

(30)

# Czy obciążenia kardiologiczne mają wpływ na decyzje dotyczące wyboru terapii chorób narządu wzroku?

*Does cardiovascular comorbidities are important as far as ophthalmology treatment is concerned?*

**Marcin Wetnicki, Artur Mamcarz**

III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik: dr hab. n. med. Artur Mamcarz

<b>Streszczenie:</b>	Większość pacjentów leczących się z powodu chorób narządu wzroku, takich jak jaskra, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem czy cukrzycowy obrzęk plamki, jest w wieku podeszłym. Współistnienie chorób układu sercowo-naczyniowego, takich jak nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, dyslipidemia czy cukrzyca, jest w tej populacji zjawiskiem powszechnym. Autorzy artykułu omawiają wybrane sytuacje, w których kardiolog powinien uwzględnić współistnienie chorób narządu wzroku, okulista zaś – obciążeń związanych z układem sercowo-naczyniowym. Szczególną uwagę zwrócono na znaczenie odpowiedniego doboru leków hipotensyjnych dla przebiegu jaskry oraz na wpływ dozsklistkowego podania leków biologicznych na ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.
<b>Słowa kluczowe:</b>	AMD, DME, hipotonia nocna, ranibizumab.
<b>Summary:</b>	Majority of patients with glaucoma, age-related maculopathy or diabetic macular edema is old. Therefore arterial hypertension, coronary arterial disease, diabetes and dyslipidemia are common finding in patients with sick eye. In this article some situations needing cooperation of cardiologist and ophthalmologist have been pointed. The influence of treatment of hypertension on glaucoma outcomes and the influence of intraocular injections of biological drugs on cardiovascular risk seems to be the most important issues.
<b>Key words:</b>	AMD, DME, nocturnal hypotension, ranibizumab.

## Wstęp

Pierwsza dekada XXI wieku była dla medycyny także okresem refleksji. Niebywały rozkwit nauk medycznych, który dokonał się w poprzednim stuleciu, przyczynił się między innymi do bardzo wyraźnego podziału na szczegółowe specjalizacje. Lekarz poświęcający swoje życie zawodowe i naukowe jednej dziedzinie medycyny nie jest w stanie z równą biegłością poruszać się w pozostałych. Bezpieczeństwo i skuteczność każdej terapii wymagają uwzględnienia schorzeń współistniejących oraz możliwych interakcji między lekami stosowanymi z różnych wskazań. Istnieje więc pilna potrzeba tworzenia interdyscyplinarnych zespołów prowadzących pacjenta w trakcie hospitalizacji, konieczne jest także utrzymywanie stałego kontaktu między specjalistami a lekarzem rodzinnym, który w warunkach ambulatoryjnych sprawuje bezpośrednią opieką nad chorym. Współpraca jest szczególnie wyraźna na styku takich specjalizacji jak kardiologia, diabetologia i nefrologia. W ostatnim czasie coraz częściej podkreśla się, jak ważna jest współpraca kardiologów, internistów i okulistów.

Zarówno nadciśnienie tętnicze, jak i cukrzyca mogą powodować powikłania w postaci choroby narządu wzroku. Spośród czynników ryzyka takich schorzeń jak jaskra, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (Age-related Macular Degenera-

tion – AMD) czy cukrzycowy obrzęk plamki (Diabetic Macular Edema – DME) wymienia się wiele czynników sercowo-naczyniowych. Przyjmujemy więc, że część naszych internistycznych pacjentów powinna podlegać okresowej kontroli okulistycznej. Najczęściej nie zastanawiamy się jednak, czy zaordynowane przez okulistę leczenie może wpływać na bezpieczeństwo i skuteczność stosowania pozostałych leków. Tymczasem większość pacjentów chorych na AMD czy DME jest w wieku podeszłym, ma liczne dodatkowe schorzenia, które często cechują się bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

## Koincydencja chorób narządu wzroku i chorób układu sercowo-naczyniowego

Pache i Flammer, w opracowaniu dotyczącym występowania schorzeń współistniejących u pacjentów z rozpoznaną jaskrą, omawiają rolę takich czynników jak dyslipidemia, miażdżyca, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, obturacyjny bezdech senny, choroby neurodegeneracyjne, zaburzenia autoimmunologiczne i innych w patogenezie jaskry (1). Autorzy podkreślają, że chociaż związek przyczynowo skutkowy między występowaniem wymienionych chorób a wzrostem ryzyka jaskry pozostaje kwestią dyskusyjną, to jednak pacjenci z rozpoznaną jaskrą mają zazwyczaj dodatkowe obciążenia. Podobne obserwacje

poczynili Salim i Shields w badaniu określającym najczęściej występujące choroby innych układów u pacjentów z jaskrą (2). Analiza dotyczyła 180 osób w wieku średnio 79 lat. U niemal ¾ badanych stwierdzano nadciśnienie tętnicze, u prawie połowy – zaburzenia gospodarki lipidowej, z powodu cukrzycy leczył się co trzeci badany, a co czwarty miał rozpoznaną chorobę niedokrwinną serca. Autorzy badania zwrócili także uwagę na najczęściej stosowane grupy leków. U 72% pacjentów stosowano leki hipotensyjne, u 57% – leki przeciwplytkowe lub przeciwzakrzepowe, u 52% – preparaty hipolipemizujące, u 45% – leki przeciwcukrzycowe. Wyniki badań nad współistnieniem AMD z innymi schorzeniami wskazują, że u pacjentów z AMD często występują nadciśnienie tętnicze oraz dyslipidemia. Klein i wsp. wykazali między innymi, że wysokie skurczowe wartości ciśnienia tętniczego oraz wysokie wartości ciśnienia tętna zwiększają ryzyko wystąpienia AMD i jego progresji w ciągu 10 lat (3). Podobną korelację zaobserwowano w odniesieniu do wysokiego stosunku cholesterolu całkowitego/stężenia frakcji HDL (niskie stężenie HDL natomiast związane było ze wzrostem ryzyka atrofii geograficznej). W dyskusji autorzy zaznaczają m.in., że wysokie ciśnienie tętna obserwowane u osób po 65. roku życia oraz tendencja do obniżania się wartości ciśnienia rozkurczowego wraz z wiekiem związane są ze spadkiem podatności ściany naczyń krwionośnych. Uważa się, że jest to m.in. efekt zmian degeneracyjnych, które dotyczą kolagenu i elastyny, zachodzących zarówno w ścianie naczyń krwionośnych, jak i w błonie Brucha, najbardziej wewnętrznej z warstw błony naczyniowej oka (3). Sugeruje się również, że nasilenie zmian miażdżycowych koreluje z ryzykiem wystąpienia zmian charakterystycznych dla AMD. Autorzy Rotterdam Study of the Elderly wykazali, że u pacjentów po 85. roku życia, u których w badaniu ultrasonograficznym uwidoczono blaszkę miażdżycową zlokalizowaną w rozwidleniu tętnic szyjnych, ryzyko AMD jest ponad 4-krotnie wyższe niż u osób z grupy kontrolnej, u których nie występują zmiany miażdżycowe (4).

Schorzeniami okulistycznymi, które w sposób oczywisty wiążą się z licznymi obciążeniami internistycznymi, są także retinopatia cukrzycowa oraz cukrzycowy obrzęk plamki (5). DME szczególnie często występuje u pacjentów z cukrzycą typu 2. oraz retinopatią nieproliferacyjną; jest chorobą wyróżnianą od kilku lat. Warto pamiętać, że jej wczesne rozpoznanie wymaga pilnej interwencji okulisty. Jeżeli typowe dla tego schorzenia zmiany, czyli pogrubienie siatkówki lub jej surowicze odwarstwienie, wysięki twarde, śródsiatkóvkowe przestrzenie torbielowate albo błony nasiatkóvkowe, występują w centrum plamki lub jej ścisłym pobliżu (w promieniu 500  $\mu$ m), istnieje realne ryzyko nieodwracalnego pogorszenia widzenia (5). Ten typ makulopatii cukrzycowej określany jest jako „klinicznie istotny”. W badaniu Chen i wsp., obejmującym blisko 30 milionów diabetyków z Francji, Niemiec, Włoch, Hiszpanii, Wielkiej Brytanii, Kanady, Australii i Japonii, cechy klinicznie istotnej makulopatii cukrzycowej stwierdzono u ok. 8% badanych, pogorszenie ostrości widzenia związane z obecnością DME – u 2% badanych (u ok. 600 tys. chorych) (6). Warto także przypomnieć, że cukrzyca w kontekście ryzyka sercowo-naczyniowego postrzegana jest jako ekwiwalent choroby niedokrwiennej serca, ponadto stanowi element zespołu metabolicznego – u znacznego odsetka pacjentów z DME będzie się zatem stwierdzać także otyłość, nadciśnienie tętnicze oraz za-

burzenia lipidowe. U diabetyków szczególnie często stwierdza się dyslipidemię aterogenną, a więc współistnienie wysokich stężeń trójglicerydów oraz niskiego stężenia frakcji HDL. Układ ten wiąże się także z obecnością nieprawidłowych, utlenowanych cząstek LDL, przez to aterogenność ustroju jest w znacznym stopniu podwyższona (7).

Nie ulega zatem wątpliwości, że u pacjenta ze schorzeniami narządu wzroku często współistnieją licznie inne choroby – powinno to być uwzględniane zarówno przez internistów i kardiologów, jak i okulistów. Kluczowe znaczenie mają właściwy dobór schematu terapii hipotensyjnej dla przebiegu jaskry oraz korzystny wpływ nowoczesnych metod leczenia DME (terapii biologicznej) na ryzyko sercowo-naczyniowe.

### Znaczenie nocnej hipotonii u pacjentów z jaskrą

Znaczenie nadciśnienia tętniczego w rozwoju jaskry nie jest do końca jasne. Wiele badań dostarcza sprzecznych danych. Udowodniono, że wzrost skurczowych wartości ciśnienia tętniczego o każde 10 mmHg przekłada się na wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP) o 0,31 mmHg (8). Wydaje się, że jest to efekt zwiększania się produkcji cieczy wodnistej. Podobną, chociaż nie tak wyraźną, zależność zauważono między rozkurczowymi wartościami ciśnienia tętniczego a wartościami IOP (8). To ostatnie jest jednym z czynników ryzyka wystąpienia neuropatii jaskrowej. Związek między typowym dla jaskry uszkodzeniem nerwu wzrokowego (n. II) a wartościami ciśnienia systemowego jest jednak bardziej złożony. Na pewno istotną rolę odgrywają zaburzenia autoregulacji, po części związane z miażdżycą naczyń. Kluczowa wydaje się natomiast dobowa zmienność ciśnienia perfuzji ocznej (9). Średnią wartość tego ciśnienia określa się według wzoru:  $\frac{2}{3}$  średniego ciśnienia tętniczego pomniejszone o wartość IOP. Wyróżnia się także składowe ciśnienia perfuzji – skurczową i rozkurczową, określane jako wysokości ciśnień tętnicznych – odpowiednio skurczowego lub rozkurczowego – pomniejszone o wartość IOP. W toku wielu badań dowiedziono, że obniżenie ciśnienia perfuzji ocznej, zwłaszcza jej rozkurczowej składowej, wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia jaskry lub progresji obecnych wcześniej zmian. W badaniach Baltimore Eye Survey wartość rozkurczowego ciśnienia perfuzji ocznej mniejsza niż 30 mmHg wiązała się z ryzykiem neuropatii jaskrowej aż sześciokrotnie wyższym niż w grupie kontrolnej (10). Zauważono także, że czynnikiem zwiększającym ryzyko progresji choroby niezależnie od skuteczności kontroli IOP są epizody hipotonii nocnej (10).

Właściwy dobór schematu farmakoterapii nadciśnienia tętniczego może więc mieć istotny wpływ na skuteczność leczenia jaskry. Warto także pamiętać, że wiele leków internistycznych wchodzi w interakcje z lekami okulistycznymi, pomimo to, że te ostatnie są najczęściej podawane w postaci kropli (11). Dotyczy to na przykład betaadrenolityków. Jednoczesne stosowanie dwóch preparatów z tej grupy – jednego doustnie, drugiego w postaci kropli – zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych takich jak bradykardia czy bloki przewodzenia. Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą z kolei obniżyć IOP (uważa się, że jest to efekt związany ze wzrostem stężenia bradykini) (11). Sugeruje się także, że preparaty z grupy antagonistów wapnia mogą wykazywać neuroprotektoryjne działanie niezależnie od wartości IOP. Niemniej jednak są to leki najczęściej

stosowane w godzinach wieczornych i mogą zwiększać ryzyko nocnej hipotonii (11).

### **Doszklistkowe iniekcje preparatów anti-VEGF a ryzyko sercowo-naczyniowe**

W ostatnim czasie do leczenia DME wprowadzono doszklistkowe iniekcje anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń) – ranibizumabu. Lek ten okazał się skuteczny już wcześniej – w leczeniu wysiękowej postaci AMD. Stosowana wcześniej u pacjentów z DME laseroterapia pozwalała jedynie na zahamowanie procesu chorobowego. Badania wykazały, że stosowanie ranibizumabu pozwala natomiast uzyskać istotną poprawę ostrości widzenia. W wielośrodkowym badaniu klinicznym II fazy (RESOLVE) dowiedziono, że ranibizumab stosowany u pacjentów, u których zmiany charakterystyczne dla DME są umiejscowione centralnie, pozwala uzyskać istotną redukcję grubości centralnej części siatkówki oraz poprawę ostrości widzenia – wg porównania z grupą przyjmującą placebo (12). W badaniu RESOLVE wzięło udział 156 pacjentów, w trakcie 12-miesięcznej obserwacji w przypadku wystąpienia dodatkowych wskazań w obu grupach – leczonej i kontrolnej – istniała możliwość fotokoagulacji. W kolejnym badaniu nad nowym lekiem (RESTORE – badanie kliniczne III fazy) wykazano wyższość terapii ranibizumabem oraz ranibizumabem w połączeniu z fotokoagulacją nad samą laseroterapią (13). Skuteczność ranibizumabu w leczeniu DME potwierdzono także w niezależnym badaniu DRRCR.net (14).

Nowy lek stwarza możliwość skutecznej terapii wielu pacjentów, jednak zarówno sama technika podania preparatu, jak i jego działanie ogólne (podobnie jak innych preparatów anti-VEGF) wiążą się z potencjalnym niebezpieczeństwem wystąpienia działań niepożądanych. Spośród powikłań miejscowych, związanych z samą iniekcją i odczynem na lek, wymienia się przekrwienie spojówek, ból oka oraz najpoważniejsze powikłanie – zapalenie gałki ocznej. We wspomnianym wcześniej badaniu RESTORE odczyn spojówkowy wystąpił u 5,0–7,8% pacjentów, ból oka – u 8,3–11,3% (13). Wzrost IOP obserwowano u mniej niż 1% badanych. Nie zaobserwowano żadnego przypadku zapalenia gałki ocznej ani incydentów sercowo-naczyniowych oraz naczyniowo-mózgowych. W badaniu RESOLVE odnotowano jednak pojedyncze incydenty naczyniowe (jeden przypadek TIA oraz jeden zawał mięśnia sercowego na 102 pacjentów leczonych ranibizumabem) (12). Ostatecznie jednak obie grupy badane nie różniły się w sposób istotny statystycznie pod względem częstości występowania działań niepożądanych. Zsumowane dane z trzech innych badań klinicznych prowadzonych nad bezpieczeństwem i skutecznością stosowania ranibizumabu u chorych na AMD (MARINA, PIER, ANCHOR) wskazywały na zwiększone w ciągu roku ryzyko incydentów naczyniowych w grupie leczonej przeciwciałem anti-VEGF (2,1% vs 1,1% w grupie kontrolnej), doniesienia te nie znalazły potwierdzenia w obserwacji dwuletniej (15-18). Bezpieczeństwo stosowania ranibizumabu wykazano także w badaniu DRRCRnet (14). W ciągu 24 miesięcy u pacjentów otrzymujących iniekcje doszklistkowe anti-VEGF z powodu DME stwierdzono 3 przypadki zapalenia gałki ocznej (0,08% badanych), ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych było porównywalne jak w grupie kontrolnej.

### **Bezpieczeństwo stosowania preparatów anti-VEGF**

Cytowane wcześniej dane dotyczą jednego i konkretnego fragmentu przeciwciała anti-VEGF – ranibizumabu. Jest to obecnie jedyny preparat zarejestrowany do leczenia DME. Badania prowadzone z zastosowaniem bewacizumabu wskazują na istotne ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych po doszklistkowym podaniu tego leku. Matsuyama i wsp. obserwowali istotną redukcję stężenia VEGF w surowicy pacjentów z proliferacyjną retinopatią cukrzycową, u których dogłębnie wstrzyknięto bewacizumab. Istotnie statystycznie różnice między wyjściowym stężeniem VEGF a stężeniem po zabiegu utrzymywały się nawet przez cztery tygodnie (19). Carneiro i wsp. poczynili podobne obserwacje w grupie pacjentów leczonych preparatami anti-VEGF z powodu AMD. Po upływie 28 dni po trzeciej iniekcji u osób otrzymujących bewacizumab obserwowano istotną statystycznie redukcję średniego stężenia VEGF w surowicy (o ok. 42% w stosunku do wartości wyjściowej). Stosowanie ranibizumabu nie wiązało się z podobnymi efektami (20). Rasier i wsp. natomiast wykazali, że doszklistkowe iniekcje bewacizumabu powodują wzrost wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia (21). Zmiany te utrzymują się 3–6 tygodni od podania leku. Potencjalnie stosowanie bewacizumabu zatem może wiązać się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Warto także podkreślić, że stosowanie bewacizumabu w terapii omawianych schorzeń ma charakter działania „of label”. Curtis oraz Carniero w niezależnych badaniach porównywali wpływ bewacizumabu oraz ranibizumabu na ryzyko wystąpienia niekorzystnych zdarzeń naczyniowych (16,22). Wyniki ich badań były podobne do wyników badania CATT (23). Wymieniane powyżej badania dotyczyły terapii AMD, nie zaś DME, niemniej jednak dostarczają istotnych informacji.

Curtis i wsp. na próbie blisko 150 tysięcy pacjentów powyżej 65. roku życia porównywali retrospektywnie bezpieczeństwo stosowania bewacizumabu, ranibizumabu, pegaptanibu oraz terapii fotodynamicznej w przypadku AMD (21). W czterech grupach terapeutycznych analizowano ryzyko zgonu, zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu oraz ciężkich krwawień. Charakterystyka kliniczna wszystkich czterech badanych grup była podobna:  $\frac{3}{4}$  pacjentów było leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego,  $\frac{1}{3}$  – z powodu choroby wieńcowej, 25% badanych stanowili diabetycy, a u ok. 20% badanych stwierdzano wcześniej incydenty naczyniowo-mózgowe. Obserwacje Curtisa i wsp. dowodzą, że populacja pacjentów okulistycznych to osoby z licznymi obciążeniami, których obecność należy uwzględnić, podejmując decyzję o zastosowaniu każdego ze schematów leczenia, zwłaszcza leków biologicznych. Ostatecznie w omawianym badaniu zaobserwowano niższe ryzyko zgonu w grupie leczonej ranibizumabem niż w grupie poddawanej PDT (HR 0,85; 99% CI 0,75–0,95) oraz grupie leczonej pegaptanibem (HR 0,84; 99% CI 0,74–0,95). Ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego także było niższe w grupie leczonej ranibizumabem niż w grupie, w której stosowano terapię fotodynamiczną (HR 0,73; 99% CI 0,58–0,92) (16). Nie zaobserwowano istotnych różnic między grupami pacjentów poddanych terapii bewacizumabem i laseroterapii w kontekście ryzyka zawału mięśnia sercowego oraz ryzyka zgonu, jak również nie zaobserwowano istotnych różnic w występowaniu ciężkich krwawień i udarów mózgu we wszystkich 4 grupach. Osobno

porównano jednak bezpieczeństwo stosowania ranibizumabu i bewacizumabu. Pierwszy lek okazał się bezpieczniejszy zarówno w odniesieniu do ryzyka zgonu, jak i zawału mięśnia sercowego (HR odpowiednio 0,86 i 0,83; 95% CI odpowiednio 0,75–0,98 oraz 0,64–1,08) oraz ryzyka udaru mózgu (HR 0,78; 95% CI 0,64–0,96) (16).

Carneiro i wsp. natomiast porównywali bezpieczeństwo stosowania bewacizumabu i ranibizumabu u pacjentów z AMD pod kątem ryzyka wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (22). Przeanalizowano w sumie 372 przypadki: 26,1% badanych otrzymywało tylko bewacizumab, 58,9% badanych – tylko ranibizumab, 15% badanych zaś – oba te leki (w okresie objętym obserwacją zmieniono stosowany preparat). Działania niepożądane stwierdzono u 12,4% pacjentów leczonych bewacizumabem oraz u 1,4% leczonych ranibizumabem (OR 10,16; 95% CI 2,80–36,93;  $p < 0,0001$ ) (16). Wśród działań niepożądanych w grupie leczonych ranibizumabem obserwowano zawał mięśnia sercowego oraz udar mózgu. U pacjentów stosujących bewacizumab, poza dwiema wcześniej wymienionymi jednostkami chorobowymi stwierdzano także niestabilną dławicę piersiową, zgon, zgon związany z udarem mózgu, epizody obwodowej zakrzepicy. Warto podkreślić, że działania niepożądane w grupie pacjentów leczonych bewacizumabem występowały nawet do 6 miesięcy po ostatniej iniekcji (najczęściej w przez 3 miesiące) (22).

Warto także odwołać się do badania CATT, w którym również więcej ogólnoustrojowych działań niepożądanych obserwowano u pacjentów leczonych bewacizumabem niż ranibizumabem (24,1% vs 19,0%; RR 1,29; 95% CI 1,01–1,66) (23), a dane te są znamienne statystycznie. Współczynnik ryzyka wyniósł 1,29, a więc ryzyko wystąpienia poważnych ogólnoustrojowych działań niepożądanych było o ok. 30% wyższe w grupie pacjentów leczonych bewacizumabem w porównaniu do grupy leczonej ranibizumabem. Autorzy opisanych powyżej badań podkreślali, że stosowanie bewacizumabu w AMD jest postępowaniem „of label”, u podstaw którego leży znacznie niższa cena tego leku w porównaniu z ceną ranibizumabu (16, 22, 23). Dane wskazują jednak, że profil bezpieczeństwa bewacizumabu jest gorszy niż ranizumabu. Wydaje się, że wnioski te należy odnieść także do leczenia DME. Obecnie tylko ranibizumab posiada odpowiedni zapis rejestracyjny upoważniający okulistów do jego stosowania. Warto przypomnieć, że pacjent z cukrzycą z założenia znajduje się w grupie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

### Podsumowanie

W kardiologii w przypadku większości schorzeń celem stosowanego leczenia jest redukcja ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Znaczna część pacjentów okulistycznych, poddających się leczeniu z powodu AMD, makulopatii cukrzycowej czy jaskry, to osoby w wieku podeszłym, często obciążone licznymi schorzeniami współistniejącymi, np. dotyczącymi układu sercowo-naczyniowego. U nich najczęściej stwierdza się nadciśnienie tętnicze. Świadomość tego może okazać się kluczowa dla rokowania pacjenta leczonego jednocześnie przez kardiologa i okulistę. W przypadku jatrogennej hipotonii nocnych wzrok pacjenta może ulec pogorszeniu w związku z progresją neuropatii jaskrowej. Wystąpienie zabu-

rzeń widzenia skłoni jednak chorego do poszukiwania pomocy u okulisty, nie u kardiologa. Z kolei zastosowanie doszkliskowych iniekcji anti-VEGF z powodu AMD lub DME u pacjenta ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym może wiązać się z istotnym ryzykiem wystąpienia zagrażających życiu incydentów sercowo-naczyniowych lub naczyniowo-mózgowych. Ogólne działania niepożądane leku podanego w postaci iniekcji doszkliskowej mogą wystąpić nawet kilka miesięcy po zabiegu, pacjent nie zgłosi się więc już do okulisty, ale do swojego lekarza rodzinnego, internisty lub kardiologa. Świadomość istnienia interakcji między terapiami stosowanymi przez lekarzy omawianych specjalizacji może w znacznym stopniu zwiększyć skuteczność leczenia schorzeń z obu grup. Mając na uwadze wszystkie powyżej wymienione argumenty, należy stosować leki, które mają rejestrację i udokumentowane zastosowanie w leczeniu okulistycznym, a jednocześnie dotożyć starań, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

### Piśmiennictwo:

1. Pache M, Flammer J: *A Sick Eye in a Sick Body? Systemic Findings in Patients with Primary Open-angle Glaucoma*. *Survey of Ophthalmology* 2006 May–June, Vol. 51, No 3.
2. Salim S, Shields MB: *Glaucoma and Systemic Diseases*. *Surv Ophthalmol* 2010, 55, 64-77.
3. Klein R, Klein BEK, Tomany SC, Cruickshanks KJ: *The Association of Cardiovascular Disease with the Long-term Incidence of Age-related Maculopathy The Beaver Dam Eye Study*. *Ophthalmology* 2003, 110, 636-643.
4. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML et al.: *Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study*. *Am J Epidemiol* 1995, 142, 404-409.
5. Mirkiewicz-Sieradzka B: *Cukrzycowa choroba oczu*. W: *Cukrzyca*. J. Sieradzki (red). Wyd. I, Via Medica, Gdańsk 2006.
6. Chen E, Looman M, Laouri M et al.: *Burden of illness of diabetic macular edema: literature review*. *Curr Med Res Opin* 2010, 26, 1587-1597.
7. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P et al.: *Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management*. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehr112.
8. Wu SY, Leske MC: *Associations with intraocular pressure in the Barbados Eye Study*. *Arch Ophthalmol* 1997, 115, 1572-1576.
9. Lesk MR, Wajszilber M, Deschenes MC: *The effects of systemic medications on ocular blood flow*. *Can J Ophthalmol* 2008, 43, 351-355.
10. Graham SL et al.: *Nocturnal Hypotension: Role in Glaucoma Progression*. *Surv Ophthalmol* 1999, [Suppl 1], 43, S10-S16.
11. Müskens R, de Voogd S, Wolfs RCW: *Systemic Antihypertensive Medication and Incident Open-angle Glaucoma*. *Ophthalmology* 2007 Dec, Vol. 114, Number 12.
12. Massin P et al.: *Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicentre phase II study*. *Diabetes Care* 2010 November, vol. 33, No. 11, 2399-2405.
13. Mitchell P et al.: *Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema*. *Ophthalmology* 2011, 118, 615-625.

14. Elman MJ: *Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema*. *Ophthalmology* 2010, 117, 1064-1077.
15. Abraham P, Yue H, Wilson L: *Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2*. *Am J Ophthalmol* 2010, 150, 315-324.
16. Curtis LH, Hammill BG, Schulman KA, Cousins SW: *Risks of Mortality, Myocardial Infarction, Bleeding, and Stroke Associated With Therapies for Age-Related Macular Degeneration*. *Arch Ophthalmol* 2010, 128(10), 1273-1279.
17. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T: *Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study*. *Ophthalmology* 2009, 116, 57-65.
18. Bandello F, de Benedetto U, Knutsson KA, Parodi MB, Cascavilla ML, Iacono P: *Ranibizumab in the treatment of patients with visual impairment due to diabetic macular edema*. *Clin Ophthalmol* 2011, 5, 1303-1308.
19. Matsuyama K, Ogata N, Matsuoka M, Wada M, Takahashi K, Nishimura T: *Plasma levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor before and after intravitreal injection of bevacizumab*. *Br J Ophthalmol* 2010, 94, 1215e1218. doi:10.1136/bjo.2008.156810.
20. Carneiro ÂM, Costa R, Falcão MS et al.: *Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of neovascular age-related macular degeneration with bevacizumab or ranibizumab*. *Acta Ophthalmol*. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02240.x.
21. Rasier R, Artunay O, Yuzbasioglu E, Sengul A, Bahcecioglu H: *The effect of intravitreal bevacizumab (avastin) administration on systemic hypertension*. *Eye* 2009, 23, 1714-1718.
22. Carneiro ÂM, Barthelmes D, Falcão MS, Mendonça LS, Fonseca SL, Gonçalves RM, Faria-Correia F, Falcão-Reis FM: *Arterial Thromboembolic Events in Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration Treated with Intravitreal Bevacizumab or Ranibizumab*. *Ophthalmologica* 2011, 225, 211-221.
23. The CATT Research Group. *Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration*. 10.1056/NEJ-Moa1102673.

Praca wpłynęła do Redakcji 14.03.2012 r. (1354)  
Zakwalifikowano do druku 31.03.2012 r.

**Adres do korespondencji/ Reprint requests to:**

lek. med. Marcin Welnicki  
III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
ul. Sołec 93  
00-382 Warszawa  
e-mail: marcin.welnicki@aster.pl

**Redakcja kwartalnika medycznego OKULISTYKA  
i czasopisma KONTAKTOLOGIA  
i OPTYKA OKULISTYCZNA**

**e-mail: [ored@okulistyka.com.pl](mailto:ored@okulistyka.com.pl)**

**Zapraszamy na naszą stronę internetową**

**[www.okulistyka.com.pl](http://www.okulistyka.com.pl)**