

Jerzy Toczolowski, Maria Lewandowska-Furmanik i Stanisław Misztal

Miejscowe zastosowanie cyclosporyny w niebakteryjnych owrzodzeniach rogówki

Local use of cyclosporin in corneal ulceration

Summary. The authors present the results of local use of cyclosporin solution in 6 patients with corneal ulcerations occurring in Sjögren disease, rheumatic disease and after corneal transplantation. The ulceration was healed in all patients. The cyclosporin, locally applied, has no side effects and may be an efficient way in the treatment of some immunological diseases of cornea.

Hasła: rogówka, niebakteryjne owrzodzenia, cyclosporyna

Key words: cornea, nonbacterial corneal ulceration, cyclosporine

Cyclosporyna (CsA) jest przedstawicielem nowej grupy leków immunosupresyjnych tzw. immunomodulatorem^{1,3,6,9}. Pierwsze doniesienia o korzystnym wpływie CsA w hamowaniu reakcji odrzutu przeszczepu narządów mięszzowych pojawiły się w 1976 r.^{1,7,10}. Mechanizm działania immunosupresyjnego CsA nadal nie jest w pełni poznany. Działa on we wczesnych stadiach reakcji immunologicznych. Hamuje działanie limfocytów T odgrywających ważną rolę inductorów odpowiedzi immunologicznych i powoduje hamowanie powstawania interleukin a także gamma interferonu^{1,2,10}. Niewykluczony jest również ewentualny wpływ CsA na działanie antygenów zgodności tkankowej typu HLA¹⁰. Jednakowoż ostateczny mechanizm działania CsA na kompleks odpowiedzi immunologicznej pozostaje niejasny. CsA znalazła zastosowanie w leczeniu prowadzonym po przeszczepieniu narządów i w przypadkach chorób z autoagresji^{1,2}. W okulistyce CSA jest lekiem używanym w oftalmopatii *Gravesa*, w zespole rozmiękania rogówki, w chorobie *Behceta*, zespole *Sjögrena*, w zapaleniach błony naczyniowej opornych na leczenie kortykosteroidami^{1,3,5,10}. CsA może być podawana ogólnie, ale sposób ten obciążony jest wysoką toksycznością leku^{1,7} lub też miejscowo, co ogranicza efekty uboczne^{1,3,10}.

Celem naszego doniesienia jest przedstawienie własnych doświadczeń w stosowaniu CsA podawanej w przebiegu niebakteryjnych owrzodzeń rogówki.

Material i metoda

U 6 chorych zastosowano miejscowo cyclosporynę A (Sandimmune) w 2% roztworze oleju rycynowego. Krople podawano 2 × dziennie. U 2 chorych płci żeńskiej w wieku 58 i 64 lata wystąpiło nieogójące się w ciągu 2-3 tygodni owrzodzenie rogówki w przebiegu zespołu *Sjögrena*. Mimo zamknięcia punktów łzowych za pomocą kauteryzacji i zastosowania miękkich soczewek kontaktowych, utrzymywał się ubytek rogówki o lekko nacieczonych brzegach średnicy 2,5 — 3,5 mm. U tych chorych zastosowano w leczeniu roztwór CsA. U jednej chorej owrzodzenie rogówki zagoiło się po 5 dniach, a u następnej po 6 dniach stosowania leku.

U 2 kobiet i u 1 mężczyzny w wieku 61, 63 i 72 lata wystąpiło brzeżne owrzodzenie rogówki w przebiegu choroby reumatycznej. Owrzodzenie mimo miejscowego stosowania antybiotyków i kortykosteroidów nie uległo zagojeniu przez okres 3-4 tygodni. U jednego chorego wykonano nacięcie spojówek w rąbku, które również nie doprowadziło do zagojenia się owrzodzenia. Po zastosowaniu CsA w kroplach u 2 chorych owrzodzenie zagoiło się po 6 dniach leczenia, u jednego po 7 dniach.

U jednego chorego w wieku 47 lat po 3 miesiącach od przeprowadzenia keratoplastyki drążącej stwierdzono w obrębie przeszczepu obrzęk nabłonka i nacieki o średnicy 0,2-0,4 mm umiejscowione pod

nabłonkiem w przednich warstwach istoty właściwej rogówki. U chorego zastosowano w leczeniu ogólnie kortykosteroidy i miejscowo CsA w kroplach. Po 10 dniach nacieki rogówki zresorbowały się prawie całkowicie i ustąpił obrzęk nabłonka rogówki.

Omówienie

Liczne doniesienia wykazują, że CsA stosowana miejscowo może być skutecznym lekiem o działaniu immunosupresyjnym w schorzeniach spojówek, twardówki i rogówki opornych na leczenie kortykosteroidami i cytostatykami^{9,10}.

Przy stosowaniu cyclosporyny w ogólnie przyjętych dawkach leczniczych gromadzi się ona przede wszystkim w siatkówce i naczyniówce oraz w pozagałkowej tkance tłuszczowej². Wyższe stężenie tego leku można osiągnąć stosując wyższe dawki, jest to jednak związane ze znacznym wzrostem toksyczności. Istnieją także dowody, że CsA nie przechodzi przez barierę naczyniowo-komorową i jedynie uszkodzenie tej bariery przy stanach zapalnych może ułatwić przenikanie CsA do ciała szklistego².

Dlatego też podjęto próby leczenia miejscowego niektórych schorzeń immunologicznych oczu. Miejscowe stosowanie CsA eliminuje możliwość wystąpienia groźnych objawów ubocznych związanych z ogólnym podawaniem leku, takich jak uszkodzenie nerek, nadciśnienie tętnicze itd.^{1,2,7}. Ta droga stosowania cyclosporyny nie prowadzi do jej kumulacji w narządach mięszzowych co jest wynikiem niskiego stopnia wchłaniania się leku z worka spojówkowego². Stopień koncentracji zależy także od substancji w której CsA jest rozpuszczalna. Przy użyciu roztworów olejowych, w przypadkach, w których nie stwierdzono uszkodzenia nabłonka rogówki, CsA wykrywano tylko w spojówce i rogówce². Dlatego też stosowaliś-

my CsA w 2% roztworze oleju rycynowego. Jedynym objawem ubocznym było uczucie pieczenia stwierdzone zaraz po podaniu leku, które szybko ustępowało. U wszystkich chorych uzyskano dobre wyniki leczenia w postaci ustąpienia objawów chorobowych i odczuwanych dolegliwości.

Na podstawie przedstawionych badań można zatem uważać, że cyclosporyna stosowana miejscowo, może być skutecznym środkiem w leczeniu niektórych schorzeń rogówki o podłożu immunologicznym.

Piśmiennictwo

1. *Belin M.W., Bouchard Ch.S., Philips T.M.*: Update on topical cyclosporin A: background, immunology and pharmacology. *Cornea* 9/3: 184-195 (1990).
2. *Ben Ezra D., Maftzir G.*: Ocular penetration of cyclosporine A in the rat eye. *Arch. Ophthalmol.* 108: 584-586 (1990).
3. *Chen V.F., Gebhardt B.M., Reidy J.J.*, in: Cyclosporine — containing collagen shields suppress corneal allograft rejection. *Amer. J. Ophthalmol.* 109: 132-137; (1990).
4. *Diaz-Elopis M., Menezo J.L.*: Penetration of 2% cyclosporin eyedrops into human aqueous humour. *Brit. J. Ophthalmol.* 73: 600-603; (1990).
5. *Kruit P.J.*: Cyclosporine A treatment in four cases with corneal melting syndrome. *Transplantation Proceedings* 3: 170-172 (1988).
6. *Nussenblatt R.B., Palestine A.G., Chao Chan Ch., Stevens G.Jr., Mellow S.D., and Green S.B.*: Randomized, Doublemasked study of cyclosporine compared to prednisolone in the treatment of endogenous uveitis. *Amer. J. Ophthalmol.* 112: 138-146 (1991).
7. *Palestine A.G., Nussenblatt R.B., Gelato M.*: Therapy for Human Autoimmune uveitis with low-dose cyclosporine plus bromocriptine: *Transplantation Proceedings* 3: 131-135; (1988).
8. *Reidy J.J., Gebhardt B.M., Kaufman H.E.*: The collagen Shield. A new vehicle for delivery of cyclosporin A to the eye. *Cornea* 9/3: 196-199 (1990).
9. *Secchi A.G., Tognon M.S., Leonardi A.*: Topical use of cyclosporine in the treatment of vernal keratoconjunctivitis. *Amer. J. Ophthalmol.* 110: 641-645 (1990).
10. *Zierhut M., Thiel H.J., Weidle E.G., Waetjen R.*, in: Topical treatment of severe corneal ulcers with cyclosporin. *Graefes Arch. Ophthalmol.* 227: 30-35 (1989).

Praca wpłynęła: 15.03.1993.

Z II Kliniki Okulistyki AM w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Jerzy Toczolowski

Reprint requests to:
Prof. dr hab. Jerzy Toczolowski
ul. Łukowska 77, 20-723 Lublin