

Gdy nadejdzie wiosna – aktualne możliwości leczenia sezonowego zapalenia spojówek

When the spring comes – current therapeutic modalities for seasonal allergic conjunctivitis

**Anna Matysik-Woźniak¹, Elżbieta Weryszko-Chmielewska²,
Robert Rejdak¹**

¹ Klinika Okulistyki Ogólnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Robert Rejdak

² Pracownia Aerobiologii, Katedra Botaniki, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie
Kierownik Katedry: prof. dr hab. Elżbieta Weryszko-Chmielewska



NAJWAŻNIEJSZE

Alergie oczne są zbyt rzadko rozpoznawane i niedostatecznie leczone.

HIGHLIGHTS

The ocular allergy is often underdiagnosed and undertreated.

STRESZCZENIE

Sezonowe alergiczne zapalenie spojówek (SAC, *seasonal allergic conjunctivitis*) to najczęstszy typ alergii oczu, zazwyczaj wywołany uczuleniem na pyłek. Celem pracy jest przedstawienie objawów obiektywnych i subiektywnych tego schorzenia oraz skutecznych i bezpiecznych metod terapii. Szczególną uwagę poświęcono olopatadynie, która jest lekiem o podwójnym mechanizmie działania: przeciwhistaminowym i jednocześnie stabilizującym komórki tuczne. Ponadto omówiono rolę pyłku w patomechanizmie sezonowego alergicznego zapalenia spojówek.

Słowa kluczowe: sezonowe alergiczne zapalenie spojówek (SAC), pyłek, olopatadyna

ABSTRACT

Seasonal allergic conjunctivitis (SAC) is the most common type of ocular allergy. It is usually caused by sensitization to pollen. The aim of this study is to present the objective and subjective symptoms of this entity, as well as efficient and safe methods of treatment. Of particular interest is olopatadine, which is a dual-acting antihistamine/mast cell stabilizer. Also, the role of pollen in the pathomechanism of seasonal allergic conjunctivitis is explained.

Key words: seasonal allergic conjunctivitis (SAC), pollen, olopatadine

Schorzenia alergiczne coraz bardziej powszechnie występują na całym świecie. Uważa się, że są to obecnie najczęściej występujące choroby o charakterze przewlekłym na naszym kontynencie. Według *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) liczba osób cierpiących na alergię w Europie szacowana jest na blisko 60 mln. Do wzrostu liczby zachorowań przyczyniają się zmiany zachodzące w otoczeniu człowieka, takie jak: zmiany klimatyczne, wzrost uprzemysłowienia i zanieczyszczenie środowiska oraz inny styl życia (np. przebywanie przez wiele godzin w pomieszczeniach zamkniętych), ekspozycja na inne niż dotychczas alergeny, inna flora bakteryjna. Najczęściej występującym schorzeniem alergicznym w Europie jest alergiczny nieżyt błony śluzowej i nosa (*rhinoconjunctivitis*), który dotyka 15–30% populacji. Alergie pojawiają się już u dzieci, ale największa zachorowalność występuje w grupie osób młodych, będących w wieku produkcyjnym. Należy podkreślić, że alergię występują znacznie częściej, niż się powszechnie uważa. EAACI ostrzega, iż w okresie krótszym niż 15 lat ponad 50% Europejczyków będzie cierpiało na jeden z typów alergii. Alergie oczu są stosunkowo najmniej poznane w porównaniu z innymi alergiami [1].

Alergia oczna to miejscowa reakcja alergiczna, która występuje samodzielnie lub w powiązaniu z alergicznym nieżytem nosa. Jest to właściwie grupa chorób o różnej patogeniezie i różnych obrazach klinicznych. Leonardi i wsp. wyodrębnili alergię oczną z grupy chorób powierzchni oka z nadwrażliwości (*ocular surface hypersensitivity disorders*) [2]. Według zaproponowanego podziału można wyróżnić dwa główne rodzaje alergii ocznych: IgE-zależne i IgE-niezależne. Do pierwszej grupy zalicza się sezonowe (SAC) i całoroczne (PAC) alergiczne zapalenie spojówek, wiosenne zapalenie spojówek (VKC) oraz atopowe zapalenie spojówek i rogówki (AKC).

Drugą grupę stanowią schorzenia, w których istotną rolę odgrywają limfocyty T: kontaktowe zapalenie skóry powiek i spojówek (CBC), a także wspomniane wyżej wiosenne zapalenie spojówek (VKC) oraz atopowe zapalenie spojówek i rogówki (AKC) [2].

SAC jest chorobą atopową, u podłoża której leży reakcja alergiczna typu I. SAC zwykle występuje z objawami alergicznego nieżytku nosa. Jest to najczęściej występujący rodzaj alergii ocznej [3]. Schorzenie ma charakter ostrego zapalenia spowodowanego reakcją na alergen, najczęściej pyłek [4, 5].

ROLA ZIAREN PYŁKU W SAC

Za właściwości alergizujące ziaren pyłku roślin wiatropylnych odpowiadają obecne w nich substancje białkowe. Stężenie ziaren pyłku w atmosferze i zawartych w nich alergenów wzrasta do maksimum w okresie pełni kwitnienia poszczególnych gatunków roślin, co powoduje nasi-

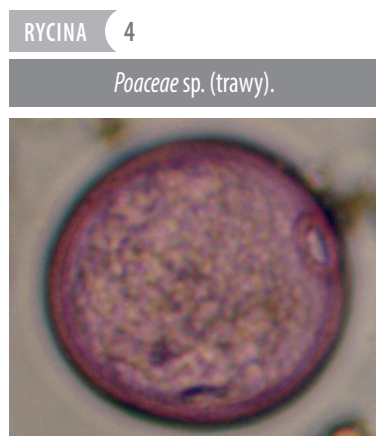
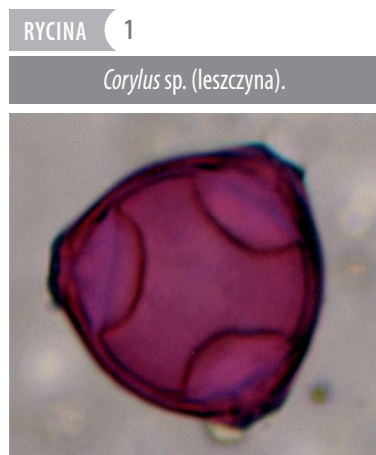
lenie objawów chorobowych u osób cierpiących na alergię [6, 7]. W powietrzu atmosferycznym Polski znajduje się znaczna liczba ziaren pyłku różnych gatunków roślin, często już od końca stycznia do początku października. Najwcześniej pojawia się pyłek leszczyny (*Corylus* sp.), który rejestrowany jest w powietrzu do połowy kwietnia (ryc. 1). Maksimum pylenia tego taksonu przypada w poszczególnych latach na okres między ostatnim tygodniem lutego a początkiem kwietnia, w zależności od warunków termicznych. Następnie sukcesywnie kwitną liczne gatunki drzew, uwalniając różne ilości pyłku, m.in. olsza, topola, brzoza, jesion i dąb (ryc. 2, 3). W końcu kwietnia i w maju ma miejsce początek pylenia roślin zielnych, których pyłek notuje się w powietrzu do października. W tym okresie rejestrowane są kolejno ziarna pyłku: traw, babki, pokrzywy, szczawiu, roślin komosowatych, bylicy i ambrozji [7, 8]. W Polsce stwierdza się najczęściej alergii pyłkowych w okresie pylenia traw, brzozy i bylicy ze względu na silne oddziaływanie alergenów tych roślin na organizm człowieka, a także z powodu wysokich stężeń pyłku wymienionych taksonów roślin w powietrzu [7, 9].

Pylenie brzozy (*Betula* sp.) rozpoczyna się najczęściej w drugiej dekadzie kwietnia, a kończy w połowie maja. Terminy maksymalnych stężeń pyłku tego taksonu przypadają na trzecią dekadę kwietnia. Początek pylenia traw (*Poaceae* sp.) ma miejsce w pierwszej dekadzie maja, a zakończenie – w pierwszej dekadzie września (ryc. 4). Maksymalne stężenie pyłku traw notowane jest w trzeciej dekadzie czerwca lub w pierwszej dekadzie lipca. Sezon pylenia bylicy (*Artemisia* sp.) trwa od drugiej dekady lipca do końca września (ryc. 5). Maksymalne stężenia pyłku bylicy rejestrowane są najczęściej w pierwszej dekadzie sierpnia. W okresie wegetacji najwyższe stężenia osiągają ziarna pyłku brzozy i traw [7, 8]. Rośliny wiatropylne wytwarzają ogromne ilości ziaren pyłku. Przykładowo jeden kwiatostan (bazia) brzozy uwalnia 5,5 mln ziaren pyłku, a jeden osobnik szczawiu polnego – ok. 400 mln. Za średnie stężenie uznaje się zawartość 21–50 ziaren pyłku w 1 m³ powietrza, za stężenie wysokie – 51–100 ziaren pyłku w 1 m³ powietrza, a stężenie bardzo wysokie występuje wtedy, gdy liczba ziaren pyłku w 1 m³ powietrza przekracza 100 [7, 10].

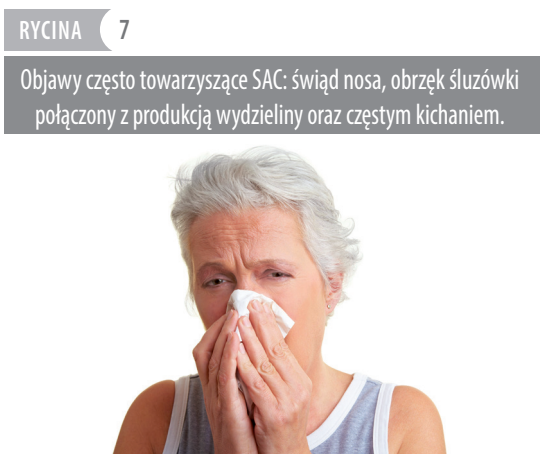
Ziarna pyłku roślin wiatropylnych najczęściej osiągają wielkość 20–35 µm. Najmniejsze i najlżejsze ziarna pyłku, np. ambrozji, brzozy i niektórych traw, mogą być przenoszone przez prądy powietrza na bardzo duże odległości, przekraczające nawet kilkaset kilometrów. Natomiast duże ziarna pyłku, np. buku lub kukurydzy, opadają na ziemię w bliskiej odległości od rośliny macierzystej [11]. Słoneczna pogoda z reguły sprzyja uwalnianiu dużych ilości ziaren pyłku przez pręciki, natomiast deszcz może zmniejszyć ich zawartość w powietrzu. Jednakże w odniesieniu do pyłku traw czy brzozy wykazano, że w czasie desz-

czu może następować uwalnianie alergenów z pękających lub tworzących łagiewkę ziaren pyłku, co zwiększa ryzyko wystąpienia alergii [11]. Z wielu badań wynika, że zanieczyszczenia powietrza przyczyniają się do zwiększenia alergizacji ludzi. Stwierdzono, iż znacznie więcej osób cierpi na alergię pyłkową w miastach niż na wsi [10]. Stężenia ziaren pyłku w powietrzu są przedmiotem zainteresowania

służb medycznych, a także palinologów, fenologów i klimatologów. W Polsce istnieje wiele ośrodków badawczych monitorujących dobowe i godzinowe stężenia ziaren pyłku w atmosferze. Wyniki tych badań są udostępniane opinii publicznej na stronach internetowych, m.in. Ośrodka Badań Alergenów Środowiskowych w Warszawie, Polskiej Sieci Aerobiologicznej w Krakowie i Poznaniu.



Ryc. 1–5: Krystyna Piotrowska



OBJAWY SAC

U pacjentów z SAC głównym, bardzo charakterystycznym objawem jest świąd. Ponadto występują: łzawienie (bardzo często), nastrzyk oraz obrzęk spojówek (niekiedy błada spojówka z wąskimi naczyniami z następującą chemozą). Spojówka powiekowa może wykazywać obecność brodawek lub grudek. Nieco rzadziej stwierdza się obrzęk powiek. Rogówka zazwyczaj pozostaje niezmienną (choć niekiedy zdarzają się objawy światłowstrętu i pogorszenia widzenia, związane z zapaleniem rogówki) (ryc. 6). Najczęściej SAC dotyczy obojga oczu, przy czym nasilenie objawów może być niesymetryczne. Histologicznie w spojówce stwierdza się obecność komórek zapalnych, takich jak: neutrofile, eozynofile, makrofagi i limfocyty [3]. Za większość objawów chorobowych (szczególnie za świąd) odpowiedzialna jest histamina, która uwalnia się podczas degranulacji komórek tucznych, po połączeniu się antygenów z przeciwciałami. To właśnie histamina powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, wzrost ich przepuszczalności, a także pobudzenie receptorów bólowych. Wśród wielu innych mediatorów reakcji alergicznej wymienić należy także: enzymy proteolityczne, interleukiny, czynniki chemotaktyczne, leukotrieny i prostaglandyny. Choć SAC zazwyczaj nie stanowi bezpośredniego zagrożenia dla widzenia, to jego objawy znacznie obniżają jakość życia [3–5]. Oprócz opisanych dolegliwości ocznych pacjenci często odczuwają świąd nosa i obrzęk śluzówki połączony z produkcją wydzieliny oraz częstym kichaniem (ryc. 7). Objawy nasilają się przy kontakcie z alergenem [2].

LECZENIE SAC

Celem leczenia jest wyeliminowanie objawów subiektywnych i obiektywnych oraz polepszenie jakości życia. Leczenie SAC polega na unikaniu kontaktu z alergenami, leczeniu farmakologicznym, immunoterapii oraz edukacji pacjenta. Najlepszym wyjściem byłoby opuszczenie przez osobę uczuloną rejonu, gdzie dochodzi do kontaktu z pyłkiem. Zmniejszenie ekspozycji polega również na ograniczaniu pobytu na dworze w czasie pylenia, jak również zamykaniu okien w domu i pojazdach (klimatyzacja). Jeśli doszło do kontaktu z alergenami, to wskazane jest dokładne umycie całego ciała, a szczególnie włosów. Należy także zmienić ubranie. Pacjentowi można też zalecić noszenie szczelnie dopasowanych okularów w celu zmniejszenia bezpośredniego kontaktu z alergenami powietrzno pochodnymi. Ulgę przynosi przemywanie oczu sztucznymi łzami, które wypłukują alergeny i mediatory zapalne z worka spojówkowego [12]. Należy wspomnieć, że u pacjentów z SAC mogą wystąpić zaburzenia filmu łzowego polegające na zmniejszeniu wydzielania łez i zmianach jakościowych, co może utrudniać naturalne wypłukiwanie alergenów [13]. Chłodne okłady pomagają zmniejszyć świąd (np. 1–2 razy po 10 min dziennie).

Pacjent nie powinien także pocierać oczu, ponieważ powoduje to nasilenie objawów [12].

W praktyce jednak bardzo trudno całkowicie odizolować pacjenta od alergenu, dlatego większość chorych wymaga leczenia farmakologicznego. Idealnym lekiem z punktu widzenia lekarza i pacjenta byłby preparat, który charakteryzuje się wysoką skutecznością, szybkim i wielokierunkowym mechanizmem działania przeciwalergicznego (wieloma punktami uchwytu) i wysokim bezpieczeństwem (także u dzieci). Istotne są również wygodne, nieczęste dawkowanie i oczywiście cena. W leczeniu SAC stosuje się kilka grup leków. Należą do nich leki antyhistaminowe i stabilizujące komórki tuczne oraz leki o tzw. podwójnym mechanizmie działania, czyli stabilizujące komórki tuczne i działające jednocześnie przeciwhistaminowo. W dalszej kolejności wymienić należy leki obkurczające naczynia, niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy i inhibitory kalcyneuryny (niezarejestrowane w UE i USA).

Leki przeciwhistaminowe blokują receptor H_1 . Pierwsza generacja tych leków działa dość krótko i niezbyt silnie, ponadto wywołują one niestabilność filmu łzowego i uczucie pieczenia po zapuszczeniu do oka. Druga generacja działa silniej i dłużej oraz jest lepiej tolerowana przez pacjentów. Leki przeciwhistaminowe podawane ogólnie zmniejszają także objawy alergicznego zapalenia spojówek i błony śluzowej nosa. Jednakże działają wolniej niż krople i wywołują sedację. Dlatego w przypadku objawów ograniczonych jedynie do oczu lepszym wyborem są krople [2]. Wadą leków stabilizujących komórki tuczne jest konieczność stosowania ich co najmniej 2 tygodnie przed spodziewanym kontaktem z alergenem i konieczność częstego zapuszczania, co może skutkować pomijaniem dawek przez pacjentów [2].

Wydaje się, że najbardziej godne polecenia są leki łączące właściwości blokowania receptora H_1 ze zdolnością do stabilizacji komórek tucznych, hamujących zarówno syntezę, jak i uwalnianie mediatorów preformowanych. Stąd wynika ich szybkie oraz długie działanie, co pozwala na stosunkowo rzadkie podawanie. Uważa się, że leki z tej grupy mają silniejsze działanie przeciwświądowe i zmniejszające przekrwienie niż fluorometolon [2]. Należy do nich olopatadyna 0,1%, która hamuje uwalnianie histaminy, a także wydzielanie cytokin prozapalnych, takich jak IL-6 i IL-8. Wyjątkową właściwością olopatadyny wśród innych leków przeciwhistaminowych jest brak wpływu wzrostu stężenia na zwiększanie uwalniania histaminy przez mastocyty w badaniach *in vitro* (powyżej pewnego stężenia leki przeciwhistaminowe powodują wyrzut histaminy z komórek *in vitro*). Ponadto zmniejsza ona wydzielanie leukotrienów i tromboskanu A_2 oraz czynnika aktywującego płytki, które są mediatorami późnej fazy reakcji alergicznej. Podobnie dzieje się w przypadku czynnika martwicy guza (TNF- α). Wpływem na mediatory późnej fazy alergii tłumaczy się długotrwałe działanie terapeutyczne olopatadyny [14].

Olopatadyna działa już po 3 min od podania [15] i ma długi czas działania. U uczulonych zwierząt po jednorazowym zapuszczeniu 0,1% olopatadyny okres ochronny przed alergenami wynosił nawet 24 h [16]. Rzadkie dawkowanie jest bardzo ważne dla pacjentów z SAC, którzy są aktywni zawodowo i mogą łatwo zapomnieć o zapuszczeniu leków. W USA i innych krajach dostępne są krople z 0,2% olopatadyny, które mogą być podawane tylko raz na dobę i służą do zmniejszenia uczucia świądu, co znacznie poprawia jakość życia pacjenta [17, 18].

Co istotne, terapię olopatadyną 0,1% można kontynuować do 4 miesięcy. Lek jest zarejestrowany dla dzieci powyżej 3. r.ż. Stosowanie olopatadyny wiąże się także ze zmniejszeniem kosztów leczenia pacjentów z SAC w porównaniu z kosztami leczenia innymi grupami leków, np. lekami stabilizującymi komórki tuczne. Wynika to m.in. z rzadszej konieczności wizyt lekarskich [13]. Stwierdzono także, że olopatadyna ma dużą skuteczność w terapii łączonej z doustnymi lekami przeciwhistaminowymi [2].

Podobnie do olopatadyny działają ketotifen i epinastyna. Niektórzy autorzy sugerują większą skuteczność olopatadyny w leczeniu świądu i przekrwienia u chorych na SAC, wywołanych uczuleniem na pyłek cedru [19].

W leczeniu SAC sporadycznie zachodzi konieczność podawania glikokortykosteroidów miejscowo (w najcięższych przypadkach aktywnego zapalenia). Choć nie są one lekami pierwszego rzutu, to działają najskuteczniej w ostrej fazie reakcji alergicznej. Generalnie należy ich unikać, ponieważ – zwłaszcza przy przedłużonym stosowaniu – mogą powodować wzrost ciśnienia śródgałkowego i mętnienie soczewki czy też sprzyjać nadkażeniom bakteryjnym, wirusowym i grzybiczym. Podstawową zasadą jest stosowanie jak najniższych dawek przez jak najkrótszy okres [2].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NPLZ) nie mają większego zastosowania w leczeniu SAC. FDA zatwierdziła jedynie 0,1% ketorolak w leczeniu świądu. Pewną rolę może także odgrywać diklofenak. Jednakże stosując powyższe preparaty, należy mieć na uwadze występującą u niektórych pacjentów nietolerancję na NPLZ i możliwość wywołania ataku astmy [2, 12].

Krople obkurczające naczynia (α -mimetyki) powinny być stosowane sporadycznie, nie wpływają one bowiem na

przebieg reakcji alergicznej, nie redukują świądu, a ich działanie na naczynia jest krótkotrwałe (ok. 2 h). Dłuższe ich przyjmowanie wiąże się z powstaniem zjawiska tachyfilaksji [2, 12] i paradoksalnego nawrotu lub nasilenia przekrwienia po odstawieniu leku. Niestety, są to wciąż jedne z najczęściej stosowanych preparatów przez pacjentów z objawami alergii ocznej. Główną przyczyną ich popularności wydaje się łatwa dostępność (w aptekach bez recepty) i stosunkowo niska cena (ok. 10–16 zł za opakowanie). Chorzy rzadko zdają sobie sprawę, że α -mimetyki mogą powodować wzrost ciśnienia śródgałkowego, rozszerzenie źrenicy, obrzęk czy ubytki nabłonka rogówki, zwłaszcza przy długotrwałym stosowaniu [2, 4].

Wykazano skuteczność swoistej immunoterapii (SIT) u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa i spojówek, przy podawaniu alergenów, zarówno drogą podskórną, jak i doustną, w różnych schematach odczulania. Uzyskiwano zmniejszenie świądu o blisko 40% oraz zmniejszenie stosowania kropli do oczu o blisko 60% [2]. Tego typu terapię należy szczególnie rozważyć u pacjentów z SAC uczulonych na konkretny alergen [2, 5, 12].

PODSUMOWANIE

SAC to jedna z najczęstszych przyczyn tzw. czerwonego oka. Mimo to choroba bywa niewłaściwie diagnozowana i leczona. Bagatelizowany jest też jej wpływ na jakość życia pacjenta. Właściwe połączenie edukacji chorego, leczenia niefarmakologicznego i farmakologicznego przynosi najlepsze efekty. U większości pacjentów z SAC jako leki pierwszego rzutu można z powodzeniem stosować preparaty o dwukierunkowym mechanizmie działania, do których podawania w zasadzie nie istnieją przeciwwskazania.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Dr n. med. Anna Matysik-Woźniak

Klinika Okulistyki Ogólnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

20-079 Lublin, ul. Chmielna 1

e-mail: anna.matysik@umlub.pl

Piśmiennictwo

1. Papadopoulos NG, Agache I, Bavbek S, et al. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. Clin Transl Allergy 2012; 2: 21.
2. Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, et al. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. Allergy 2012; 67(11): 1327-1337.

3. Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part II: ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(6): 1019-1032.
4. Zagórski Z, Naumann GOH, Watson P. Choroby rogówki, twardówki i powierzchni oka. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2008.
5. Alergiczne choroby oczu. Czajkowski J (red.). Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2003.
6. Obtulowicz K, Myszkowska D, Stępalska D. The efficacy of symptomatic treatment of pollen allergy with regard to pollen concentration – introduction of a new coefficient. *Allergy Clin Immunol* 2000; 12: 105-109.
7. Rapiejko P. Alergeny pyłku roślin. Medical Education, Warszawa 2008.
8. Piotrowska-Weryszko K, Weryszko-Chmielewska E. The airborne pollen calendar for Lublin, central-eastern Poland. *Ann Agricult Envir Med* 2014; 21(3): 541-545.
9. Kasprzyk I. Comparative analysis of pollen fall at three sites in south-eastern Poland. *Ann Agr Envir Med*. 1999; 6(1): 73-79.
10. Hofman T, Michalik J. Alergia pyłkowa. Centrum Alergologii w Poznaniu, Poznań 1998.
11. Podręcznik aerobiologii. Weryszko-Chmielewska E (red.). Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie, Lublin 2007.
12. Bogacka E, Górski P, Groblewska A, et al. Polski konsensus diagnostyki i leczenia alergicznych chorób narządu wzroku. *Alergia Astma Immunologia* 2009; 15(2): 75-86.
13. Usowska A, Rapiejko P, Lipiec A, et al. Zaburzenia filmu łzowego w sezonowym alergicznym zapaleniu spojówek. *Okulistyka* 2003; supl.2: 110-113.
14. Kaliner MA, Oppenheimer J, Farrar JR. Comprehensive review of olopatadine: the molecule and its clinical entities. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31(2): 112-119.
15. Abelson MB, Spitalny L. Combined analysis of two studies using the conjunctival allergen challenge model to evaluate olopatadine hydrochloride, a new ophthalmic antiallergic agent with dual activity. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 797-804.
16. Yanni JM, Stephens DJ, Miller ST, et al. The in vitro and in vivo ocular pharmacology of olopatadine (AL-4943A), an effective anti-allergic/antihistaminic agent. *J Ocul Pharmacol Ther* 1996; 12: 389-400.
17. Berger WE. Once-daily olopatadine ophthalmic solution 0.2% in the treatment of allergic conjunctivitis and rhinoconjunctivitis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2007; 7(3): 221-226.
18. Scoper SV. Perception and quality of life associated with the use of olopatadine 0.2% (Pataday) in patients with active allergic conjunctivitis. *Adv Ther* 2007; 24(6): 1221-1232.
19. Fukushima A, Ebihara N. Efficacy of olopatadine versus epinastine for treating allergic conjunctivitis caused by Japanese cedar pollen: a double-blind randomized controlled trial. *Adv Ther* 2014; 31(10): 1045-1058.