

(67)

# Systemowe ciśnienie tętnicze w praktyce lekarza okulisty – wybrane aspekty

## *Systemic blood pressure in oculist practice – chosen aspects*

Jacek Budzyński<sup>1,2</sup>, Grzegorz Pulkowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Z Oddziału Klinicznego Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr. Jana Bizuela w Bydgoszczy  
Po. ordynatora: dr n med. Grzegorz Pulkowski

<sup>2</sup> Z Katedry i Kliniki Gastroenterologii, Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maciej Świątkowski

### Summary:

Blood pressure have the dual importance in eye-doctor practice. Its high values, leading to injury of vascular wall, cause its stiffness, narrowing and eye-ball perfusion disturbance. On the other hand, in case of impaired eye-ball circulation autoregulation, recurrent episodes of low blood pressure may lead to processes of ischemia-reperfusion with oxygen free radicals overproduction and retinal ganglion cells apoptosis. It seems, that complex control of the atherosclerosis risk factors level as well as use of drugs favourable affecting endothelial function (angiotensin-converting enzyme inhibitor, statins), may decrease an eye-ball vasculature injury and make it less susceptible to blood pressure variation. This suggests acceptance of atherosclerosis risk factors, especially hypertension, as a predictor of early glaucomatous optic neuropathy on the "pre-perimetric" stage of disease.

### Słowa kluczowe:

ciśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, jaskra, neuropatia nerwu wzrokowego, czynniki ryzyka.

### Key words:

blood pressure, hypertension, glaucoma, optic nerve neuropathy, risk factors.

### Co to jest nadciśnienie tętnicze i dlaczego należy je leczyć?

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi nadciśnienie tętnicze rozpoznajemy w trzech sytuacjach:

1. gdy za pomocą dwóch pomiarów podczas dwóch kolejnych wizyt stwierdzamy wartości ciśnienia tętniczego  $\geq 140/90$  mmHg,
2. gdy średnie ciśnienie tętnicze wyliczone za pomocą dwóch pomiarów podczas jednej wizyty przekracza wartości 180/110 mmHg,
3. gdy na podstawie wiarygodnych danych z wywiadu lub dokumentacji pacjenta można stwierdzić podwyższone wartości ciśnienia tętniczego lub gdy wiadomo, że wdrożono leczenie hipotensyjne (1).

### Dlaczego leczymy nadciśnienie tętnicze?

Nadciśnienie tętnicze jest ważnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Wykazano liniową zależność między częstością występowania ostrych incydentów sercowych i mózgowych a wartościami ciśnienia skurczowego w zakresie  $>110$  mmHg, ciśnienia rozkurczowego w przedziale  $>70$  mmHg oraz ciśnienia tętna (różnica między wartością skurczowego ciśnienia tętniczego a rozkurczowego ciśnienia tętniczego) większego niż 50-55 mmHg (1-3). Wiadomo też, że obniżenie ciśnienia tętniczego, skurczowego o 10 mmHg lub rozkurczowego o 5 mmHg, zmniejsza ryzyko ostrego incydentu wieńcowego i udaru mózgu, odpowiednio o 22% i 41%, a samo

leczenie hipotensyjne w porównaniu z placebo lub brakiem terapii – o 13% (3). Aby lepiej stratyfikować ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, wyróżniono 2 kategorie ciśnienia tętniczego – prawidłowe i podwyższone (4). Spośród wartości uznanych jako prawidłowe wyróżniono 3 grupy: optymalne ( $<120/80$  mmHg), prawidłowe (120-129/80-84 mmHg) i prawidłowe wysokie (130-139/85-89 mmHg). Nadciśnienie tętnicze u pacjentów ujęto w klasyfikacji 3-stopniowej: I stopień – ciśnienie w przedziałach 140-159/90-99 mmHg, II stopień – ciśnienie w przedziałach 160-179/100-110 mmHg, III stopień – ciśnienie w przedziale  $\geq 180/110$  mmHg). Wyróżniono też postać izolowanego nadciśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe  $\geq 140$  mmHg przy rozkurczowym  $< 90$  mmHg) (2).

Nadciśnienie tętnicze stanowi poważny problem epidemiologiczny. Według wielu badań, Pol-MONICA, POL-MONICA II, NATPOL, WOBASZ, POLSCREEN, na nadciśnienie tętnicze choruje w Polsce 29-42% dorosłej populacji (tj. blisko 9 mln osób), a drugie tyle ma ciśnienie z kategorii nadciśnienia prawidłowego, wysokiego. Niestety, zaledwie 2-17% chorych jest prawidłowo leczonych, u 20-24% chorych wykryto nadciśnienie tętnicze, ale nie przyjmują oni żadnych leków, a 40-50% osób w ogóle nie wie o tym, że ma podwyższone ciśnienie tętnicze i wymaga leczenia (1).

Znaczenie nadciśnienia tętniczego, jako czynnika ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, wzrasta w przypadku jego współistnienia z innymi nieprawidłowościami, takimi jak: starszy wiek, płeć, palenie tytoniu, cukrzyca, hiperlipidemia, otyłość

brzuszną, mało aktywny tryb życia, itd. Na podstawie wartości ciśnienia tętniczego, liczby czynników ryzyka miażdżycy, obecności powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego oraz współistniejących schorzeń opracowano tabelę stratyfikacji całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjenta z nadciśnieniem tętniczym (1). Jej wymowa jest podobna do kalkulatora ryzyka „RISK SCORE” dostępnego na stronach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (European Cardiology Society: [www.escardio.org](http://www.escardio.org)). Narzędzia te pozwalają wyliczyć prawdopodobieństwo wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego w czasie kolejnych 10 lat i są kluczem do indywidualizacji terapii hipotensyjnej. Za jej cel uważa się jednak nie tylko normalizację wartości ciśnienia tętniczego (ogólnie  $<140/90$  mmHg, u pacjentów z cukrzycą  $<130/80$ , a u diabetyków z białkomoczem –  $<125/75$  mmHg). Równie ważna jest bowiem jednoczesna modyfikacja innych czynników ryzyka (np. zaprzestanie palenia, kontrola lipidemii i glikemii), profilaktyka uszkodzeń narządowych (np. przerostu mięśnia sercowego) oraz leczenie chorób współistniejących (choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca, niewydolności nerek). Analizując tabelę ryzyka „RISK SCORE”, bardzo łatwo można wyliczyć, że zaprzestanie palenia, osiągnięcie celu leczenia hipotensyjnego i hipolipemizującego pozwalają wielokrotnie zmniejszyć indywidualne „ryzyko dodatkowe” związane z modyfikowalnymi czynnikami ryzyka miażdżycy.

#### Do jakich wartości obniżamy ciśnienie tętnicze?

Ogólnie powinno się dążyć do osiągnięcia celów, jakie zakłada terapia hipotensyjna, są one różne i zależą od współistnienia innych chorób, głównie cukrzycy i przewlekłej choroby nerek, oraz tolerancji leczenia. Należy bowiem pamiętać, że zależność między wartością ciśnienia tętniczego a ryzykiem sercowo-naczyniowym, szczególnie u starszych pacjentów, przyjmuje kształt krzywej „J” (3,4). Oznacza to, że podczas nadmiernego obniżania ciśnienia tętniczego wzrasta ryzyko zawału serca (5-8). Efekt ten jest mniejszy w odniesieniu do ryzyka udaru. Za wartości krytyczne przyjmuje się obecnie wartość ciśnienia skurczowego  $<110$  mmHg, ciśnienia rozkurczowego  $<60-75$  mmHg oraz wartość ciśnienia tętna  $>50-55$  mmHg (1,3). Dlatego pacjenci z izolowanym nadciśnieniem tętniczym, wysokim ciśnieniem skurczowym ( $>160$  mmHg) i niskim ciśnieniem rozkurczowym ( $<70$  mmHg), a więc i z dużym ciśnieniem tętna, zostali zaliczeni do grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, obok np. pacjentów z zespołem metabolicznym (1).

Ponieważ ze wspomnianej krzywej „J” wynika, że nie tylko wysokie ciśnienie tętnicze, ale także nadmierne jego obniżenie mogą powodować poważne powikłania sercowo-naczyniowe, powstaje pytanie, czy 24-godzinne jego monitorowanie (ABPM) poprawi bezpieczeństwo leczenia hipotensyjnego pacjentów z jaskrą? Całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego nie ma jednak dotychczas jednoznacznie określonego miejsca w praktyce hipertensjologa (1,2). Za wskazania do jego wykonania podaje się podejrzenie nadciśnienia „białego fartucha”, zaburzony rytm dobowy ciśnienia tętniczego, nadciśnienie odporne na leczenie, nadciśnienie u osób w wieku podeszłym (z tej grupy często pochodzą pacjenci z jaskrą), nadciśnienie u pacjenta z cukrzycą typu 1., nadciśnienie u kobiet w ciąży, dysfunkcję autonomicznego układu nerwowego oraz ocenę ryzyka hipotonii w trakcie

leczenia nadciśnienia tętniczego i u pacjenta z niedociśnieniem tętniczym (9). Za pomocą ABPM można określić zarówno wartości ciśnień tętniczych – skurczowego i rozkurczowego, średniego ciśnienia tętniczego, amplitudy tętna, jak i profil ciśnienia oraz jego dobową zmienność. Ze względu na ostatni z podanych parametrów pacjentów z nadciśnieniem tętniczym można podzielić na: osoby z zachowanym fizjologicznym rytmem dobowym ciśnienia tętniczego, tzw. *dippers* (obniżenie ciśnienia tętniczego w nocy o 10-20%), *extreme-dippers* (nocny spadek ciśnienia  $>20\%$ ), *non-dippers* (brak nocnego spadku ciśnienia lub jego obniżenie mniej niż 10%), *reisers*, *reverse-dippers* (nocny wzrost ciśnienia tętniczego  $>10\%$  w stosunku do wartości w ciągu dnia), *surge* (poranny wzrost ciśnienia tętniczego), oraz pacjentów z utajonym nadciśnieniem tętniczym (prawidłowe parametry pomiarów w gabinecie lekarskim, a podwyższone – w warunkach codziennej aktywności). Ostatnio pojawiły się trendy praktycznego wykorzystania ABPM w indywidualizacji doboru terapii hipotensyjnej, na podstawie zasad tzw. *chronoterapii* (10). W zależności od tego, czy u danego pacjenta występuje zjawisko tzw. „*morning surge*”, czy ono nie występuje, osobom z grupy „*dippers*” proponuje się lek o działaniu całodobowym w porannej dawce lub podział dawki dobowej leku na ranną i wieczorną. Natomiast pacjentom z grupy „*non-dippers*” rekomenduje się lek całodobowy wieczorem lub rozłożenie dawki dobowej w proporcjach  $\frac{1}{3}$  rano i  $\frac{2}{3}$  wieczorem. Z kolei u pacjentów z grupy „*extreme-dippers*” (najbardziej zagrożonych działaniem naczyniowych mechanizmów rozwoju neuropatii nerwu wzrokowego) leki hipotensyjne stosuje się w dawkach porannych, w dawkach podzielonych –  $\frac{2}{3}$  rano i  $\frac{1}{3}$  – lub z uwzględnieniem w terapii hipotensyjnej zastosowania *chronoterapeutyku* wieczorem (nowa generacja leków o kilku szczytach uwalniania substancji czynnej).

#### Rola ciśnienia tętniczego w patogenezie chorób narządu wzroku

Właściwa perfuzja narządowa ma kluczowe znaczenie w funkcjonowaniu wielu organów, w tym narządu wzroku. Do schorzeń oka, w przypadku występowania których zostało potwierdzone patogenetyczne znaczenie czynnika naczyniowego, należą: retinopatia cukrzycowa, angiopatia nadciśnieniowa, degeneracja plamki żółtej związana z wiekiem (AMD), zwężenie lub okluzja tętnic i/lub żył siatkówki, oczny zespół niedokrwienności, neuropatia niedokrwienności nerwu wzrokowego i jaskra.

Omawiając te schorzenia, szczególnie w kontekście tematu niniejszego opracowania, warto się skupić na tym, jaką rolę odgrywa badanie dna oka u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Ostatnio opublikowane wytyczne (1,2) rekomendują badanie oftalmoskopowe jedynie w przypadku pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym, gdyż łagodne zmiany na dnie oka są przeważnie niespecyficzne. Z kolei krwotoki, wysięki i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego wskazują zazwyczaj na zwiększone ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego, dlatego warto wiedzieć o ich obecności.

Drugim schorzeniem okulistycznym, w patogenezie którego coraz większe znaczenie przypisuje się wartości ciśnienia tętniczego, jest neuropatia nerwu wzrokowego u pacjentów z jaskrą, szczególnie otwartego kąta i z prawidłowym ciśnieniem wewnątrzgałkowym (11,12). U chorych w tej grupie uszkodzenie

nerwu wzrokowego w mniejszym stopniu zależy od czynników mechanicznych, zarówno wewnątrzgałkowych, jak i pozagałkowych (ciśnienie wewnątrz oczodołu, objętość krwi tętniczej i żyłnej w oczodole), gdyż postępuje mimo właściwej kontroli ciśnienia wewnątrzgałkowego (13). Uważa się, że u tych pacjentów czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój neuropatii nerwu wzrokowego są ogólnoustrojowe i miejscowe zaburzenia przepływu naczyniowego, choć nie wyklucza się także znaczenia czynnika neurodegeneracji, czynnika immunologicznego czy zaburzeń apoptozy (14,15). Za znaczeniem czynnika naczyniowego w patogenezie jaskrowej neuropatii nerwu wzrokowego przemawia przede wszystkim ich częste współistnienie z chorobami układu krążenia, zarówno o podłożu naczynioskurczowym (choroba Raynauda, migrena), jak i na tle organicznego zwężenia ściany naczyń (choroba niedokrwienności serca, choroby naczyń mózgowych). Na podstawie doniesień epidemiologicznych, pochodzących m.in. z badań The Blue Mountains Eye Study, The Framingham Eye Study, The Rotterdam Study, The Early Manifest Glaucoma Trial, Egna-Neumarkt Study, Barbados Eye Study, Baltimore Eye Survey, BISED II, jaskrę postrzega się nawet jako jeden z markerów ryzyka incydentu sercowo-naczyniowego, podobnie jak objawy chromania przestankowego (11,16). Drugim z argumentów przemawiających za rolą czynnika naczyniowego w patogenezie neuropatii nerwu wzrokowego jest jej współistnienie ze stanami znanymi jako czynniki ryzyka miażdżycy i powikłań sercowo-naczyniowych (starszy wiek, hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość, bezdech senny). Końcowym punktem działania każdego z nich są dysfunkcja śródbłonna naczyń lub jego organiczne uszkodzenie, prowadzące do zaburzeń autoregulacji przepływu, usztywnienia, skurczu lub zwężenia naczyń krwionośnych, które czynią, że narządy zaopatrywane przez nie w krew są bardziej podatne na zaburzenia przepływu krwi – systemowe lub lokalne. Mogą one wynikać z hipotonii, spadku rzutu minutowego serca, wzrostu ośrodkowego ciśnienia żylnego (np. w przebiegu zastoinowej, prawokomorowej niewydolności serca) (13,17). Najczęściej jednak do upośledzenia perfuzji gałkowej prowadzą: 1) systemowe niedociśnienie tętnicze, 2) skurcz naczyń i/ lub 3) upośledzenie autoregulacji przepływu ocznego (17-19).

Udział hipotonii w patogenezie jaskrowej neuropatii nerwu wzrokowego wynika ze znaczenia systemowego ciśnienia tętniczego w kształtowaniu gałkowego ciśnienia perfuzyjnego (11,14,20). Wylicza się je z różnicy ciśnienia w tętnicy ocznej i odpowiadającej jej żyły. Wiadomo, że jej wartość zależy od rzutu minutowego serca, oporu systemowego, wartości ośrodkowego ciśnienia żylnego oraz oporu krążenia gałkowego. Dwa pierwsze czynniki determinują składową stałą systemowego ciśnienia tętniczego (średnie ciśnienie tętnicze) oraz jego składową dynamiczną, reprezentowaną przez ciśnienie tętna (różnica między ciśnieniem skurczowym a rozkurczowym). Z kolei wartość składowej dynamicznej ciśnienia tętniczego jest pochodną elastyczności naczyń i wzrasta wraz ze zwiększeniem się ich sztywności, a więc redukcją rezerwy wazodylatacyjnej. Znaczenie ciśnienia tętna w patogenezie jaskry zostało potwierdzone m.in. w The Rotterdam Study (11,16). Uważa się, że jest ono pośrednim wskaźnikiem zakresu autoregulacji krążenia gałkowego i jej skuteczności, zapewniającej utrzymanie stałej perfuzji gałkowej (13,16,17). Za drugi kliniczny predyktor dysregulacji krążenia gałkowego przy-

muje się tendencję do reakcji naczynioskurczowych objawiającą się np. napadami migreny lub nagłym zblednięciem, zasinieniem i zaczerwienieniem skóry palców dłoni po ich ekspozycji na zimno (objaw Raynauda) (17). U pacjentów ze skłonnością do hipotonii ortostatycznej lub w przypadku nadmiernych nocnych spadków ciśnienia tętniczego (np. u pacjentów z profilem ciśnienia typu extreme – lub over-dippers) może dochodzić do krótkotrwałych incydentów upośledzenia perfuzji gałkowej (18,20). Z kolei nawracające epizody niedokrwienia i reperfuzji mogą powodować nadprodukcję wolnych rodników tlenowych uszkadzających komórki zwojowe siatkówki (14).

Jak wspomniano, oprócz zaburzeń krążenia systemowego znaczenie w kształtowaniu gałkowego ciśnienia perfuzyjnego, a tym samym w patogenezie jaskrowej neuropatii nerwu wzrokowego, przypisuje się także czynnikiem lokalnym regulującym opór naczyń gałki ocznej (19). Jest on zależny od wielu czynników, m.in. ciśnienia wewnątrzgałkowego, właściwości reologicznych krwi, czynników neurogennych (m.in. neuropeptyd Y, NPY), miogennych i metabolicznych (13,19). Najważniejszym spośród nich wydaje się jednak funkcja śródbłonna, gdyż to ona wiąże elementy systemowe i lokalne w patogenezie jaskry (14,15,17,19). Wiadomo, że śródbłonek jest źródłem wielu substancji, m.in. naczyniorozszerzających (tlenek azotu – NO, prostacyklina), naczynioskurczowych (endotelina-1, ET-1), molekuł adhezyjnych (VCAM-1, ICAM-1) oraz składowych układu hemostazy (trombomodulina, t-PA, AWF, PAI-1). Nic więc dziwnego, że w przypadku uszkodzenia śródbłonna naczyń dochodzi do dysregulacji naczynioruchowej. Przejawem tych zaburzeń w przebiegu jaskry jest przewaga czynników naczynioskurczowych (ET-1, NPY) nad substancjami o działaniu wazodylatacyjnym (tlenek azotu) (14,15,17). Ponieważ dysfunkcja lub organiczne uszkodzenie śródbłonna są punktem końcowym działania każdego z czynników ryzyka miażdżycy (np. hipercholesterolemii, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy czy palenia tytoniu), ich występowanie u pacjentów z jaskrą tłumaczy przytoczone wyżej epidemiologiczne powiązania między nią a czynnikami ryzyka miażdżycy i chorobami układu krążenia. Dysfunkcja śródbłonna jest też, oprócz zwiększonej sztywności naczyń, najprostszą przyczyną zaburzeń autoregulacji krążenia gałkowego (upośledzenia rezerwy wazodylatacyjnej) u pacjentów z nieprawidłowymi wartościami czynników ryzyka miażdżycy, zwłaszcza z nadciśnieniem tętniczym (17,18). Fizjologicznie przepływ krwi w gałce ocznej pozostaje na stałym poziomie, jeśli systemowe skurczowe ciśnienie tętnicze utrzymuje się w przedziale 50-150 mmHg (13). U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zakres autoregulacji przesuwają się w lewo (80-180 mmHg), co oznacza w praktyce, że spada on gwałtownie w stanach obniżenia się ciśnienia tętniczego poniżej dolnej granicy autoregulacji (19). Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym są więc bardziej podatni na epizody hipotonii nocnej (np. pacjenci z profilem ciśnienia typu „over-dippers”) czy też posturalnej. Procesy niedokrwienia i reperfuzji komórek zwojowych siatkówki towarzyszące incydentom spadku ciśnienia tętniczego powodują nadprodukcję wolnych rodników tlenowych podtrzymujących przewlekły proces zapalny w obrębie nerwu wzrokowego.

Do zaburzeń autoregulacji przepływu wewnątrzgałkowego doprowadzają także hipoksja, hiperkapnia, niedokrwienie (np. wstrząs) oraz uraz mózgu i niektóre anestetyki (13).

### Jak diagnozować zaburzenia autoregulacji naczyniowej u pacjentów z jaskrą?

Wczesne rozpoznanie predyspozycji do występowania zaburzeń autoregulacji naczyniowej może pomóc w wyodrębnieniu z grupy pacjentów z jaskrą osób najbardziej zagrożonych jej progresywnym przebiegiem, prowadzącym do przedwczesnej śmierci komórek zwojowych siatkówki. Dlatego ma to duże znaczenie kliniczne. Dysregulacji przepływu wewnątrzgałkowego należy się spodziewać u kobiet młodych, szczupłych, o astenicznej budowie ciała, z typem A osobowości (tendencja do zachowań rywalizacyjnych, wysoki poziom ambicji, agresji i wrogości wobec innych, wysoki poziom stresu). Osoby te często podają w wywiadzie występowanie objawu Raynauda, uczucia ziębnienia rąk i stóp, migrenowych bólów głowy, niskiego ciśnienia tętniczego, omdleń ortostatycznych i wazowagalnych oraz obniżonego pragnienia (17). Objawy te pojawiają się przeważnie w okresie dojrzewania i ustępują po menopauzie. Częściej pojawiają się też u chorych ze schorzeniami powiązаныmi z wtórnymi zapaleniami naczyń, takimi jak: kolagenozy, przewlekłe choroby infekcyjne, nowotworowe, hematologiczne czy miażdżycy. Podczas całodobowego pomiaru ciśnienia tętniczego (ABPM) pacjenci ci prezentują często profil zmienności ciśnienia typu „over-dippers”, cechuje je podwyższony poziom ET-1 i niskie stężenie tlenu azotu. Kliniczne podejrzenie tych zaburzeń można potwierdzić za pomocą badań biochemicznych (oznaczenie ET-1, NO), oceny funkcji śródbłonna (np. badanie odpowiedzi wazodylatacyjnej tętnicy ramiennej na niedokrwienie, ang. flow-mediated dilatation – FMD), badania mikrokrążenia (laser doppler flowmeter, kapilaroskopia, pletyzmografia, termografia), ultrasonograficznej oceny grubości kompleksu intima-media w tętnicy szyjnej wspólnej lub oceny sztywności (podatności) naczyń (pomiar szyjno-udowej prędkości tętna) (21). Z zaburzeniami tymi wiąże się też dość typowy obraz dna oka (ogniskowe uszkodzenie nerwu wzrokowego, ogniskowe wybroczyny w obrębie tarczy nerwu wzrokowego) oraz ubytek pola widzenia o typie „mroczka” (17).

Wobec wyraźnego związku szeroko rozumianego czynnika naczyniowego, a zwłaszcza systemowego ciśnienia tętniczego, z patogenezą jaskrowego uszkodzenia nerwu wzrokowego uzasadnione wydają się pytania:

- która grupa leków hipotensyjnych powinna być preferowana u pacjenta z jaskrą?
- czy leki „jaskrowe” w kroplach mają wpływ na systemowe ciśnienie tętnicze, a przez to czy nie prowadzą, w pewnych grupach chorych, do jatrogennego pogłębienia neuropatii jaskrowej nerwu wzrokowego?

W odpowiedzi na pierwsze pytanie warto odnieść się do ostatnich polskich wytycznych dotyczących postępowania w nadciśnieniu tętniczym, z których wynika, że u pacjentów ze współistniejącą jaskrą preferowaną grupą leków powinny być beta-adrenolityki (1). Ponieważ substancje te są także stosowane w terapii jaskry w postaci kropli do oczu, powstaje kolejne pytanie, czy skojarzenie beta-blokerów stosowanych systemowo z podawanymi bezpośrednio do oka wykazuje działanie synergistyczne? Paradoksalnie okazało się, że w tych przypadkach nie tylko nie zachodzi synergizm, ale wręcz pojawiają się skutki potencjalnie sprzyjające progresji neuropatii nerwu II. Wykazano bowiem, że u pacjentów stosujących beta-blokery

jednocześnie systemowo i w kroplach dochodzi do większego spadku ciśnienia tętniczego i zwolnienia rytmu serca, a wartość ciśnienia gałkowego zmniejsza się natomiast znamiennej mniej niż w przypadku monoterapii. Znacznie korzystniej przedstawiają się natomiast efekty skojarzenia systemowych antagonistów receptora beta z alfa-mimetykami (np. brimonidyną). W tych przypadkach obserwowano większe obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, bez wpływu na ciśnienie tętnicze i rytm serca (22). Właściwy dobór leczenia skojarzonego nadciśnienia tętniczego i jaskry nie jest jednak znany części okulistów. Świadczą o tym wyniki badań australijskich, z których wynika, że kopreskrypcja beta-blokerów systemowych i w postaci kropli do oczu miała miejsce u 20% pacjentów z jaskrą powyżej 65. roku życia i u 13% chorych młodszych (23). Ponadto 55% chorych na jaskrę, którym zalecono beta-blokery w kroplach, miało przeciwwskazania do ich stosowania (24).

Oprócz beta-blokerów na gałkowy przepływ krwi korzystnie oddziaływały także leki z grupy antagonistów wapnia o działaniu centralnym (flunaryzyna, nimodipina), alfa2-mimetyków (clonidine), inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (trandolapril), antagonistów receptora angiotensyny typu 1. (losartan) i inhibitorów fosfodiesterazy typu V (sildenafil) (25). Leki hipotensyjne powodowały też obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego. Dowiedziano tego w próbie randomizowanej, kontrolowanej placebo w odniesieniu do losartanu (26), natomiast w badaniach kliniczno-kontrolnych w stosunku do ramiprilu i enalaprilu (27), antagonistów wapnia (w ocznym zespole wazospastycznym) (19,25) i statyn (28-31). Te ostatnie wykazały działanie neuroprotektoryjne w jaskrze otwartego kąta oraz powodowały obniżenie ciśnienia wewnątrzgałkowego za pośrednictwem RhoGTP-azy. W piśmiennictwie pojawiły się jednak także doniesienia kazuistyczne o związku przewlekłego przyjmowania inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę i blokerów receptora angiotensynowego typu 1. z wystąpieniem poopercyjnego obrzęku spłotu naczyniówkowego u pacjentów z jaskrą progresywną.

### Czy krople „na jaskrę” mają wpływ na systemowe ciśnienie tętnicze?

Odpowiedź na to pytanie nie jest prosta, gdyż brakuje wiarygodnego potwierdzenia systemowego działania leków okulistycznych stosowanych w kroplach. Większość danych na ten temat ma charakter doniesień kazuistycznych. To z tych prac wynika, że beta-blokery stosowane w kroplach mogą powodować zaostrzenie duszniczy naczyńskurczowej typu Prinzmetal, bradykardię, zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca, astmy oskrzelowej (32) i depresji, spadek ciśnienia tętniczego, wystąpienie objawu Raynauda i skrócenie dystansu chromania przestankowego. Autorzy kilku prac informowali ponadto o pogorszeniu się wyrównania cukrzycy oraz możliwości wystąpienia kwasicy, hiperkalemii i hiperlipidemii po zastosowaniu antagonistów receptora adrenergicznego typu beta w kroplach do oczu (33). Wyniki The Barbados Eye Study oraz The Blue Mountains Eye Study wskazują ponadto, że przyjmowanie kropli do oczu zawierających w składzie timolol może zwiększać ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego pacjentów z jaskrą, nawet dwukrotnie (odpowiednio OR = 1,91 i 2,14). Mechanizm tego działania jest dyskutowany (34,35).



## Podsumowanie

Nadciśnienie tętnicze, hipotonia, zwiększone ciśnienie tętna oraz podstawowe czynniki ryzyka miażdżycy wykazują związek z występowaniem jaskry i progresją neuropatii nerwu wzrokowego. Zależność między ciśnieniem tętniczym a występowaniem jaskry przyjmuje kształt krzywej „J”. Głównym mechanizmem wiążącym oba te schorzenia jest dysfunkcja śródbłonna naczyniowego prowadząca do zaburzenia autoregulacji gałkowego przepływu krwi. Sprzyja ona zachodzeniu krótkotrwałych procesów niedokrwienia i reperfuzji, głównie w przebiegu nawracających epizodów hipotonii (posturalnej lub nocnej). Mają one większe znaczenie w patogenezie jaskrowej neuropatii nerwu wzrokowego niż przewlekłe utrzymujące się niskie ciśnienie tętnicze krwi. Tym samym pacjenci z zaburzeniami autoregulacji krążenia wewnątrzgałkowego są predysponowani do progresywnego przebiegu jaskry i uszkodzenia nerwu wzrokowego. Istnieją dość mocno uzasadnione przesłanki, że wczesna identyfikacja chorych z czynnikami ryzyka miażdżycy, ich właściwa modyfikacja, kontrola ciśnienia tętniczego i indywidualny dobór terapii hipotensyjnej oraz leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego, z preferencją leków poprawiających funkcję śródbłonna, mogą nie tylko zapobiec ślepotcie u pacjentów z jaskrą, ale przede wszystkim wydłużyć im życie i poprawić jego jakość.

## Piśmiennictwo:

- Grodzicki T, Gryglewska B, Tomasiak T, Windak A: *Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce*. Nadciśnienie Tętnicze 2008, 12, 317-342.
- Tykowski A, Grodzicki T: *Zalecenia ESH/ ESC 2007 dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego – co nowego?* Nadciśnienie Tętnicze 2007, 11, 261-303.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ: *Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies*. BMJ 2009, 338, b1665.
- Protogerou AD, Safar ME, Iaria P, Safar H, Le Dudal K, Filipovsky J, Henry O, Ducimetière P, Blacher J: *Diastolic blood pressure and mortality in the elderly with cardiovascular disease*. Hypertension 2007, 50, 172-180.
- Trenkwalder P, Hendricks P, Schöniger R, Rossberg J, Lydtin H, Hense HW: *Hypertension as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in an elderly German population; the prospective STEPHY II study. Starnberg Study on Epidemiology of Parkinsonism and Hypertension in the Elderly*. Eur Heart J 1999, 20, 1752-1756.
- Frohlich ED: *Reappearance of the J-shaped curve*. Hypertension 1999, 34, 1179-1180.
- Glynn RJ, L'Italien GJ, Sesso HD, Jackson EA, Buring JE: *Development of predictive models for long-term cardiovascular risk associated with systolic and diastolic blood pressure*. Hypertension 2002, 39, 105-110.
- Cruickshank JM: *Coronary flow reserve and the J curve relation between diastolic blood pressure and myocardial infarction*. BMJ 1988, 297, 1227-1230.
- Gąsowski J, Bieniaszewski L, Grodzicki T: *Dwudziestoczterogodzinny pomiar ciśnienia tętniczego – wskazówki dla lekarza praktyka*. Choroby Serca i Naczyń 2004, 1, 37-41.
- Andrys-Wawrzyniak A, Jabłeczka A: *Chronobiologia, chronofarmakologia i ich miejsce w medycynie. Część I. Farmakologia Współczesna* 2008, 1, 94-108.
- Deokule S, Weinreb RN: *Relationships among systemic blood pressure, intraocular pressure, and open-angle glaucoma*. Can J Ophthalmol 2008, 43, 302-307.
- Punjabi OS, Stamper RL, Bostrom AG, Lin SC: *Does treated systemic hypertension affect progression of optic nerve damage in glaucoma suspects?* Curr Eye Res 2007, 32, 153-160.
- Zakrzewski A, Czekaj M: *Pozagałkowe czynniki wpływające na ciśnienie wewnątrzgałkowe – obecny stan wiedzy*. Klinika Oczna 2005, 107, 304-305.
- Chmielewska K: *Współczesne koncepcje patogenezy jaskrowej neuropatii nerwu wzrokowego*. Klinika Oczna 2003, 105, 211-216.
- Rokicki W, Dorecka M, Romaniuk W: *Śmierć komórek zwojowych siatkówki w przebiegu jaskry – patomechanizm i potencjalne możliwości leczenia. Część I*. Klinika Oczna 2007, 109, 349-352.
- Hulsman CA, Vingerling JR, Hofman A, Witteman JC, de Jong PT: *Blood pressure, arterial stiffness, and open-angle glaucoma: the Rotterdam study*. Arch Ophthalmol 2007, 125, 805-812.
- Nicolela MT: *Clinical clues of vascular dysregulation and its association with glaucoma*. Can J Ophthalmol 2008, 43, 337-341.
- Tsai JC: *Influencing ocular blood flow in glaucoma patients: the cardiovascular system and healthy lifestyle choices*. Can J Ophthalmol 2008, 43, 347-350.
- Terelak-Borys B: *Czy endotelina-1 i neuropeptyd Y odgrywają rolę w patogenezie neuropatii jaskrowej?* Klinika Oczna 2005, 107, 306-311.
- Joe SG, Choi J, Sung KR, Park SB, Kook MS: *Twenty-four hour blood pressure pattern in patients with normal tension glaucoma in the habitual position*. Korean J Ophthalmol 2009, 23, 32-39.
- Neubauer-Geryk J, Bieniaszewski L: *Metody oceny funkcji śródbłonna. Wazodylatacja tętnicy ramiennej po niedokrwieniu*. Choroby Serca i Naczyń 2007, 4, 190-196.
- Schuman JS: *Effects of systemic beta-blocker therapy on the efficacy and safety of topical brimonidine and timolol. Brimonidine Study Groups 1 and 2*. Ophthalmology 2000, 107, 1171-1177.
- Goldberg I, Adena MA: *Co-prescribing of topical and systemic beta-blockers in patients with glaucoma: a quality use of medicine issue in Australian practice*. Clin Experiment Ophthalmol 2007, 35, 700-705.
- Houde M, Castilloux AM, Tingey D, Assalian A, LeLorier J: *Prescription of topical antiglaucoma agents for patients with contraindications to beta-blockers*. Can J Ophthalmol 2003, 38, 469-475.
- Lesk MR, Wajszilber M, Deschenes MC: *The effects of systemic medications on ocular blood flow*. Can J Ophthalmol 2008, 43, 351-355.
- Costagliola C, Verolino M, De Rosa ML, Iaccarino G, Ciancaglini M, Mastropasqua L: *Effect of oral losartan potassium administration on intraocular pressure in normotensive and glaucomatous human subjects*. Exp Eye Res 2000, 71, 167-171.
- Rekik R: *Experience with Ramipril [Triatec (R)] in the treatment of glaucomatous neuropathy*. J Fr Ophthalmol 2002, 25, 357-365.

28. Jonas JB: *Effect of statin drugs and aspirin on open-angle glaucoma progression*. Clin Experiment Ophthalmol 2007, 35, 503.
29. Schmeer C, Kretz A, Isenmann S: *Therapeutic potential of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors for the treatment of retinal and eye diseases*. CNS Neurol Disord Drug Targets 2007, 6, 282-287.
30. Song J, Deng PF, Stinnett SS, Epstein DL, Rao PV: *Effects of cholesterol-lowering statins on the aqueous humor outflow pathway*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005, 46, 2424-2432.
31. De Castro DK, Punjabi OS, Bostrom AG, Stamper RL, Lietman TM, Ray K, Lin SC: *Effect of statin drugs and aspirin on progression in open-angle glaucoma suspects using confocal scanning laser ophthalmoscopy*. Clin Experiment Ophthalmol 2007, 35, 506-513.
32. Ananthanarayan CR, Vaile SJ, Feldman F: *Acute episode of asthma following topical administration of betaxolol eyedrops*. Can J Ophthalmol 1993, 28, 80-81.
33. Stewart WC, Garrison PM: *Beta-blocker – induced complications and the patient with glaucoma. Newer treatments to help reduce systemic adverse events*. Arch Intern Med 1998, 158, 221-226.
34. Wu SY, Nemesure B, Hennis A, Schachat AP, Hyman L, Leske MC: *Barbados Eye Studies Group: Open-angle glaucoma and mortality: The Barbados Eye Studies*. Arch Ophthalmol 2008, 126, 365-370.
35. Lee AJ, Wang JJ, FKiffley A, Mirchell P: *Open-angle glaucoma and cardiovascular mortality*. Ophthalmology 2006, 113, 1069-1076.

Praca wpłynęła do Redakcji 24.07.2009 r. (1154)  
Zakwalifikowano do druku 30.10.2009 r.

**Adres do korespondencji (Reprint requests to):**

dr n. med. Jacek Budzyński,  
dr n. med. Grzegorz Pulkowski,  
Oddział Kliniczny Chorób Naczyń  
i Chorób Wewnętrznych  
Szpital Uniwersytecki nr 2 im. dr. Jana Biziela  
w Bydgoszczy  
ul. Ujejskiego 75  
85-168 Bydgoszcz  
e-mail: budz@cps.pl  
gregpulkowski@gmail.com

**Zapraszamy na naszą stronę internetową**

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