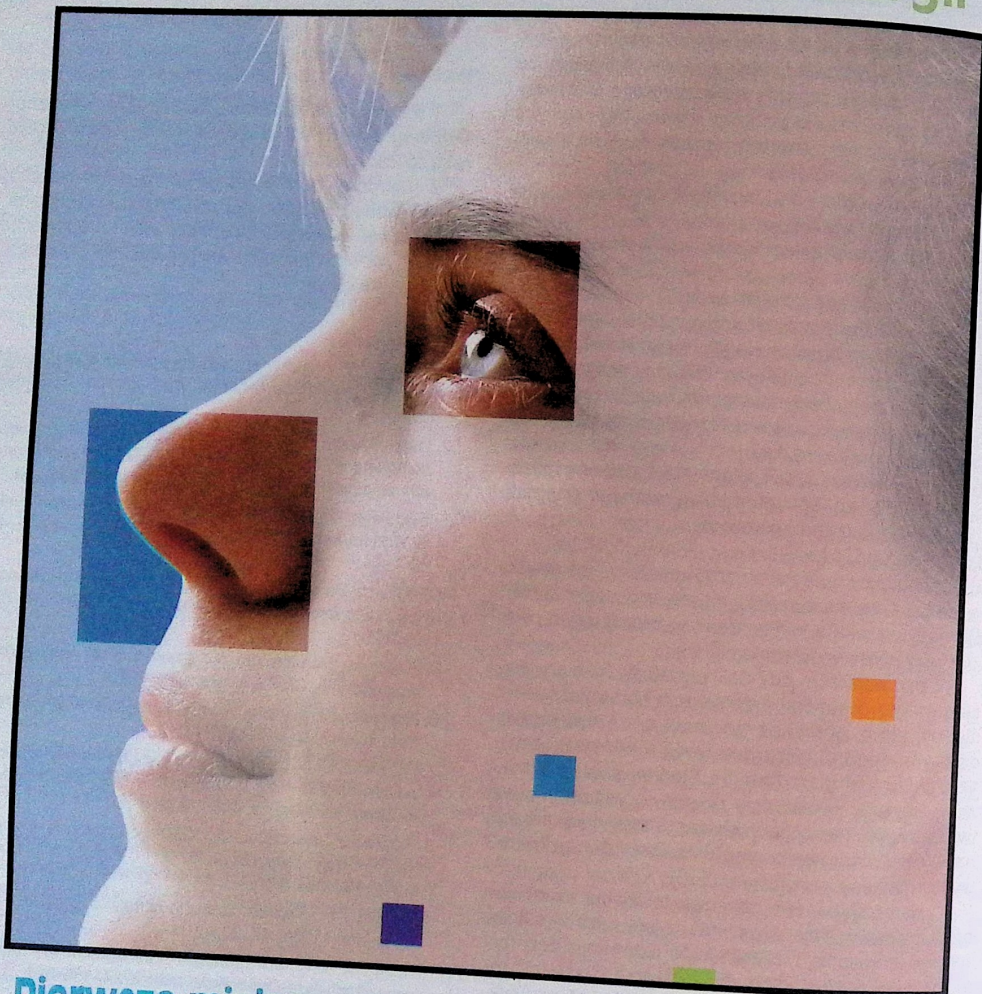



TRADEMARK
Histimet

LEVOCABASTINE

Szybkość i komfort w leczeniu alergii



Pierwsza miejscowa
terapia antyhistaminowa
alergicznego nieżyty
oczu i nosa

 **JANSSEN-CILAG**

Div. **Johnson-Johnson** Poland Sp. z o.o.
02-285 Warszawa ul. Szyszkowa 20
tel. (0-22) 668 00 00, fax (0-22) 668 01 68

Postać: Aerosol do nosa i krople do oczu Histimet występuje w postaci jalowej mikrozwiesiny (pH 6-8). **Skład:** 1 ml zawiera 0,5 mg lewokabastyny. **Działanie:** Aerosol do nosa i krople do oczu Histimet zawierają lewokabastynę, która jest selektywnym antagonistą receptorów histaminowych H₁. **Wskazania:** Objawy alergicznego nieżyty nosa i zapalenia spojówek. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników. **Stosowanie w okresie ciąży:** Lewokabastyna nie powinna być podawana kobietom w ciąży. Lewokabastyna może być stosowana u karmiących matek. **Interakcje:** W dotychczasowych badaniach klinicznych nie obserwowano interakcji z alkoholem, diazepamem oraz innymi lekami. **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn:** Lewokabastyna może być stosowana przez pacjentów prowadzących pojazdy mechaniczne lub obsługujących maszyny. **Dawkowanie:** Dorośli i dzieci po 12 roku życia: dawka zwykła stosowana = 2 rozpylenia aerozolu do każdego otworu nosa 2 razy dziennie; 1 kropla do każdego oka 2 razy dziennie. Leczenie należy kontynuować do czasu ustąpienia objawów, nie dłużej jednak niż 6 miesięcy. **Działania niepożądane:** U niektórych pacjentów zaobserwowano przejściowe, nieznaczne miejscowe podrażnienie (kłucie i pieczenie) bezpośrednio po podaniu aerozolu do nosa lub po zakropieniu leku. **Opakowanie:** Preparat Histimet aerosol do nosa dostępny jest w 15 ml buteleczkach. Opakowanie zawiera 10 ml białej mikrozwiesiny. Preparat Histimet krople do oczu dostępny jest w 5 ml buteleczkach zawierających 4 ml białej mikrozwiesiny. **Uwaga!** Przed zastosowaniem leku należy zapoznać się z ulotką informacyjną.

Prace oryginalne

Klinika Oczna 1996, 98 (5): 357-359
ISSN 0023-2157 Indeks 362 646

Zastosowanie tyndalometrii laserowej do wczesnego rozpoznawania odrzutu przeszczepu rogówki oraz do monitorowania leczenia

Detection and monitoring of corneal graft rejection with the laser-flare meter

Tomasz Żarnowski, Dariusz Haszcz, Ewa Rakowska, Zbigniew Zagórski

Aim: The purpose of this study was to noninvasively quantify, with the use of a laser – flare meter, the alterations of the blood-aqueous barrier following penetrating keratoplasty. This could objectively indicate the disruption of this barrier in eyes with early allograft rejection, possibly even before the manifestation of the clinical signs, and would help to monitor the efficacy of the treatment.

Material and methods: We used the laser flare-meter (Kowa FM-500) to investigate alterations of the blood-aqueous barrier following uncomplicated penetrating keratoplasty (PK) and in corneal allograft rejection. Examination was performed in 53 eyes of 50 patients after uncomplicated PK (7 days to 12 months after PK), in 20 normal control eyes and in 8 patients with acute allograft rejection before and during the treatment. The treatment consisted of systemic and topical administration of steroids and in some cases additionally topical immunosuppressants.

Results: Mean flare values in the control eyes were 3.9 ± 1.0 photon counts/ms. During the first two weeks after uncomplicated keratoplasty they were significantly increased (18.2 ± 5.8) but were postoperatively slowly decreasing in time, nearly reaching the control values within 6-12 months. They were considerably higher in eyes with acute allograft rejection (34.0 ± 13.1), but gradually diminished to 8.1 ± 1.2 after successful treatment.

Conclusions: The application of laser flaremetry is useful in the follow-up of patients after perforating keratoplasty, especially after high risk grafts. The method helps to detect quantitatively early allograft rejection and is beneficial in monitoring the effectiveness of the treatment.

Słowa kluczowe: keratoplastyka, odrzut przeszczepu, tyndalometria laserowa

Key words: keratoplasty, graft rejection, laser tyndalometry

Zastosowanie tyndalometrii laserowej umożliwia nieinwazyjną ilościową ocenę przepuszczalności bariery krew-ciecz wodnista *in vivo* (11). Badanie to cechuje duży stopień niezawodności oraz powtarzalność wyników. Jest ono stosowane głównie do oceny sta-

nów zapalnych wewnątrzgałkowych (2) oraz innych schorzeń przedniego i tylnego odcinka gałki ocznej, takich jak np. retinopatia cukrzycowa (9), zespół pseudoeksfoliacji, czerniak naczyniówki (6). Inne możliwe zastosowania obejmują ocenę pooperacyjną zaburzeń przepuszczalności bariery krew-ciecz wodnista po zabiegach usunięcia zaćmy (10), przeszczepu rogówki (5) i trabekuloplastyki (8), a także ocenę skuteczności stosowanego pooperacyjnie leczenia.

Jednym z istotnych powikłań po drażącej keratoplastyce jest odrzut przeszczepu. Występuje u około 18% chorych, czasami kilkakrotnie, i stanowi główną przyczynę późnego zmętnienia przeszczepionej rogówki (7). Objawy kliniczne odrzutu przeszczepu są bardzo charakterystyczne: nasrzytek spojówek, wysięk

Z Katedry i I Kliniki Okulistyki AM w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Zbigniew Zagórski

Część pracy została wygłoszona na II Międzynarodowej Konferencji Rogówkowej, Banków Ocznych i Chorób Zewnętrznych Oka, 26-30 czerwca 1995 r. w Pradze, Czechy.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
Dr med. Tomasz Żarnowski
ul. Szafirowa 2/19
20-572 Lublin

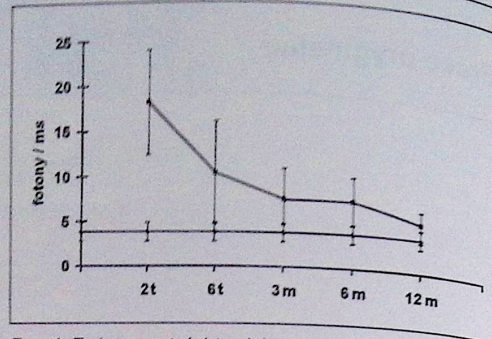
oraz obecność komórek w komorze przedniej, osady rogówkowe oraz ogniskowe lub rozlane zmętnienie przeszczepu. Często, zwłaszcza w późnych stadiach odrzutu, pozwalają one na pewne postawienie rozpoznania (12). Jednak w niektórych przypadkach opieranie się jedynie na tych jakościowych, a więc subiektywnych, objawach może okazać się niewystarczające. Ponadto wczesne okresy choroby przeszczepu często mogą być nie rozpoznawane badaniami klinicznymi. Kūchle i współpracownicy po raz pierwszy zastosowali tyndalometrię laserową do monitorowania chorych po przeszczepie rogówki (5). Stwierdzili występowanie znacznie wyższych wartości tyndalometrycznych w przypadkach ostrego odrzutu przeszczepu w stosunku do przebiegu nie powikłanego.

Celem niniejszej pracy jest kontynuacja wspomnianych badań dotyczących ilościowej oceny zmian przepuszczalności bariery krew-ciecz wodnista po przeszczepie rogówki. Wczesne rozpoznanie odrzutu przeszczepu, jeszcze przed wystąpieniem wyraźnych objawów klinicznych, pozwoliłoby na szybkie wdrożenie intensywnego leczenia, poprawiając rokowanie.

Materiał i metoda

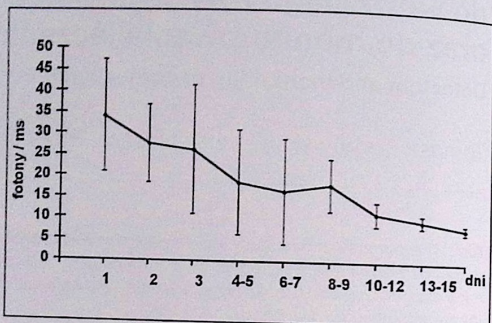
Badaniami objęto w różnym czasie (od 7 dni do 12 miesięcy) 50 chorych (53 oczu z nieuacznymi rogówkami, średnia wieku $43,4 \pm 18,4$ lat) po drażącej keratoplastyce wykonanej w I Klinice Okulistyki AM w Lublinie, w okresie od stycznia 1995 do maja 1996 r. Do badań nie włączano oczu wcześniej operowanych, ze zmianami cukrzycowymi, zespołem pseudoeksfoliacji, po epizodach stanów zapalnych naczyniówki, a także oczu, w których oprócz keratoplastyki usuwano zaćmę. Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych oczu osób o podobnym profilu płci i wieku (średnia wieku $45,0 \pm 14,9$ lat). Badaniu poddano również 8 chorych (średnia wieku $37,1 \pm 18,9$ lat) z ostrym śródłonkowym odrzutem przeszczepu rogówki. Średni czas od keratoplastyki do wystąpienia odrzutu wynosił $9,2 \pm 7,7$ miesięcy. Rozpoznanie ustalano na podstawie charakterystycznych objawów klinicznych (7, 12). Chorzy z ostrym odrzutem przeszczepu byli hospitalizowani i otrzymywali następujące leczenie farmakologiczne (1, 3, 4): we wczesnych stadiach odrzutu miejscowo 1% prednisonu (*Prednisolonum aceticum*) co godzinę z dodatkiem lub bez 2% zawiesiny cyklosporyny (*Sandimmun*) w oleju rycynowym 4 razy dziennie oraz 1% siarczan atropiny (*Atropinum sulfonicum*) 2 razy dziennie. W zaawansowanych stadiach dodatkowo aplikowano ogólnie 250 mg metyloprednisonu (*Solu-Medrol*), 4 kroplówki dożylnie w odstępach 48-godzinnych, lub doustnie 1 mg/kg dziennie prednisonu (*Encorton*).

Pomiary zmian przepuszczalności bariery krew-ciecz wodnista wykonywano przy użyciu tyndalometru laserowego (Kowa FM-500). Tyndalometria laserowa pozwala w sposób nieinwazyjny określać stężenie białek w cieczy wodnistej komory przedniej poprzez analizę rozproszenia promienia laserowego (helowo-neonowego) (11). Podczas każdego badania wykonywano 10 pomiarów i otrzymywano średnią arytmetyczną \pm odchylenie standardowe. Wartości



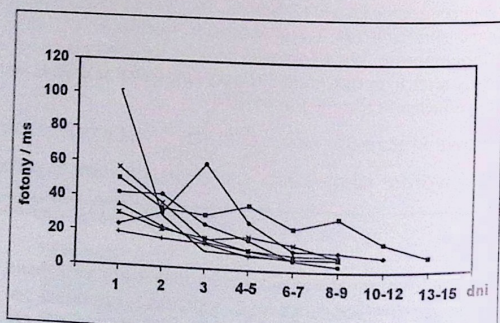
Ryc. 1. Zmiany wartości tyndalometrycznych komory przedniej w okresie od 7 dni do 12 miesięcy po nie powikłanej keratoplastyce

Fig. 1. Alterations of the anterior chamber flare values within 7-12 months after uncomplicated keratoplasty



Ryc. 2. Średnie zmiany stanu zapalnego komory przedniej u chorych z ostrym odrzutem przeszczepu w trakcie leczenia

Fig. 2. Mean alteration of the anterior chamber inflammatory response in patients with acute graft rejection during treatment



Ryc. 3. Indywidualne zmiany stanu zapalnego komory przedniej w 8 oczach z ostrym odrzutem przeszczepu w trakcie leczenia

Fig. 3. Individual alterations of the anterior chamber inflammatory response in 8 eyes with acute graft rejection during treatment

tyndalometryczne były wyrażane jako liczba fotonów rozproszonych w ciągu milisekundy. Obliczeń oraz porównań statystycznych dokonywano wykorzystując komputer osobisty IBM i stosując test nieparametryczny Wilcozona dla grup o różnej liczebności.

Wyniki

W grupie kontrolnej wartości wynosiły średnio $3,9 \pm 1,0$ fotonów/ms. Po operacji wartości tyndalometryczne były podwyższone i wynosiły średnio: $18,2 \pm 5,8$ fotonów/ms od 7. dnia do 2. tygodnia po zabiegu ($p < 0,001$), $10,4 \pm 5,7$ fotonów/ms od 2. do 6. tygodnia ($p < 0,01$), $7,9 \pm 3,2$ fotonów/ms w okresie od 6. tygodnia do 3. miesiąca po keratoplastyce ($p < 0,01$), $7,4 \pm 2,7$ fotonów/ms od 3. do 6. miesiąca po operacji ($p < 0,01$) i $5,3 \pm 1,7$ fotonów/ms w okresie od 6. do 12. miesiąca po operacji ($p < 0,05$) (ryc. 1).

Średnie wartości tyndalometryczne w przypadkach ostrego odrzutu przeszczepu były wysokie. Wynosiły $34,0 \pm 13,1$ na początku leczenia ($p < 0,001$ w stosunku do grupy kontrolnej oraz większości grup po keratoplastyce, z wyjątkiem chorych w okresie od 7 do 14 dni po zabiegu, gdzie $p < 0,05$) i obniżały się stopniowo w trakcie leczenia do wartości końcowych $8,1 \pm 1,2$ (ryc. 2). Zaobserwowano duże różnice indywidualne przebiegu krzywych tyndalometrycznych w trakcie leczenia odrzutu (ryc. 3).

Omówienie wyników

Najistotniejszymi czynnikami odgrywającymi rolę w procesie odrzutu przeszczepu są: niespecyficzny odczyn zapalny oraz komórkowe procesy immunologiczne. Spośród trzech typów odrzutu – śródłonkowego, zrębowego i nabłonkowego, ten pierwszy jest potencjalnie najgroźniejszy i często staje się przyczyną niepowodzenia keratoplastyki (7, 12). Często jego istotą jest występowanie na śródłonku nacieku cytotoksycznych limfocytów T, prowadzących do destrukcji komórek śródłonka, jego dekomensacji oraz do obrzęku rogówki (7). Dla rokowania ważne jest jak najwcześniejsze zastosowanie intensywnego postępowania leczniczego, pozwalającego zminimalizować stopień uszkodzenia śródłonka.

W wyniku przeprowadzonych badań stwierdziliśmy w oczach z ostrym odrzutem przeszczepu występowanie znacznie podwyższonych wartości tyndalometrycznych w stosunku do grupy kontrolnej i chorych po nie powikłanym zabiegu operacyjnym. Co więcej, wartości te były podwyższone w przypadkach wczesnych lub klinicznie niejednoznacznych. Wcześniej jedynie Kūchle i współpracownicy zastosowali tyndalometrię laserową u chorych z odrzutem przeszczepu, pomiary były jednak wykonywane tylko jednorazowo, w przypadkach zaawansowanych klinicznie; nie monitorowano także dynamiki choroby przeszczepu (5). Rutynowe zastosowanie przez nas szybkiej, łatwej w wykonaniu, obiektywnej i ilościowej metody, zwłaszcza u chorych obciążonych ryzykiem odrzutu, często umożliwiało szybkie rozpoznanie i włączenie leczenia. Ponadto wykonując badania co 1-2 dni, mogliśmy precyzyjnie monitorować przebieg schorzenia oraz efekty stosowanego leczenia (modyfikacja ilości i częstości dawek).

Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych badań można stwierdzić, że:

1. Tyndalometria laserowa jest użyteczną metodą pooperacyjnego monitorowania chorych po przeszczepie rogówki, zwłaszcza pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem odrzutu.

2. Omawiane badanie stanowi wartościową metodę monitorowania skuteczności leczenia odrzutu przeszczepu.

Piśmiennictwo

- Chen Y.F., Gebhardt B.M., Reidy J.J., Kaufmann H.E.: Cyclosporine-containing collagen shields suppress corneal allograft rejection. *Am. J. Ophthalmol.*, 1990, 109, 132-137.
- Guex-Crosier Y., Pittet N., Herbert C.P.: Evaluation of laser flare-cell photometry in the appraisal and management of intraocular inflammation in uveitis. *Ophthalmology*, 1994, 101, 728-735.
- Hill J.C., Maske R., Watson P.: Corticosteroids in corneal graft rejection. Oral versus single pulse therapy. *Ophthalmology*, 1991, 98, 329-333.
- Hill J.C., Maske R., Watson P.: The use of a single pulse of intravenous methylprednisolone in the treatment of corneal graft rejection. A preliminary report. *Eye*, 1991, 5, 420-424.
- Kūchle M., Nguyen N.X., Naumann G.O.H.: Aqueous flare following keratoplasty and in corneal graft rejection. *Arch. Ophthalmol.*, 1994, 112, 354-358.
- Kūchle M., Nguyen N.X., Naumann G.O.H.: Aqueous flare in eyes with choroidal malignant melanoma. *Am. J. Ophthalmol.*, 1992, 113, 207-208.
- Larkin D.F.P.: Corneal allograft rejection. *Br. J. Ophthalmol.*, 1994, 78, 649-652.
- Mermoud A., Pittet N., Herbert C.P.: Inflammation patterns after laser trabeculoplasty measured with the laser flare cell meter. *Arch. Ophthalmol.*, 1992, 110, 368-370.
- Oshika T., Kato S., Funatsu H.: Quantitative assessment of aqueous flare intensity in diabetes. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1989, 27, 518-520.
- Oshika T., Yoshimura K., Miyata N.: Postsurgical inflammation after phacoemulsification and extracapsular extraction with soft or conventional intraocular lens implantation. *J. Cat. Refract. Surg.*, 1992, 18, 356-361.
- Sawa M., Tsurimaki Y., Tsuru T., Shimizu H.: New quantitative method to determine protein concentration and cell number in aqueous in vivo. *Jpn. J. Ophthalmol.*, 1988, 32, 132-142.
- Whitson W.E., Weisenthal R.W., Krachmer J.H.: Penetrating keratoplasty. [w:] *Duane's Ophthalmology*, red. Jaeger and Tasman. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1995 (wersja na płycie CD-ROM).

Praca wpłynęła do Redakcji 12 sierpnia 1996 r. (469)