również ważną rolę w układzie refrakcyjnym oka. Obniżenie sekrecji warstw wodnej i lipidowej prowadzi do powikłań infekcyjnych oraz do zespołu suchego oka (ZSO). Wysoka osmolarność filmu łzowego, a także zapalenia występujące w przebiegu ZSO mogą doprowadzić do uszkodzenia nerwów rogówkowych, a także do obniżenia produkcji łez, to w sposób znaczący wpływa na pogorszenie się ostrości wzroku, pojawienie się wielu objawów miejscowych oraz znaczne obniżenie komfortu życia.

Do zmniejszenia produkcji warstwy wodnej dochodzi u około minimum 10–20% pacjentów z ZSO, a mechanizm mieszany dotyka około 50% pacjentów. Przyczyną przewlekłego upośledzenia wydzielania łez może być uszkodzenie gruczołów łzowych na tle zapalnym (w przebiegu chorób wirusowych takich jak grypa i świnka). Ten proces może być również następstwem uszkodzenia komponenty nerwowej (neuropochodne ZSO związane z uszkodzeniem gałązek nerwu twarzonego n. VII i/lub nerwu trójdzielnego – n. V), mieć podłoże farmakologiczne (uboczny skutek stosowania leków miejscowych i ogólnych) bądź wynikać z procesu chorobowego o podłożu immunologicznym i autoimmunologicznym, w tym zespołu Sjögrena. Warstwa wodna filmu łzowego składa się z wody, białek oraz elektrolitów. Układ przywspółczulny kontroluje wydzielanie łez, a układ współczulny reguluje wydzielanie białek oraz elektrolitów.

U ponad 80–90% pacjentów ZSO jest związany z nadmiernym parowaniem łez w następstwie dysfunkcji gruczołów Meiboma. Te gruczoły wytwarzają tłuszcze odpowiedzialne za stabilizację filmu łzowego.

Powierzchnia oka (rogówka, spojówka i gruczoły łzowe) i gruczoły Meiboma tworzą specyficzną, unikalną jednostkę funkcjonalną. W przebiegu ZSO mogą wystąpić zaburzenia zarówno poszczególnych, jak i wszystkich struktur. Ostatnie badania wykazały, że ZSO jest chorobą zapalną, która ma wiele cech wspólnych z chorobami autoimmunologicznymi. Postuluje się, że stan zapalny na powierzchni oka (spowodowany czynnikami środowiskowymi, infekcjami, stresem wewnętrznym, antygenami i czynnikami genetycznymi) jest mechanizmem wyzwalamym łańcuch patogenetyczny. Cytokiny prozapalne, chemokiny i metaloproteiny macierzy prowadzą do ekspansji autoreaktywnych komórek pomocniczych T, które przenikają na powierzchnię oka i do gruczołu łzowego. Rezultatem są błędne koło uszkodzenia powierzchni oka i wyzwolenie kaskady zapalenia.

Rozpuszczalne oraz związane z błoną glikoproteiny tworzą warstwę mucynową.

Komórki kubkowe wytwarzają mucyny 5AC. Za sekrecję mucyn jest odpowiedzialny układ przywspółczulny.

Film łzowy, rogówka oraz spojówka – powiekowa i gałkowa, gruczoł łzowy główny i dodatkowe, gruczoły Meiboma oraz powieki i rzęsy wraz z gruczołami, tworzące strukturalnie oraz funkcjonalnie powierzchnię oka, wykazują charakterystyczny profil immunologiczny (1, 2).

Powierzchnia oka, ze swoim układem odpornościowym, w wielu aspektach przy-

pomina inne błony śluzowe organizmu, ale jej system odpornościowy charakteryzuje się swoistą odrębnością, i jest przez nas powszechnie, aczkolwiek nie w pełni poprawnie, postrzegany jako uprzywilejowanie.

Z jednej strony składa się z anatomicznych, chemicznych i fizycznych barier, z drugiej zaś – z komponentów komórkowych i wydzielniczych, które wspólnie wywołują zapalenie. Nawet niewielki proces zapalny może w znacznym stopniu uszkodzić strukturę oka i spowodować znaczne pogorszenie widzenia. W tym sensie tkanki oka mają obniżoną tolerancję na zapalenie.

Błazka właściwa błony śluzowej spojówki zawiera komórki pochodzące ze szpiku kostego oraz liczne naczynia krwionośne i limfatyczne różnego kalibru. Infrastruktura naczyniowa pełni funkcje odżywcze i metaboliczne, lecz jest również źródłem migracji komórek układu odpornościowego. Limfocyty, makrofagi, granulocyty i komórki tuczne tworzą tak zwaną rozsiałą tkankę limfatyczną, która umiejscawia się głównie bliżej powierzchni, poza grudkami limfatycznymi, które są położone głębiej w obrębie *lamina propria* (1–4).

W CALT (Conjunctiva Associated Lymphoid Tissue) występują wszystkie typy limfocytów T.

Limfocyty Th są subpopulacją limfocytów T pełniących funkcje związane z pobudzeniem odpowiedzi odpornościowej. Ponad 90% tych limfocytów nosi na swojej powierzchni cząsteczki CD4, rozpoznają one antygeny połączone z cząsteczkami MHC klasy II.

Limfocyty Th są pobudzane przez komórki prezentujące antygen (APC, Antigen Presenting Cell) w obrębie węzła chłonnego. Po pobudzeniu dochodzi do produkcji cy-

tokin, które mają zdolność modulowania odpowiedzi odpornościowej. Ze względu na profil wydzielanych cytokin i dodatkowe właściwości wyróżnia się sześć subpopulacji tych limfocytów:

- komórki ThP, czyli limfocyty Th dziewicze, które wydzielają jedynie IL-2,
- komórki Th0, wydzielające IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, GM-CSF, IFN-gamma,
- komórki Th1, wydzielające IL-2, IL-3, IFN- γ (gamma) i GM-CSF, podobnie jak limfocyty Th2 wywodzą się z limfocytów Th0,
- komórki Th2, wydzielające IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 i GM-CSF,
- komórki Th3, wydzielające duże ilości TGF- β (beta),
- komórki ThM, czyli limfocyty Th pamięci, wydzielają tylko IL-2 i łatwiej ulegają pobudzeniu,
- komórki Th17, wydzielające głównie IL 17A oraz IL 17F, IL-21, IL-22.

Antygen różnicowania komórkowego – określany w skrócie jako CD (Cluster of Differentiation, gronko różnicowania) jest standardem używanym w celu identyfikacji molekuł na powierzchni komórek. Może on działać na wiele sposobów, spełniając często funkcje receptora bądź ligandu.

Dwie powszechnie znane cząstki CD to CD4 i CD8 – pierwsza charakteryzuje limfocyt T pomocniczy (T helper), druga – limfocyt T cytotoksyczny.

Wśród limfocytów *lamina propria* limfocyty T-helper CD4+ występują w równej liczbie bądź nieznacznie przeważają w stosunku do limfocytów CD8+. W nabłonku spojówki zdecydowanie dominują limfocyty cytotoksyczne/supresorowe T CD8+. Rozsiane limfocyty spojówkowe to głównie limfocy-

ty T CD3+ i limfocyty B CD20+ (typowy marker limfocytów B, łączy się ze swoistymi cząsteczkami na wielu komórkach, w tym limfocytach T, stymulując odpowiedź immunologiczną) – są charakterystyczne raczej dla grudek limfatycznych. Immunoglobuliny produkowane przez zróżnicowane śluzówkowe limfocyty B – komórki plazmatyczne – są jednym z podstawowych elementów wydzielniczego układu odpornościowego wszystkich błon śluzowych organizmu, również spojówki.

Wśród spojówkowych immunoglobulin przeważają polimery IgA-(p)IgA (w filmie łzowym ten rodzaj przeciwciał jest również dominujący, poza tym występują (p)IgM oraz w śladowych ilościach IgG. Olbrzymia większość komórek plazmatycznych *lamina propria* wytwarza IgA, potwierdzają to badania immunohistochemiczne. W zdecydowanej mniejszej liczbie powstają IgM.

Komórki tuczne spojówki wydzielają wiele wazoaktywnych mediatorów takich jak: histamina, heparyna i cytokiny (IL-4, IL-5, IL-6 i TNF-alfa), które mają kluczowe znaczenie w większości reakcji zapalnych. CALT należy traktować jako część większego EALT (Eye-Associated Lymphoid Tissue) (5).

Mucyny są stale produkowane i wydzielane przez:

- komórki kubkowe spojówek gałkowej i powiekowej,
- komórki wielowarstwowego nabłonka płaskiego rogówki i spojówki.

Liczba komórek wytwarzających śluz zmniejsza się: 1. wraz z wiekiem, 2. w wyniku procesów zapalnych, i 3. wskutek niedoboru witaminy A.

Zmniejszenie ilości śluzu zwiększa podatność na zakażenia.

Mucyny są glikoproteinami o wysokiej masie cząsteczkowej, charakteryzują się wysoką O-glikozylacją.

Mucyny występujące na powierzchni oka dzielimy na transbłonowe lub wydzielnicze.

Mucyny transbłonowe (MAM) biorą udział w przesyłaniu sygnałów wewnątrzkomórkowych.

Mucyny wydzielnicze biorą udział w tworzeniu żelu i są rozpuszczalne.

Mucyny występujące na powierzchni oka i związane z błonami komórkowymi to MUC1, MUC4 oraz MUC16. Mucyny wolne, znajdujące w warstwie śluzowej filmu łzowego, to: MUC2, MUC5AC i MUC19.

W warunkach zapalenia produkcja mucyn może być również indukowana przez cytokiny prozapalne, takie jak: IL-1-beta, IL-6 i TNF-alfa, oraz poprzez stymulację receptorów TLR (Toll Like Receptors), które występują w nabłonku rogówki (3).

Wzrost ekspresji TLR obserwujemy w przebiegu zespołu suchego oka (DED) (Barabino S. The Role of Ocular Surface Epithelia in Dry Eye Syndrome; Konferencja ISOPT 2014).

Zespół suchego oka jest najczęstszym spośród immunologicznie zależnych/modyfikowanych schorzeń powierzchni oka o charakterze przewlekłym i zapalnym implikującym zaburzenie stabilności i integralności filmu łzowego (3, 4, 6).

Zespół suchego oka – odpowiedzialny za większość zaburzeń powierzchni oka – to schorzenie długoterminowe, którego częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem. Dwie podstawowe formy ZSO to postać związana z nadmiernym odparowywaniem filmu łzowego oraz postać związana z zaburzeniami/

niedostatecznym wydzielaniem warstwy wodnej (Aqueous Deficient Dry Eye). Postać z nadmiernym parowaniem (Evaporative Dry Eye) jest indukowana głównie dysfunkcją gruczołów Meiboma.

Gruczoły Meiboma są odpowiedzialne za produkcję warstwy lipidowej filmu łzowego, a tym samym za stabilność i integralność filmu łzowego. Zaburzenia związane z niewydolnością gruczołów Meiboma (MGD) zatem mogą być implikacją pierwotnych zmian w ich obrębie i wtórnie prowadzić do objawów ZSO. Proces zapalny na powierzchni oka indukowany zmianami jakościowymi i/ lub ilościowymi filmu łzowego może zarazem – poprzez aktywację czynników prozapalnych – uruchamiać procesy degeneracyjne, które prowadzą do obturacji gruczołów Meiboma, MGD jest wówczas stanem wtórnym do pierwotnego ZSO.

Główne mechanizmy odpowiedzialne za rozwój stanu zapalnego w przebiegu ZSO to:

- upośledzona funkcja gruczołu łzowego – obniżenie wydzielania naturalnych czynników przeciwzapalnych, np. laktoferyny,
- zwiększona osmolarność filmu łzowego – bodziec prozapalny wywołujący zwiększoną produkcję IL-1, IL-8, TNF-alfa, MMPs,
- zwiększone stężenie metaloproteinaz (enzymów odpowiadających za degradację macierzy zewnątrzkomórkowej; MMPs) w filmie łzowym, które prowadzi do lizy komórek podstawnych nabłonka rogówki i białek oraz zapewnia ciągłość bariery rogówkowej (okludyna) (5).

Główną przyczyną dysfunkcji gruczołów Meiboma związanej z zatkaniami ich ujść

jest współwystępowanie nadmiernego rogowacenia komórek nabłonka przewodu wyprowadzającego, a nie – jak przypuszczano wcześniej – komponenta zapalna w obrębie gruczołu (7, 8). Jako pierwsi relację taką opisali Korb i Henriquez, badając grupę pacjentów noszących soczewki kontaktowe (z niską ich tolerancją), u których współistniały objawy ZSO o niewielkim stopniu (9). Zauważyli oni, że w ujściach nieczynnych gruczołów gromadzi się wydzielina zawierająca złuszczone komórki naskórka i zagęszczone meibum, a jej manualna ekspresja i usunięcie zdecydowanie poprawiają komfort noszenia soczewek kontaktowych, stabilizując film łzowy. Przeprowadzone w późniejszym czasie badania histologiczne u pacjentów z nasilonymi objawami ZSO i ujściami zablokowanymi lepka wydzieliną tylko potwierdziły wcześniejsze przypuszczenia. Dowiedziono, że przyczyną cystowatego poszerzenia ujścia przewodu głównego jest hiperkeratyzacja komórek nabłonka wysięlającego. Jest ona również powiązana z metaplastą łuskowatą komórek „gronek”, która prowadzi do zaniku prawidłowych strukturalnie i czynnościowo meibocytów i sumarycznego spadku ilości wydzielanego meibum. W żadnej z opisanych patologii nie zaobserwowano obecności jakichkolwiek komórek stanu zapalnego.

Miejscowo oddziałujące leki immunomodulujące, w tym leki immunosupresyjne, wykazują swe działanie, modulując (modyfikując/hamując) reakcje immunologiczne.

Podstawowym postępowaniem w leczeniu ZSO jest sybstitucja filmu łzowego czyli aplikacja kropli nawilżających oraz różnego rodzaju żelów, które uzupełniają niedobory

leż. Cyklosporyna A oraz litlegrast hamują komponentę zapalną, która często współtowarzyszy ZSO. Zamknięcie punktów łzowych utrudnia odpływ łez. Termoterapia oraz masaż powiek pomagają w mechanicznym udrożnieniu gruczołów Meiboma. Niestety, często te metody nie są wystarczające, a efekt terapeutyczny jest zbyt krótki.

Zapalenie jest włączone w mechanizm zaburzeń homeostazy jednostki łzowej w stanach przewlekłych, powierzchnia oka bowiem jest bardzo specyficzną jenością immunologiczną zarówno anatomicznie, jak i funkcjonalnie.

Cyklosporyna (łac. Ciclosporinum) to organiczny związek chemiczny, lek o działaniu immunosupresyjnym. Jest cyklicznym peptydem złożonym z 11 aminokwasów (undekapeptyd), po raz pierwszy wyizolowanym z grzybów *Tolyocladium inflatum* znalezionych w próbie ziemi pochodzącej z Norwegii (cyklosporynę odkryto w roku 1971); masa cząsteczkowa 1202,6 Da.

W okulistyce cyklosporynę po raz pierwszy zastosowano miejscowo w 1980 roku, a jej działanie opisano w 1981 roku (10). W 2002 roku zatwierdziła ją FDA (wstępna rejestracja 1983 rok).

Cyklosporyna działa dwuetapowo. Na pierwszym etapie wiąże się ze swoim wewnątrzkomórkowym receptorem – cyklofiliną (analogiem immunofiliny), białkiem cytoplazmatycznym limfocytów T (ingerencja w proces molekularny w limfocytach T po ich stymulacji przez komórkę prezentującą antygen). Na drugim etapie kompleks cyklosporyna–cyklofilina wiąże kalcyneurynę – kluczowy wapniozależny enzym o cechach fosfatazy, uniemożliwiający aktywowanie

przez nią czynnika jądrowego pobudzonych limfocytów T (ang. NFAT) – czynnika transkrypcyjnego stymulującego transkrypcję IL-2. Defosforylacja NFAT powoduje jego przemieszczenie do jądra komórkowego i rozpoczęcie transkrypcji genów dla wybranych cytokin. Działanie cyklosporyny ma miejsce we wczesnych fazach cyklu komórkowego (G0 i G1) i prowadzi do komórkowej apoptozy. Cyklosporyna hamuje komórkowe i humoralne reakcje immunologiczne i modyfikuje reakcje zapalne. Nie wywiera wpływu na migrację limfocytów. Zmniejsza wydzielanie limfokin, m.in. IL-2 (główny mechanizm), IL-3, -4, -5, czynnika martwicy nowotworu TNF alfa, interferonu IFN gamma oraz czynnika wzrostu komórek (TCGF). Działanie cyklosporyny wpływa na proces aktywacji limfocytów T_H , blokada sekrecji IL-2 z limfocytów T_H prowadzi do hamowania rozrostu zależnego od limfocytów T CD4+ i ogranicza funkcję komórek NK, przez to pośrednio hamuje produkcję przeciwciał i aktywację makrofagów. W niewielkim stopniu wpływa hamująco na limfocyty B. Hamuje fazę indukcji w procesie proliferacji komórek limfatycznych. Działanie cyklosporyny jest odwracalne, nie wykazuje ona działania limfocytotoksycznego, nie hamuje hemopoety, nie wpływa na czynność komórek fagocytarnych ani na komórki nowotworowe (10–13).

Cyklosporyna zapobiega patologicznej apoptozie nabłonka wydzielniczego w wyniku blokady niespecyficznego porów błony mitochondrialnej odpowiedzialnych za przejściowy wzrost ich przepuszczalności dla cząsteczek, to w konsekwencji implikuje wzmożoną produkcję filmu łzowego (13–16).

Wstępne badania farmakokinetyczne cyklosporyny zostały przeprowadzone w celu oceny wchłaniania 0,2% CsA w formie emulsji kationowej i anionowej. Chociaż emulsja anionowa zawierała 0,01-procentowy BAK i 0,2-procentowy kwas deoksycholowy, które, jako słabe detergenty, mogą niszczyć błonę komórkową i przez to zwiększać jej przepuszczalność, emulsja kationowa wykazała prawie dwukrotnie większą skuteczność w dostarczaniu CsA do tkanek oka.

Cyklosporyna A (CsA) jest stosowana przeciwwzapalnie i antyapoptotycznie z dużym sukcesem, charakteryzuje się tym, że bardzo istotnie obniża działania niepożądane, istotnie niż klasyczne leczenie przeciwwzapalne z wykorzystaniem steroidów. Dotychczas była dostępna (poza formułami recepturowymi) jedynie w stężeniu 0,05% w roztworze, który ograniczał jej działanie jedynie do powierzchni oka (brak penetracji przez rogówkę). Nowe substancje charakteryzują się nawet do 25 razy większą rozpuszczalnością.

Badania SICCANOVE prezentowane przez dr A. Leonardi to 6-miesięczne badanie (faza III): wieloośrodkowe, randomizowane, kontrolowane i prowadzone zgodnie z zachowaniem zasad podwójnej ślepej próby. Do badania włączono 492 pacjentów z objawami ZSO (tear break-up time TBUT < lub = 8 s, corneal fluorescein staining CFS > lub = 2, < lub równy 4 (od 2 do 4 wg zmodyfikowanej skali Oxford), test Schirmera bez znieczulenia > lub = 2 i < 10 mm/ 5 min (2–10), lissamine green staining LGS (skala van Bijstervelda > 4) i co najmniej jeden symptom (oznaka) ZSO (> lub = 2 w skali od 0 do 4), punkty obserwacyjne to włączenie do badania (dzień 0), 1. miesiąc (28. dzień), 3. miesiąc (84. dzień)

i 6. miesiąc (punkt końcowy – 168. dzień). Badanie w lampie szczelinowej poprzedzało wypełnienie kwestionariusza OSDI (Ocular Surface Disease Index; wskaźnik zaburzeń powierzchni oka).

W badaniu pilotażowym stosowano CsA w formie nanoemulsji kationowej w stężeniach 0,025%, 0,05% i 0,1%, najlepsze wyniki przyniosło stosowanie stężenia 0,1% i to stężenie poddano dalszej obserwacji.

Uzyskano istotną statystycznie poprawę obserwowanych parametrów, ze szczególnym uwzględnieniem CFS jako parametru obrazującego przewlekłe uszkodzenie zapalne powierzchni oka. Poprawa CFS korelowała z ocenianymi biomarkerami stanu zapalnego na powierzchni oka – redukcja HLA-DR.

Wyniki kilku badań dostarczają dowodów na korzyści ze stosowania cyklosporyny u pacjentów z MGD, trądzikiem różowatym lub ZSO (16–18). Perry i wsp. wykazali znaczną poprawę w postaci zmniejszenia zaczerwienienia brzegów powiek, teleangiektazji i barwienia rogówki oraz zwiększenia liczby aktywnych gruczołów u pacjentów z MGD po 3 miesiącach stosowania cyklosporyny w kroplach (19, 20).

Ciekawe wyniki opublikowali również Turner i wsp. w *Cornea* 2000; 19: 492–496. Wyniki tego wstępnego małego badania wykazały zmniejszenie IL-6 w nabłonku spojówkowym u pacjentów z ZSO od umiarkowanych do ciężkich, leczonych z użyciem 0,05% CsA przez 6 miesięcy. To zmniejszenie sugeruje, że ZSO obejmuje procesy zapalne, w których pośredniczą układy odpornościowe mogące być osłabione poprzez leczenie miejscowe cyklosporyną.

Składniki aktywne w lekach okulistycznych stosowanych miejscowo można dostarczać do miejsc docelowych dzięki wykorzystaniu kationowych nanoemulsji. Tę nowatorską technologię stosowaną w leczeniu schorzeń okulistycznych opracowano w minionej dekadzie i wprowadzono z sukcesem na rynek medyczny.

Podstawowym wyzwaniem było wyselekcjonowanie takich bezpiecznych czynników kationowych (w dotychczas dostępnych rozwiązaniach okulistycznych stosowano tylko formy anionowe), które uzyskałyby odpowiedni czas utrzymywania się na powierzchni oka. Krytyczną barierą jest farmakocharakterystyka substancji czynnej, a w konsekwencji właściwości danego preparatu, m.in. polarność i lipofilność, oraz hydrofobowy charakter rogowki (nabiera ona właściwości hydrofilowych dzięki prawidłowej pełnowartościowej strukturze glikokaliksu oraz warstwie mucynowej). Po dwóch minutach od podania konwencjonalnych roztworów wodnych około 80% czynnych molekuł ulega eliminacji – stosowanie zatem takich rozwiązań farmakologicznych pomimo ich dobrej tolerancji jest ogromnym wyzwaniem, ponieważ trudno kontrolować wchłanianie oraz dostępne stężenie terapeutyczne substancji.

Kolejne stadia badań potwierdziły brak toksyczności, bezpieczeństwo i dobrą tolerancję nowej formuły. W obserwacjach przedklinicznych potwierdzono pozytywny wpływ na powierzchnię oka samej nanoemulsji – przed dołączeniem substancji czynnej. Jest to nowa kationowa nanoemulsja wykorzystująca rozwiązanie „olej w wodzie”, dzięki zastosowanym rozwiązaniom preparat zyskuje właściwości hydrofilowe.

Podsumowaniem prac stało się wprowadzenie komercyjnego preparatu dla pacjentów z ZSO i/lub dysfunkcją gruczołów Meiboma oraz do leczenia powierzchniowych keratopiteliopatii o różnej etiologii (regeneracja ubytków glikokaliksu dzięki wykorzystaniu efektu przyciągania elektrostatycznego).

Na podstawie technologii Novasorb, opatentowanej do produkcji omawianych nanoemulsji kationowych, opracowano również dwa stężenia cyklosporyny. Żaden z tych preparatów nie zawiera konserwantów, wszystkie mają ładunek kationowy (potencjał zeta $>+20$ mV), są płynne jak woda ($v = 1,1 \text{ m}^2/\text{s}$), hipotoniczne (180 mOsm) do izotonicznego (300 mOsm), a ich napięcie powierzchniowe jest podobne jak we łzach ($\sigma = 41 \text{ mN/m}$), pH 7 (19, 20).

Nowa formuła cyklosporyny (w stężeniu 0,1%, roztwór izotoniczny) dzięki polimerowej micelarnej postaci osiąga w rogowce 11 razy wyższe stężenie niż roztwór olejowy. Jest podawana w postaci roztworu wodnego proleku OPHH 088, który pod wpływem esteraży we łzach zamienia się w cyklosporynę.

Dotychczas spośród dopuszczonych do produkcji formuł cyklosporyny najpopularniejsza była cyklosporyna 0,05-procentowa, emulsja anionowa jednak ma wiele ograniczeń – w wyniku wysokiej szybkiej eliminacji nie działa w tylnym odcinku oka, nie osiąga stężenia terapeutycznego w rogowce i ciele rzęskowym (zgodnie z charakterystyką substancji anionowej – mniej niż 5% miejscowo stosowanej dawki leku przenika do głębokich tkanek oka).

Podawanie miejscowe jest najbardziej rozpowszechnioną nieinwazyjną drogą podawania leku w leczeniu chorób przed-

niego odcinka narządu wzroku. Konwencjonalne formy dawkowania, takie jak krople do oczu, to prawie 90% dostępnych preparatów okulistycznych. Sprzyjają temu łatwość podania preparatu i stosowanie się pacjentów do zaleceń. Niemniej jednak biodostępność leku podawanego miejscowo do oczu jest bardzo niska. Liczne ograniczenia anatomiczne i fizjologiczne, takie jak wymiana filmu łzowego, drenaż nosowo-łzowy, mruganie, bariery statyczne i dynamiczne w obrębie gałki ocznej, stanowią wyzwanie dla badaczy i utrudniają głębszą penetrację leku do oka.

Obecnie w Polsce możemy korzystać z dostępnej od dwóch lat na rynku europejskim 0,1-procentowej cyklosporyny w postaci nanoemulsji kationowej pozbawionej konserwantów – stosuje się ją 1 raz dziennie (preparat IKERVIS), zaś w fazie badań, a nawet w procesie rejestracji, jest kilka innych formuł farmakologicznych samej cyklosporyny lub substancji immunomodulujących o zbliżonym do niej mechanizmie działania.

W schemacie leczenia przeciwzapalnego stosowanego w ciężkim ZSO jest zalecane stosowanie CsA przez 6 miesięcy, steroidów zaś do 2 miesięcy (podstawą prowadzonego równoległe leczenia substytucyjnego są oczywiście preparaty sztucznych łez pozbawione konserwantów).

Restasis (emulsja 0,05% cyklosporyny A) zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego jest stosowany w leczeniu średniego i ciężkiego ZSO (stężenie 0,5 mg/ml) (cyklosporyna ma rejestrację FDA do stosowania w leczeniu ZSO) – lek stosuje się u pacjentów, u których występuje przewlekły proces zapalny (autoimmunologiczny) zwią-

zany z ZSO. Dawkowanie: w leczeniu ZSO trwającego minimum 6 miesięcy – 2 razy dziennie, jeśli lek jest stosowany z sybstitutami łez, wymagane jest zachowanie odstępu czasowego około 15 minut; dawkowanie w innym schemacie („off-label”) do 4 razy dziennie.

Możliwe jest sporządzanie preparatu recepturowego w warunkach aptecznych (sterylne laboratorium) – 0,2 ml roztworu do iniekcji Sandimmune Neoral 50 mg/ml dodajemy do 2,0 ml sterylnego roztworu 0,9% NaCl oraz roztworu olejowego w stężeniu 2% (20, 21).

CsA 0,1% (Ikervis, Santen) – dawkowanie 1 raz dziennie wieczorem, minimum przez 6 miesięcy, w przypadkach przewlekłych jest wskazane stosowanie stałe zależnie od stanu klinicznego.

Działanie immunomodulacyjne – dochodzi do zmniejszenia liczby komórek zapalnych i biomarkerów na powierzchni oka oraz do zwiększenia gęstości komórek kubkowych spojówki i rogówki, to skutkuje: poprawą stanu powierzchni oczu i jakości filmu łzowego, indukcją wydzielania gruczołów/ zwiększeniem produkcji filmu łzowego, indukcją skutecznej stymulacji nerwów czuciowych w rogówce i spojówkach oraz normalizacją sygnałów nerwowych do gruczołów łzowych.

Działanie 0,1% CsA potwierdzają wyniki licznych badań klinicznych:

- Phase IIb study, NVG08B112 (132 pacjentów z ZSO w stadiach od średniego do ciężkiego, obserwacja 3-miesięczna),
- Phase IIa study N09F0502 (53 pacjentów z zespołem Sjögrena i ZSO w stadiach od średniego do ciężkiego, obserwacja 3-miesięczna),

- Phase III study, SANSIKA study (246 pacjentów z suchym zapaleniem rogówki i spojówek w przebiegu ZSO, obserwacja 12-miesięczna),
- Phase III study SICCANOVE 1 (32 pacjentów z ZSO w stadiach od średniego do ciężkiego, obserwacja 6-miesięczna).

Ryzyko penetracji do gałki ocznej, absorpcji do krwi i działania ogólnoustrojowego cyclosporyny podawanej do worka spojówkowego jest minimalne. Preparat wykazuje wysoki profil bezpieczeństwa podczas długotrwałej terapii.

Dwuletnie doświadczenia oraz obserwacje własne ponad 40 pacjentów z różnych grup wiekowych i wskazań terapeutycznych potwierdzają wysoką skuteczność i bezpieczeństwo preparatu.

Cyclosporine 2,0

Restasis X, lek o wyższym stężeniu cyclosporyny (Restasis – stężenie cyclosporyny 0,05%), wykazuje analogiczny mechanizm działania immunosupresyjnego poprzez inhibicję kalcyneuryny, który redukuje proces zapalny w przebiegu ZSO. Preparat znajduje się w II fazie badań klinicznych w Stanach Zjednoczonych.

Podspojówkowy implant zawierający cyclosporynę, uwalnianie przez 12 miesięcy; główne wskazanie to stany po transplantacji rogówki wysokiego ryzyka.

Terapia jest uważana za skuteczną, ale ma swoje negatywne aspekty – relatywnie wysoki koszt i potencjalne ryzyko wystąpienia efektów ubocznych.

Inne leki wiążące się z immunofiliną – tacrolimus i sirolimus – podobnie jak cyclosporyna oddziałują poprzez blokowanie

kalcyneuryny, hamują czynność dojrzałych komórek bez wpływu na proces ich dojrzewania.

W badaniach są również formuły o przedłużonym działaniu – jako nośniki wykorzystano soczewki kontaktowe lub zatyczki do punktów łzowych (22).

Możliwości miejscowego zastosowania cyclosporyny

Schorzenia:

- MGD, szczególnie w przebiegu GvHD,
- DED, ze szczególnym wskazaniem ciężkiego ZSO w przebiegu pierwotnego i wtórnego zespołu Sjögrena oraz reakcji GvHD,
- wiosenne alergiczne zapalenie spojówek i rogówki VKC (zmniejszenie dolegliwości bólowych i miejscowego stanu zapalnego),
- powierzchniowe punktowate zapalenie rogówki Thygesona,
- atopowe zapalenie spojówki i rogówki AKC (obniżenie ekspresji HLA-DR na limfocytach T, B i komórkach prezentujących antygen, zmniejszenie wytwarzania immunoglobulin),
- adenowirusowe epidemiczne zapalenie spojówek i rogówki – zmniejszenie liczby osadów podnabłonkowych i częstości nawrotów,
- owrzodzenie rogówki – zmniejszenie stanu zapalnego, przyspieszenie gojenia,
- wrzód Moorena,
- zapalenie rogówki o etiologii HSV,
- keratopatie neurotroficzne,
- keratopatia w przebiegu GvHD,
- zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej (szczególnie stany niereagujące na leczenie kortykosteroidami),

- zapalenie współczulne,
- inne autoimmunologiczne zapalenia błony naczyniowej.

Stany poooperacyjne:

- stan po usunięciu zaćmy – zmniejszenie miejscowego stanu zapalnego na powierzchni oka u pacjentów z pierwotnym i wtórnym ZSO,
- po usunięciu skrzydlika – zmniejszenie liczby nawrotów,
- po zabiegach przeciwjaskrowych,
- po przeszczepieniach rogówki – zapobieganie reakcji odrzucania, przeszczepienia wysokiego ryzyka,
- po chirurgii refrakcyjnej – poprawa czucia rogówkowego (regeneracja włókien nerwowych).

Pozostałe możliwości terapeutyczne:

- terapia biologiczna, w tym szczególnie cenne krople z surowicy własnej (23, 24),
- zastosowanie nabłonkowych czynników wzrostu (Epidermal Growth Factor – EGF) – indukują wzrost liczby komórek nabłonka rogówki i przyspieszają ich migrację; wpływają na proliferację komórek nabłonka rogówki i wykazują właściwości przeciwapoptotyczne.

TGF beta odpowiada za migrację komórek nabłonka rogówki oraz utrzymanie ich w stanie niezróżnicowania. Witamina A zmniejsza nowotworzenie podnabłonkowe. Substancja P stymuluje proliferację i migrację fibroblastów oraz aktywność metaloproteinaz macierzy, ale jest mało stabilna. Beta 2 makroglobulina hamuje kolagenazy rogówkowe.

- Czynniki wzrostu nerwów (NGF).

- LFA-1- roztwór oczny Liftitegrast 5,0% (dotychczas SAR 1118) – drobnocząsteczkowy antagonistą integryn.
- Anakinra (Kineret, Amgen Inc) – rekombinowany nieglikozylowany antagonistą receptora dla ludzkiej interleukiny-1 (IL-1Ra). Kineret różni się od natywnego ludzkiego IL-1Ra tym, że zawiera dodatkową pojedynczą metioninę na końcu aminowym.

W lipcu 2016 roku FDA zatwierdziła nowy preparat immunomodulujący Xiidra (5-procentowe krople oczne pozbawione środków konserwujących) zawierający jako substancję czynną lifitegrast. Lifitegrast, składnik aktywny w preparacie Xiidra, blokuje interakcję ICAM-1 i LFA-1, która jest kluczowym mediatorem zapalenia związanego z ZSO. Wyniki badań *in vitro* wykazały, że preparat Xiidra może hamować rekrutację uprzednio aktywowanych limfocytów T, aktywację nowo rekrutowanych komórek T oraz uwalnianie cytokin prozapalnych przerywających cykl stresu w ciągu całego cyklu. Dokładny mechanizm działania preparatu Xiidra stosowanego w leczeniu ZSO nie jest znany.

Omawiając możliwości leczenia immunomodulującego celowo pominięto obszerną tematykę możliwości, które daje nam zastosowanie steroidowych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych, zainteresowanych odsyłamy do opublikowanych materiałów (4, 22, 25, 26).

Leki immunosupresyjne mają za zadanie hamowanie reakcji immunologicznych. Właściwości immunosupresyjne zatem mają zarówno glikokortykosteroidy (hamowanie transkrypcji genów cytokin), cytostatyki (hamowanie syntezy puryn), leki alkilujące (blokujące syntezę DNA), leki przeciwcytokinowe

i inhibitory interleukiny IL-1 beta, jak i szczególnie omówione powyżej leki wiążące się immunofiliną (blokery kalcyneuryny).

Specyficznego bardzo rozważnego podejścia wymagają od nas pacjenci z reumatycznym zapaleniem stawów (RZS). Shizuyo Tsujimura i Yoshiya Tanaka w swojej pracy, która ukazała się w *World J Exp Med* 2015 November 20; 5(4): 225–231, proponują, aby zastosowanie konkurentów P-gp takich jak cyklosporyna, takrolimus i hydroksy-kloroquina, będących potencjalnie skutecznymi terapiami dla pacjentów z RZS wysoce aktywnym, opornych na leczenie konwencjonalnymi DMARD, było rozważane klinicznie. W takich przypadkach leczeniem miejscowym poza substytucją wszystkich warstw filmu łzowego, termoterapią i higieną brzożógów powiek jest włączenie miejscowych leków immunomodulacyjnych (27).

Zespół suchego oka jako grupa heterogenna immunologicznie (we łożach zidentyfikowano około 1800 protein) wymaga zatem indywidualizacji leczenia. Możliwości stosowania nowoczesnych rozwiązań farmakologicznych, szczególnie opartych na wyko-

rzystaniu nanotechnologii, poszerza istotnie dostępne rozwiązania terapeutyczne.

Do dzisiaj nie opracowano metody gwarantującej całkowite wyleczenie zaburzeń powierzchni oka, a stosowanie substytucji łez to jedynie leczenie objawowe, które nie zawsze przynosi subiektywną i obiektywną poprawę.

Problem przewlekłego dyskomfortu, na który uskarża się pacjent, nie powinien być bagatelizowany. Co prawda lekarza specjalistę i pacjenta może zniechęcać brak oczekiwanego sukcesu terapeutycznego, lecz do tego mogą się przyczyniać odparowywanie preparatu, nieprawidłowe ustawienie brzożógów powiek albo nierozpoznana i w konsekwencji nieleczona choroba ogólna.

Na podstawie danych z kwestionariusza OSDI, zgodnie z metodyką ODISSEY, zaburzenia powierzchni oka rozpoznano u 63% polskich pacjentów, którzy zgłosili się na badania do lekarzy okulistów. Obecnie uważa się, że problem zaburzeń powierzchni oka dotyka w trybie ostrym i przewlekłym nawet 50% populacji ogólnej – co piąty pacjent opuszczający gabinet okulistyczny nie zostaje poddany badaniom diagnostycznym.

Piśmiennictwo:

1. Ambroziak AM, Krawczyk P, Skopiński P: *Zaburzenia powierzchni oka w ujęciu immunologicznym ze szczególnym uwzględnieniem spojówki i nabłonka rogówki*. Kontaktologia i Optyka Okulistyczna. 2013; 1: 16–19.
2. Ambroziak AM, Krawczyk P, Skopiński P: *Zaburzenia powierzchni oka w ujęciu immunologicznym ze szczególnym uwzględnieniem spojówki i nabłonka rogówki*. Program Edukacyjny Kompendium Okulistyki. 2012; 4 (20): 4–13.
3. Ambroziak AM, Szaflik J, Ambroziak M, Skopiński P: *Immunomodulacja na powierzchni oka – cyklosporyna*. Okulistyka po Dyplomie. Luty 2015: 5–12.
4. Ambroziak AM, Szaflik J, Szaflik JP, Ambroziak M, Witkiewicz J, Skopiński P: *Immunomodulation on the ocular surface: a review*. Cent Eur J Immunol 2016; 4(2): 195–208.
5. Dartt DA, Dana R, D'amore P, Niederkorn JY: *Immunology, Inflammation and Diseases of the Eye*. Elsevier Ltd. 2011, 3–18, 50–58, 64–73.
6. Dry Eye Workshop (DEWS) 2007. *Ocular Surface*; April 2007, Vol. 5, No. 2: 75–194.
7. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K, et al.: *The International Work-*

- shop on Meibomian Gland Dysfunction: *Executive Summary*. IOVS March 2011, 52: 1922–1929; doi:10.1167/iovs.10-6997a.
8. Geerling G, Tauber J, Baudouin Ch, GotoE, Matsu-moto Y, O'Brien T, et al.: The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: *Report of the Subcommittee on Management and Treatment of Meibomian Gland Dysfunction*. IOVS March 2011 52: 2050–2064; doi:10.1167/iovs.10-6997g.
 9. Korb DR, Henriquez AS: *Meibomian gland dysfunction and contact lens intolerance*. J Am Optom Assoc. 1980 Mar; 51(3): 243–251.
 10. Hunter PA, Wilhelmus KR, Rice NSC, Jones BRP: *Cyclosporin A applied topically to the recipient eye inhibits corneal graft rejection*. Clin Exp Immunol. 1981; 45: 173–177.
 11. Acheampong AA, Shackleton M, Tang-Liu DDS, Ding S, Stern ME, Decker R: *Distribution of cyclosporin A in ocular tissues after topical administration to albino rabbits and beagle dogs*. Current Eye Research. 1999; vol. 18, no. 2, pp. 91–103.
 12. Acheampong A, Shackleton M, Lam S, Rudewicz P, Tang-Liu D: *Cyclosporine distribution into the conjunctiva, cornea, lacrimal gland, and systemic blood following topical dosing of cyclosporine to rabbit, dog, and human eyes*. Advances in Experimental Medicine and Biology. 1998; vol. 438, pp. 1001–1004.
 13. Daull P, Lallemand F, Phillips B, Lambert G, Buggage R, Garrigue JS: *Distribution of cyclosporine A in ocular tissues after topical administration of cyclosporine A-cationic emulsion to pigmented rabbits*. Investigative Ophthalmology & Visual Science 2011; vol. 186, p. 376.
 14. Kaswan RL: *Intraocular penetration of topically applied cyclosporine*. Transplantation Proceedings. 1988; vol. 20, no. 2, supplement, pp. 650–655.
 15. Lallemand F, Felt-Baeyens O, Besseghir K, Behar-Cohen F, Gurny R: *Cyclosporine A delivery to the eye: a pharmaceutical challenge*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2003; vol. 56, no. 3, pp. 307–318.
 16. Yokoi N: *Dry Eye Syndrome: Basic and Clinical Perspectives*, UK June 2013 Future Medicine Ltd 2013 Future Medicine Ltd (doi: 10.2217/9781780842646)
 17. Perry HD, Doshi-Carnevale S, Donnenfeld ED, Solomon R, Biser SA, Bloom AH: *Efficacy of commercially available topical cyclosporine A 0.05% in the treatment of meibomian gland dysfunction*. Cornea. 2006 Feb; 25(2): 171–175.
 18. Perry HD, Doshi S, Donnenfeld ED, Biser SA, Bloom AH: *Double Masked Randomized Controlled Study Evaluating Topical 0.05% Cyclosporine A in the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction (Posterior Blepharitis)*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003; 44: E-Abstract 1395 – B 291.© 2003 ARVO
 19. Buggage RR, Amrane M, Ismail D, Lemp MA, Leonardi A, Baudouin C: *The effect of Cyclokat (unpreserved 0.1% cyclosporine cationic emulsion) on corneal involvement in patients with moderate to severe dry eye disease participating in a phase III, multicenter, randomized, controlled, double-masked, clinical trial*. European Journal of Ophthalmology, RF- COR-115, SOE, Geneva, Switzerland, 2011. DOI:10.5301/EJO.2011.7544
 20. Lallemand F, Daull Ph, Benita S, Buggage R, Garrigue JS: *Successfully Improving Ocular Drug Delivery Using the Cationic Nanoemulsion*. Novasorb Hindawi Publishing Corporation, Journal of Drug Delivery, Vol. 2012, Article ID 604204, 16 pages, doi: 10.1155/2012/604204.
 21. Ambroziak AM: *Zaburzenia powierzchni oka – jak indywidualizować leczenie?* Okulistyka po Dyplomie. 2013; tom 3, nr 5(15): 36–52.
 22. Gupta C, Chauhan A: *Ophthalmic delivery of cyclosporine A by punctal plugs*. Journal of Controlled Release. 2011; vol. 150, no. 1: pp. 70–76.
 23. Prost ME: *Kliniczna Farmakologia Okulistyczna*. Edra Urban&Partner Wrocław 2016; 196–216, 468–473.
 24. Wróbel-Dudzińska D, Pyszniak E, Kuna A, Żarnowski T: *Produkty krwiopochodne w leczeniu zespołu suchego oka*. Okulistyka. 2014; 1: 69–71.
 25. Bielecka A, Ambroziak AM, Skopiński P, Langwińska-Wośko E: *Zastosowanie kortykosteroidów w okulistyce*. Kontaktologia i Optyka Okulistyczna. 2011; 1: 7–10.
 26. Langwińska-Wośko E, Bielecka A, Ambroziak AM, Skopiński P: *Niesteroidowe leki przeciwzapalne w okulistyce*. Okulistyka. 2011; 3: 17–20.
 27. Tsujimura S, Tanaka Y: *Disease control by regulation of P-glycoprotein on lymphocytes in patients with rheumatoid arthritis*. World J Exp Med. 2015 November 20; 5(4): 225–231.

Pytania:

1. Mucyny są stale produkowane i wydzielane przez:

- A. Komórki kubkowe spojówki gałkowej i powiekowej.
- B. Komórki wielowarstwowego nabłonka płaskiego rogówki i spojówki.
- C. Komórki nabłonka spojówki gałkowej.
- D. Prawidłowe są odpowiedzi A i B.
- E. Komórki kubkowe nabłonka spojówki powiekowej.

2. Liczba komórek wytwarzających śluz zmniejsza się:

- A. Wraz z wiekiem.
- B. W wyniku procesów zapalnych.
- C. W wyniku niedoboru witaminy A.
- D. Wszystkie odpowiedzi są prawidłowe.
- E. Prawidłowe są odpowiedzi A i B.

3. Miejscowe leczenie cyklosporyną powoduje:

- A. Zmniejszenie IL-6 w nabłonku spojówki u pacjentów z ZSO od umiarkowanego do ciężkiego.
- B. Zwiększenie IL-6 w nabłonku spojówki u pacjentów z ZSO od umiarkowanego do ciężkiego.
- C. Zmniejszenie IL-6 w nabłonku rogówki u pacjentów z ZSO od umiarkowanego do ciężkiego.
- D. Zmniejszenie IL-6 w nabłonku rogówki u pacjentów z ZSO od umiarkowanego do ciężkiego.
- E. Miejscowe leczenie cyklosporyną nie wpływa na stężenie cytokin.

4. Zaznacz nieprawidłowe stwierdzenie dotyczące mucyn:

- A. Mucyny są glikoproteinami o wysokiej masie cząsteczkowej charakteryzującymi się niską O-glikozylacją.
- B. Mucyny występujące na powierzchni oka dzielimy na transbłonowe lub wydzielnicze.

C. Mucyny występujące na powierzchni oka i związane z błonami komórkowymi to MUC1, MUC4 oraz MUC16.

D. Mucyny wolne, znajdujące się w warstwie śluzowej filmu łzowego, to: MUC2, MUC5AC i MUC19.

E. Mucyny wchodzą w skład frakcji śluzowo-wodnej filmu łzowego.

5. Zaznacz prawidłowe stwierdzenie dotyczące limfocytów Th:

A. Limfocyty Th są subpopulacją limfocytów T pełniących funkcje związane z pobudzeniem odpowiedzi odpornościowej.

B. Tylko 10% limfocytów Th nosi na swojej powierzchni cząsteczki CD4.

C. Limocyty TH CD4 rozpoznają antygeny połączone z cząsteczkami MHC klasy I.

D. Limfocyty Th są hamowane przez komórki prezentujące antygen (APC, Antigen Presenting Cell) w obrębie węzła chłonnego.

E. Limfocyty Th są nazywane limfocytami pomocniczymi.

6. Antygen różnicowania komórkowego – okreśłany w skrócie jako CD (Cluster of Differentiation, gronko różnicowania) jest standardem używanym w celu identyfikacji molekuł na powierzchni komórek. CD mogą działać na wiele sposobów i dzielą się na populacje, spośród których powszechnie znane cząstki CD to:

A. CD4 charakteryzująca limfocyt T pomocniczy (T helper).

B. CD8 charakteryzująca limfocyt T cytotoksyczny.

C. CD16 charakteryzująca aerytrocyt.

D. Prawidłowe są odpowiedzi A i B.

E. Wszystkie odpowiedzi są prawidłowe.

7. W przebiegu ZSO obserwujemy:

A. Wzrost ekspresji receptorów TLR (Toll Like Receptors), które występują w nabłonku rogówki.

- B. Spadek ekspresji receptorów TLR (Toll Like Receptors), które występują w nabłonku rogówki.
- C. Wzrost ekspresji inhibitorów receptorów TLR (Toll Like Receptors), które występują w nabłonku rogówki.
- D. Spadek ekspresji inhibitorów receptorów TLR (Toll Like Receptors), które występują w nabłonku rogówki.
- E. ZSO nie wpływa na ekspresję TLR.

8. Główne mechanizmy odpowiedzialne za rozwój stanu zapalnego w przebiegu ZSO to:

- A. Upośledzona funkcja gruczołu łzowego – obniżenie wydzielania naturalnych czynników przeciwzapalnych, np. laktoferyny.
- B. Zwiększona osmolarność filmu łzowego – bodziec prozapalny wywołujący zwiększoną produkcję IL-1, IL-8, TNF-alfa, MMPs.
- C. Zwiększone stężenie metaloproteinaz (enzymów odpowiadających za degradację macierzy zewnątrzkomórkowej; MMPs) w filmie łzowym, które prowadzi do lizy komórek podstawnych nabłonka rogówki i białek oraz zapewnia ciągłość bariery rogówkowej (okludyny).
- D. Wszystkie odpowiedzi są prawidłowe.
- E. Prawidłowe są odpowiedzi A i B.

9. Zaznacz prawdziwe zdanie określające cyklosporynę:

- A. Cyklosporyna (łac. Ciclosporinum) to nieorganiczny związek chemiczny, lek o działaniu immunosupresyjnym.
- B. Cyklosporyna jest cyklicznym peptydem złożonym z 31 aminokwasów (undekapeptyd).
- C. Po raz pierwszy została wyizolowana z grzybów *Tolypocladium inflatum* znalezionych w próbce ziemi pochodzącej z Norwegii.
- D. Masa cząsteczkowa cyklosporyny wynosi 100202,6 Da.
- E. Cyklosporyna należy do substytutów filmu łzowego.

10. W okulistyce po raz pierwszy cyklosporynę zastosowano miejscowo w roku:

- A. 1980.
- B. 1981.
- C. 1998.
- D. 2008.
- E. 2014.

11. Cyklosporyna działa dwuetapowo:

- A. Na pierwszym etapie wiąże się ze swoim wewnątrzkomórkowym receptorem – cyklofiliną (analogiem immunofiliny), białkiem cytoplazmatycznym limfocytów T (ingerencja w proces molekularny w limfocytach T po ich stymulacji przez komórkę prezentującą antygen).
- B. Na drugim etapie kompleks cyklosporyna–cyklofilina wiąże kalcyneurynę – kluczowy wapniozależny enzym o cechach fosfatazy, uniemożliwiając aktywowanie przez nią czynnika jądrowego pobudzonych limfocytów T (ang. NFAT) – czynnika transkrypcyjnego stymulującego transkrypcję IL-2.
- C. Prawidłowe są odpowiedzi A i B.
- D. Na drugim etapie kompleks cyklosporyna–cyklofilina wiąże kalcyneurynę – kluczowy wapniozależny enzym o cechach fosfatazy, umożliwiając aktywowanie przez nią czynnika jądrowego pobudzonych limfocytów T (ang. NFAT) – czynnika transkrypcyjnego stymulującego transkrypcję IL-2.
- E. Prawidłowe są odpowiedzi A i D.

12. Zaznacz nieprawidłowe stwierdzenie dotyczące działania cyklosporyny:

- A. Działanie cyklosporyny ma miejsce we wczesnych fazach cyklu komórkowego (G0 i G1) i prowadzi do komórkowej apoptozy.
- B. Cyklosporyna hamuje komórkowe i humoralne reakcje immunologiczne.
- C. Cyklosporyna modyfikuje reakcje zapalne.
- D. Cyklosporyna wywiera wpływ na migrację limfocytów.
- E. Cyklosporyna jest immunomodulatorem.

13. Cyklosporyna zmniejsza wydzielanie limfokin, m.in. IL-2 (główny mechanizm), IL-3, IL-4, IL-5, oraz:

- A. Czynnika martwicy nowotworu TNF alfa.
- B. Interferonu IFN gamma.
- C. Czynnika wzrostu komórek (TCGF).
- D. Wszystkie odpowiedzi są prawidłowe.
- E. Prawidłowe są odpowiedzi A i B.

14. Działanie cyklosporyny wpływa na proces aktywacji limfocytów T_h poprzez:

- A. Blokadę sekrecji IL-2 z limfocytów Th.
- B. Hamowanie rozrostu zależnego od limfocytów T CD4+.
- C. Ograniczenie funkcji komórek NK.
- D. Wszystkie odpowiedzi są prawidłowe.
- E. Prawidłowe są odpowiedzi A i B.

15. Działanie cyklosporyny:

- A. Jest nieodwracalne.
- B. Nie wykazuje ona działania limfocytotoksycznego.
- C. Hamuje hemopoezę i wpływa na czynność komórek fagocytarnych oraz komórek nowotworowych.
- D. Wszystkie odpowiedzi są prawidłowe.
- E. Prawidłowe są odpowiedzi A i B.

16. Cyklosporyna ma zastosowanie:

- A. Prozapalne.
- B. Przeciwniekcyjne.
- C. Przeciwzapalne.
- D. Proapoptyczne.
- E. Neuroprotektcyjne.

17. Cyklosporyna charakteryzuje się:

- A. Bardzo istotnym obniżeniem działań niepożądanych w porównaniu z klasycznym leczeniem przeciwzapalnym z wykorzystaniem steroidów.
- B. Bardzo istotnym zwiększeniem działań niepożądanych w porównaniu z klasycznym leczeniem przeciwzapalnym z wykorzystaniem steroidów.

C. Zakresem działań niepożądanych porównywalnym z klasycznym leczeniem przeciwzapalnym z wykorzystaniem steroidów.

- D. Nieistotnym obniżeniem działań niepożądanych w porównaniu z klasycznym leczeniem przeciwzapalnym z wykorzystaniem steroidów.
- E. Bardzo istotnym zwiększeniem działań niepożądanych w porównaniu z klasycznym leczeniem przeciwzapalnym z wykorzystaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

18. Cyklosporynę w stężeniu 0,1% w postaci nanoemulsji kationowej pozbawionej konserwantów stosujemy:

- A. 1 raz dziennie.
- B. 2 razy dziennie.
- C. 4 razy dziennie.
- D. 10 razy dziennie.
- E. 1 raz w tygodniu.

19. Ikervis należy stosować:

- A. Maksymalnie do 10 dni.
- B. Minimalnie do 6 miesięcy.
- C. Maksymalnie do 2 lat.
- D. Minimalnie do 16 miesięcy.
- E. Maksymalnie do 12 miesięcy.

20. Zaznacz prawidłowe stwierdzenie dotyczące preparatu Ikervis:

- A. Jest 0,1-procentowym roztworem wodnym cyklosporyny.
- B. Zawiera 0,1-procentową cyklosporynę w postaci nanoemulsji kationowej.
- C. Zawiera 0,1-procentową cyklosporynę w postaci nanoemulsji anionowej.
- D. Zawiera 1,0-procentową cyklosporynę w postaci nanoemulsji kationowej.
- E. Zawiera 10,0-procentową cyklosporynę w postaci nanoemulsji kationowej.

21. ZSO jest schorzeniem o podłożu:

- A. Zwyródnieniowym.
- B. Infekcyjnym.
- C. Zapalnym.
- D. Prawidłowe są odpowiedzi B i C.
- E. Prawidłowe są odpowiedzi A i B.

22. Podstawą leczenia ZSO jest:

- A. Objawowa substytucja filmu łzowego.
- B. Miejscowe leczenie przeciwinfekcyjne.
- C. Miejscowe leczenie prozapalne.
- D. Miejscowa substytucja kwasów omega-3.
- E. Ogólne leczenie przeciwzapalne.

23. Postacie cyklosporyny badane klinicznie to:

- A. Implanty doszkliskowe.
- B. Implanty podspojówkowe.
- C. Iniekcje doszkliskowe.
- D. Iniekcje podspojówkowe.
- E. Implanty oczodołowe.

24. Stany poooperacyjne będące wskazaniem do miejscowego stosowania cyklosporyny to:

- A. Stan po usunięciu zaćmy – zmniejszenie miejscowego stanu zapalnego na powierzchni oka u pacjentów z pierwotnym i wtórnym ZSO.

B. Stan po przeszczepieniach rogówki – zapobieganie reakcji odrzucania, przeszczepienia wysokiego ryzyka.

C. Stan po chirurgii refrakcyjnej – poprawa czucia rogówkowego (regeneracja włókien nerwowych).

D. Wszystkie odpowiedzi są prawidłowe.

E. Prawidłowe są odpowiedzi B i C.

25. Cyklosporyny miejscowo nie stosuje się w przypadku:

A. Adenowirusowego epidemicznego zapalenia spojówek i rogówki.

B. Aktywnego owrzodzenia rogówki o podłożu grzybiczym.

C. Keratopatii neurotroficznych.

D. Keratopatii w przebiegu GvHD.

E. ZSO.

PROGRAM EDUKACYJNY
„KOMPENDIUM OKULISTYKI”

Zeszyt 4'2016 (36)

SOCZEWKI WIELOOGRNIOWE – TERAZNIEJSZOŚĆ I PRZYSZŁOŚĆ

dr n. med. Karolina Podborczyńska-Jodko, FEBO, prof. dr hab. n. med. Wojciech Lubiński, FEBO

Odpowiedzi na pytania

1 B	6 C	11 B	16 B	21 D
2 D	7 D	12 A	17 B	22 D
3 A	8 D	13 C	18 D	23 D
4 C	9 C	14 A	19 B	24 D
5 A	10 D	15 C	20 D	25 D

PROGRAM EDUKACYJNY DLA LEKARZY PRAKTYKÓW
„KOMPENDIUM OKULISTYKI”

Zeszyt 1'2017 (37)

**IMMUNOMODULACJA MIEJSCOWA
W PRZEBIEGU ZESPOŁU DYSFUNKCYJNYCH ŁEZ
I SCHORZEŃ POWIERZCHNI OKA – GYKLOSPORYNA**

dr n. med. Anna M. Ambroziak, lek. Agnieszka Nasiłowska-Paciorek

Odpowiedzi na pytania*

imię i nazwisko

adres

.....

tel.e-mail:

1.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

2.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

3.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

4.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

5.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

6.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

7.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

8.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

9.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

*Odpowiedzi na pytania zawarte w zeszytcie 1'2017 (37) prosimy odsyłać do 20 lipca 2017 roku.



10.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

11.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

12.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

13.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

14.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

15.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

16.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

17.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

18.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

19.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

20.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

21.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

22.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

23.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

24.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

25.

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.

Wyrażam zgodę na przetwarzanie moich danych osobowych w celach marketingowych z zachowaniem gwarancji poufności danych osobowych zawartych w niniejszym zgłoszeniu zgodnie z wymogami ustawy o ochronie danych osobowych z dnia 29 sierpnia 1997 r. (Dz.U. z 1997 r., Nr 133, poz. 883 z późniejszymi zmianami).

podpis

data

Na podstawie: Ambroziak AM, Szaflik J, Szaflik JP, Ambroziak M, Witkiewicz J, Skopiński P: *Immunomodulation on the ocular surface: a review*. Cent Eur J Immunol. 2016; 4(2): 195–208.

Ze względu na złożoność procesów zachodzących na powierzchni oka prawidłowe rozpoznanie, a także wdrożenie skutecznej terapii schorzeń powierzchni oka wciąż przysparza wielu problemów w codziennej praktyce okulistycznej. Ostatnie doniesienia naukowe dotyczące procesów immunologicznych pozwoliły spojrzeć na ten problem z innej strony. Prawidłowa terapia skutecznie zmniejsza procesy zapalne, które prowadzą do hiperosmolarności filmu łzowego, niestabilności łez, a w konsekwencji do zespołu suchego oka, a także je hamuje.

W opublikowanej na łamach *Central European Journal of Immunology* pracy autorzy w sposób przystępny prezentują anatomie oraz fizjologię procesów immunologicznych toczących się na powierzchni oka, zwracając uwagę m.in. na rolę komórek T, cytokin i immunoglobulin oraz na ich wpływ na objawy odczuwane przez pacjentów.

Dużą część artykułu została poświęcona nowym terapiom zespołu suchego oka, w tym terapii cyklosporyną A. Cyklosporyna A jest organicznym związkiem chemicznym o działaniu immunosupresyjnym. W 2002 roku została zatwierdzona przez FDA do użytku w okulistyce. Cyklosporyna na pierwszym etapie działania łączy się z cyklofiliną, białkiem cytoplazmatycznym limfocytów T. Na kolejnym etapie kompleks powstały z połączenia cyklosporyny z cyklofiliną wiąże się z kalcyneuryną (kluczowy wapnizależny enzym cechach fosfatazy), uniemożliwiając aktywowanie przez nią czynnika jądrowego pobudzonych limfocytów T (ang. NFAT) – czynnika transkrypcyjnego stymulującego transkrypcję IL-2. Defosforylacja NFAT powoduje jego przemieszczenie do jądra komórkowego i rozpoczęcie transkrypcji genów dla wybranych cytokin. Działanie cyklosporyny prowadzi do apoptozy komórkowej. Cyklosporyna A zmniejsza wydzielanie limfokin, m.in. IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, TNF α , INF γ oraz TCGF. Blokuje komórkowe i humoralne reakcje immunologiczne i modyfikuje procesy zapalne. Jej działanie jest odwracalne, nie wykazuje ona działania limfocytotoksycznego, nie prowadzi do procesów rozrostowych.

W przebiegu zespołu suchego oka cyklosporyna A zapobiega patologicznej apoptozie nabłonka wydzielniczego w wyniku blokady nieswoistych porów błony mitochondrialnej odpowiedzialnych za przejściowy wzrost ich przepuszczalności dla cząsteczek. To powoduje wzmożoną produkcję filmu łzowego. Cyklosporyna A jest stosowana przeciwwzapalnie i antyapoptotycznie. W schemacie leczenia przeciwwzapalnego ciężkiej postaci zespołu suchego oka jej stosowanie jest zalecane przez 6 miesięcy, łącznie z 2-miesięczną terapią glikokortykosteroidami i preparatami sztucznych łez. W tym miejscu należy nadmienić, że miejscowo stosowana cyklosporyna zapobiega także odrzutom przeszczepów rogówki.

Opracowała dr n. med. Anna M. Ambroziak

**Informacje dotyczące programu
dostępne są na stronie www.pto.com.pl**

PARTNER PROGRAMU



Po wypełnieniu dołączonej karty odpowiedzi
proszę przekazać ją przedstawicielowi firmy Santen OY
Przedstawicielstwo w Polsce
lub odesłać na adres:

Santen Oy S.A. Przedstawicielstwo w Polsce
Al. Jerozolimskie 162
02-342 Warszawa

W przypadku pytań prosimy o kontakt telefoniczny:
+48 22 501 66 19
lub mailowy na adres:
radoslaw.rajkowski@santen.com