

# Pacjent leczony lekiem przeciwmalarycznym – okiem reumatologa i okulisty

*Patient treated with antimalarial drug under the supervision of a rheumatologist and ophthalmologist*



**Dorota Szumny<sup>1,2</sup>, Agnieszka Matuszewska<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Adam Szeląg

<sup>2</sup> Klinika Okulistyki, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu  
Kierownik: dr hab. n. med. Anna Turno-Kręcicka, prof. UMW

## NAJWAŻNIEJSZE

W pracy opisano wpływ na narząd wzroku chlorochiny i hydroksychlorochiny stosowanych w leczeniu toczenia rumieniowatego układuowego i reumatoidalnego zapalenia stawów; czynniki ryzyka uszkodzenia oraz możliwe badania przesiewowe.

## HIGHLIGHTS

This paper describes the effects of chloroquine and hydroxychloroquine on the eye, used in the treatment of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis; risk factors for damage and possible screening tests.

## STRESZCZENIE

Pacjenci przychodzący na wizytę do okulisty niejednokrotnie chorują na choroby ogólnoustrojowe, których leczenie może wpływać na stan narządu wzroku. Dzieje się tak w przypadku tzw. leków przeciwmalarycznych – chlorochiny i hydroksychlorochiny, stosowanych w terapii toczenia rumieniowatego układuowego i reumatoidalnego zapalenia stawów. W trakcie ich stosowania konieczna jest regularna kontrola okulistyczna.

Na wczesnym etapie stosowania leków przeciwmalarycznych pacjenci są zwykle bezobjawowi, natomiast zaawansowana makulopatia lub retinopatia obwodowa mogą powodować nieodwracalną utratę wzroku. Głównymi czynnikami ryzyka makulopatii są wysoka dawka (większa niż 5 mg/kg mc./24 h dla hydroksychlorochiny) i długi czas stosowania (ponad 5 lat). Upośledzenie czynności nerek lub wątroby albo jednoczesne stosowanie tamoksyfenu zwiększają ryzyko uszkodzenia narządu wzroku. Do czynników ryzyka zaliczane są również wiek oraz współistniejące choroby siatkówki.

Przesiewowe badanie okulistyczne powinno obejmować ocenę ostrości wzroku, widzenia barw, test Amslera, badanie dna oka oraz wykonanie badań dodatkowych, takich jak optyczna koherentna tomografia, elektroretinogram, autofluorescencja dna oka, pole widzenia. Decyzja o odstawieniu leku powinna zostać podjęta wspólnie z reumatologiem lub lekarzem prowadzącym przy uwzględnieniu działania ogólnoustrojowego leku.

**Słowa kluczowe:** hydroksychlorochina, chlorochina, działania niepożądane, oko



[2, 12, 13]. W leczeniu TRU początek działania może trwać do 4–6 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a osiągnięcie maksymalnej skuteczności klinicznej może zająć 3–6 miesięcy [2, 12, 14].

Oprócz zastosowania w wymienionych chorobach leki przeciwmalaryczne są zarejestrowane w leczeniu tocznia rumieniowatego krążkowego, a hydroksychlorochina w fotodermatozach, a w połączeniu z innymi metodami leczenia w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów [2, 12]. W czasie pandemii COVID-19 podejmowano próby leczenia nią zakażenia koronawirusem [15].

Przez wiele dziesięcioleci stosowania obu leków okulistyka nie była tak rozwinięta, aby diagnozować zmiany w narządzie wzroku. Toksyczne działanie na siatkówkę spowodowane długotrwałym stosowaniem chlorochiny w leczeniu malarii zostało zgłoszone w 1959 r. przez Hobbsa i wsp. [16].

## ZMIANY W NARZĄDZIE WZROKU

Leki przeciwmalaryczne są eliminowane bardzo wolno i gromadzą się w bogatym w melaninę nabłonku barwnikowym siatkówki oraz w naczyniówce. Choć w wielu oczach toksyczne uszkodzenie ma charakter okołodołkowy, u pacjentów azjatyckich często obserwuje się uszkodzenie pozapłamkowe. Niewydolność wątroby i nerek zwiększa toksyczność obu leków [17].

Kiedyś uważano, że otyłość może być przyczyną błędnego oszacowania bezpiecznej dawki [18]. Obecnie Amerykańskie Towarzystwo Okulistyczne w wytycznych z 2016 r. zaleca maksymalną dzienną dawkę hydroksychlorochiny na poziomie 5 mg/kg rzeczywistej masy ciała (która lepiej koreluje z ryzykiem niż idealna masa ciała). Nie ma podobnych danych demograficznych dla chlorochiny, ale porównania dawek w starszej literaturze sugerują stosowanie 2,3 mg/kg rzeczywistej masy ciała na dobę. Nie zaleca się już obliczania skumulowanej dawki chlorochiny w celu ustalenia ryzyka toksyczności [19].

Chlorochina jest stosowana coraz rzadziej od wprowadzenia do aptek bezpieczniejszego leku, jakim jest hydroksychlorochina. Toksyczne działanie na siatkówkę zależy od całkowitej dawki skumulowanej chlorochiny. Ryzyko toksyczności wzrasta znacząco, gdy dawka łączna przekracza 300 g, jednakże podatność jest bardzo różna osobniczo [2, 12].

Hydroksychlorochina jest znacznie bezpieczniejsza od chlorochiny. Ryzyko toksycznego wpływu na siatkówkę zwiększa się znacząco (do ponad 1%) przy zastosowaniu dawki skumulowanej 1000 g, czyli np. w przypadku stosowania standardowej dawki 200 mg dwa razy dziennie przez ok. 7 lat [18]. Częstość występowania prawdziwej retinopatii hydroksychlorochinowej jest niezwykle niska [20].

Toksyczność oczna leków przeciwmalarycznych przybiera postacię keratopatii, zajęcia ciała rzęskowego, zmętnienia soczewki i retinopatii. Retinopatia jest najpoważniejszym

problemem, inne zmiany są częstsze, ale mają charakter łagodny. Pacjenci mogą uskarżać się na trudności z czytaniem, pogorszenie widzenia, brak widzenia centralnego, ból głowy, zaburzenia akomodacji, olśnienie, niewyraźne widzenie, błyski światła i metamorfopsję. Zmiany w siatkówce mogą również przebiegać bezobjawowo [16, 20, 21].

## Wpływ na ciało rzęskowe

Długotrwałe podawanie leków przeciwmalarycznych rzadko może powodować zaburzenia akomodacji. Trudności w szybkiej zmianie ostrości mogą wystąpić wkrótce po podaniu chlorochiny. Dawkę można zmniejszyć, jeśli objawy są uciążliwe. We wcześniejszych badaniach nie obserwowano utraty akomodacji u pacjentów, którzy otrzymywali hydroksychlorochinę [20].

## Zmiany rogówkowe

Leki antymalaryczne w postaci soli mogą odkładać się jako złogi rogówki. Są one ograniczone do nabłonka rogówki, a ich wzór może być różnorodny: od rozproszonych punktowych zmętnień do agregacji promienistych i wirujących linii, które zbiegają się i łączą w strefie tuż poniżej środka rogówki, dając obraz keratopatii wirowatej. Ostrość wzroku nie jest zmniejszona, ale pacjenci mogą skarżyć się na aureole wokół źródeł światła i światłowstręt. Keratopatia występuje u 90% pacjentów przyjmujących odpowiednią dawkę chlorochiny, ale bardzo rzadko u osób przyjmujących hydroksychlorochinę. Keratopatia wirowata nie ma związku z dawką ani z czasem trwania, zmiany są zwykle odwracalne po zaprzestaniu terapii, ale mogą ustąpić także mimo kontynuowania leczenia [20].

## Zaćma

Zaćma związana z terapią chlorochiną jest opisywana u ponad 20% pacjentów. Zmętnienia są określane jako małe, białe płatki umieszczone osiowo pod tylną torebką soczewki i nieprzypominające centralnych tylnych płytek podtorebkowych występujących w zaćmie wywołanej glikokortykosteroidami. Jednak odróżnienie takich zmian od normalnych skutków starzenia się jest trudne. Zmian takich nie zaobserwowano u pacjentów, którym przepisano hydroksychlorochinę [20].

## Retinopatia

Uszkodzenie plamki żółtej i siatkówki może mieć różny stopień zaawansowania, dotyczyć samej plamki lub sięgać poza nią.

**Premakulopatia** to stan, w którym pojawiają się już wczesne zmiany strukturalne i funkcjonalne siatkówki, niewidoczne w badaniu dna oka. Celem wykonywania badań dodatkowych jest wykrycie niewielkich zmian, zanim dojdzie do nieodwracalnych uszkodzeń. W optycznej koherentnej tomografii (OCT, *optical coherence tomography*)

plamek widoczne są zaburzenia strefy elipsoidalnej – na połączeniu wewnętrznych i zewnętrznych segmentów fotoreceptorów w badaniu autofluorescencji dna oka może być zauważalne zmniejszenie gęstości barwników w plamce. Niewielkie zaburzenia centralnego pola widzenia mogą być zauważone w badaniu płamkowego pola widzenia (10-2) lub w teście Amslera. Występujące nieznaczne zaburzenia widzenia barwnego mogą pozostać niewykryte przy użyciu tablic Ishihary ze względu na ich małą czułość [22].

We **wczesnej makulopatii** zauważalny jest nieznaczny spadek ostrości wzroku, do poziomu 0,7–0,5. W badaniu dna oka w plamce widoczne są delikatne zmiany, które mogą być bardziej widoczne w autofluorescencji [22].

**Progresja makulopatii** powoduje umiarkowany lub znaczny spadek ostrości wzroku: do 0,2–0,1 ze zmianami w plamce typu bawole oko – centralna, położona w dołeczku wyspa barwnika pośrodku odbarwionej strefy zaniku nabłonka barwnikowego siatkówki, która z kolei jest otoczona pierścieniem o nadmiernej pigmentacji. Dalsze uszkodzenia powodują rozległy zanik nabłonka barwnikowego siatkówki otaczającego dołek. Tętniczki mogą stać się cienkie, a na obwodzie mogą powstać skupiska barwnika. U wszystkich pacjentów występują zmiany pola widzenia obejmujące paracentralną, pericentralną, centralną i obwodową utratę pola. Widzenie kolorów zwykle jest upośledzone [20, 22].

Retinopatia jest nieodwracalna i obecnie nie istnieje żadna metoda jej leczenia. Rozpoznanie na wczesnym etapie (przed jakąkolwiek utratą nabłonka barwnikowego siatkówki) ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu centralnej utracie wzroku. Wątpliwe wyniki badań należy jednak powtórzyć lub zweryfikować za pomocą dodatkowych procedur, aby uniknąć niepotrzebnego odstawienia cennych leków [17]. Odstawienie leku jest jedynym skutecznym sposobem leczenia toksyczności [20].

## ZAPOBIEGANIE

Niezwykle istotna jest edukacja pacjenta, który powinien być świadomy działania leku i konieczności samoobserwacji oraz regularnych wizyt u okulisty [17].

Żeby zmniejszyć ryzyko uszkodzenia narządu wzroku, pacjenci poddawani są badaniom przesiewowym. Badanie okulistyczne należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia lub tuż po jego rozpoczęciu, aby porównać wyniki z uzyskanymi w późniejszych badaniach oraz wykluczyć istniejącą makulopatię przed włączeniem leków [17].

Podstawowymi badaniami przesiewowymi są pole widzenia oraz OCT w domenie spektralnej (SD OCT, *spectral-domain OCT*). U pacjentów pochodzenia azjatyckiego powinny one wykrywać poza centrum plamki żółte. Wieloogniskowy elektroretinogram (mfERG, *multifocal electroretinogram*) może obiektywnie potwierdzić zmiany w polu widzenia, a autofluorescencja dna oka (FAE, *fundus autofluorescence*)

może wykazać uszkodzenie topograficzne. Nowoczesne badania przesiewowe powinny wykrywać retinopatię, zanim będzie ona widoczna na dnie oka [17].

Kolejne kontrole powinny odbywać się co roku po 5 latach leczenia lub po 12 miesiącach w grupach wysokiego ryzyka. Chlorochina ma gorszy profil działań niepożądanych niż hydroksychlorochina, a wszyscy pacjenci przyjmujący chlorochinę wymagają podstawowego i co najmniej corocznego monitorowania oczu. Przerwanie terapii należy rozważyć z reumatologiem w przypadku wykrycia objawów toksyczności leku [23, 24].

## CZYNNIKI RYZYKA

Głównymi czynnikami ryzyka makulopatii są wysoka dawka (większa niż 5 mg/kg mc./24 h) i długi czas stosowania (ponad 5 lat). Upośledzenie czynności nerek lub wątroby albo jednoczesne stosowanie tamoksyfenu zwiększają ryzyko uszkodzenia narządu wzroku [23, 25]. Niektórzy autorzy dodają również wiek oraz współistniejącą chorobę siatkówki [20].

## LEKI PRZECIWMALARYCZNE A ZWYRODNIENIE PŁAMKI ZWIĄZANE Z WIEKIEM

Problem, z którym mogą się zetknąć okuliści, to obecność innych zmian w plamce, np. spowodowanych suchym zwyrodnieniem plamki związanym z wiekiem, obserwowanym u wielu pacjentów. W takim przypadku niektóre badania nie będą w ogóle użyteczne w różnicowaniu np. pogarszającej się ostrości wzroku. Dodatkowo zachodzi pytanie: Czy wskazane jest rozpoczęcie terapii lekami przeciwmalarycznymi lub jej przerwanie, jeżeli pacjent jest obecnie leczony? Pomimo długiej obecności leków przeciwmalarycznych w medycynie konsensus w odniesieniu do różnych aspektów toksyczności jest ograniczony, np. co do nazewnictwa, najskuteczniejszego badania okulistycznego (badań okulistycznych) czy częstotliwości badań przesiewowych. Obecne wytyczne różnią się również w istniejących systemach medycznych: europejsko-amerykańskim i azjatyckim [17, 20]. Rozwój okulistyki, a zwłaszcza różnych metod obrazowania, umożliwił obecnie wykrywanie zmian w narządzie wzroku na wczesnym etapie ich rozwoju. Niestety, nadal dużym ograniczeniem w wykonaniu dodatkowych badań okulistycznych jest ich dostępność, szczególnie mała w przypadku badań elektrofizjologicznych.

## PODSUMOWANIE

Na wizyty do lekarzy okulistów często zgłaszają się osoby, które z powodu chorób ogólnoustrojowych wymagają okresowego lub przewlekłego leczenia. Zaburzenia narządu wzroku mogą być wtedy spowodowane samą chorobą

lub zastosowanym leczeniem. Taką grupą pacjentów są osoby chore na TRU lub RZS, przyjmujące chlorochinę lub hydroksychlorochinę, które mogą spowodować retinopatię. Z tego powodu pacjenci stosujący leki przeciwmalaryczne powinni mieć regularnie wykonywane przesiewowe badania okulistyczne, mogące zapobiec nieodwracalnemu powikłaniu – toksycznej retinopatii. Badanie okulistycz-

ne powinno obejmować ocenę ostrości wzroku, dna oka, badanie widzenia barw, test Amslera i wykonanie badań dodatkowych, takich jak OCT, elektroretinogram, autofluorescencja dna oka, pole widzenia. Decyzja o odstawieniu leku powinna być podejmowana wspólnie z reumatologiem lub lekarzem prowadzącym, po uwzględnieniu działania ogólnoustrojowego leku.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI

**dr n. med. Dorota Szumny**

Katedra i Zakład Farmakologii, Uniwersytet Medyczny  
we Wrocławiu  
50-345 Wrocław, ul. Mikulicza-Radeckiego 2  
e-mail: dorota.szumny@umw.edu.pl

#### ORCID

Dorota Szumny – ID – <http://orcid.org/0000-0002-7814-3517>  
Agnieszka Matuszewska – ID – <http://orcid.org/0000-0003-1082-0793>

#### Piśmiennictwo

1. Schilling WH, White NJ. Does hydroxychloroquine still have any role in the COVID-19 pandemic? *Expert Opin Pharmacother*. 2021; 22(10): 1257-66.
2. *Medycyna Praktyczna*. Chlorochina. <https://indeks.mp.pl/leki/subst.html?id=177>.
3. Nirk EL, Reggiori F, Mauthe M. Hydroxychloroquine in rheumatic autoimmune disorders and beyond. *EMBO Mol Med*. 2020; 12(8): e12476.
4. An J, Minie M, Sasaki T et al. Antimalarial Drugs as Immune Modulators: New Mechanisms for Old Drugs. *Annu Rev Med*. 2017; 68: 317-30.
5. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024; 83(1): 15-29.
6. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023; 82(1): 3-18.
7. Siegel CH, Sammaritano LR. Systemic Lupus Erythematosus: A Review. *JAMA*. 2024; 331(17): 1480-91.
8. Olesińska M, Goncerz G, Musiał J et al. Toczeń rumieniowaty układowy. In: *Interna Szczeklika 2024*. Gajewski P, Jaeschke R (eds.). *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2024: 2090-102.
9. Filipowicz-Sosnowska A. Reumatoidalne zapalenie stawów. In: *Interna Szczeklika 2024*. Gajewski P, Jaeschke R (eds.). *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2024: 2072-88.
10. Quiñones ME, Joseph JK, Dowell S et al. Hydroxychloroquine and Risk of Long QT Syndrome in Rheumatoid Arthritis: A Veterans Cohort Study With Nineteen-Year Follow-up. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023; 75(7): 1571-9.
11. Levy GD, Munz SJ, Paschal J et al. Incidence of hydroxychloroquine retinopathy in 1,207 patients in a large multicenter outpatient practice. *Arthritis & Rheumatism*. 1997; 40(8): 1482-6.
12. *Medycyna Praktyczna*. Hydroksychlorochina. <https://indeks.mp.pl/leki/subst.html?id=1682>.
13. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16(3): 155-66.
14. Tang C, Godfrey T, Stawell R et al. Hydroxychloroquine in lupus: emerging evidence supporting multiple beneficial effects. *Intern Med J*. 2012; 42(9): 968-78.
15. Costa EA, Gonçalves AP, Batista JAD et al. New Insights into the Mechanism of Action of the Drug Chloroquine: Direct Interaction with DNA and Cytotoxicity. *J Phys Chem B*. 2022; 126(19): 3512-21.
16. Peponis V, Kytтары VC, Chalkiadakis SE et al. Ocular side effects of anti-rheumatic medications: what a rheumatologist should know. *Lupus*. 2010; 19(6): 675-82.
17. Marmor MF, Kellner U, Lai TY et al. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016; 123(6): 1386-94.

18. Easterbrook M. Detection and prevention of maculopathy associated with antimalarial agents. *Int Ophthalmol Clin.* 1999; 39(2): 49-57.
19. Wiacek MP, Bobrowska-Snarska D, Lubiński W et al. What is new in recommendations on ophthalmological screening in patients treated with chloroquine and hydroxychloroquine? Update and literature review. *Niger J Clin Pract.* 2017; 20(8): 919-23.
20. Yam JC, Kwok AK. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong Med J.* 2006; 12(4): 294-304.
21. Hirooka K, Tokuda M, Miyamoto O et al. The Ginkgo biloba extract (EGb 761) provides a neuroprotective effect on retinal ganglion cells in a rat model of chronic glaucoma. *Current Eye Research.* 2004; 28(3): 153-7.
22. Bowling B. *Kanski Okulistyka kliniczna.* Edra Urban & Partner, Wrocław 2017: 854-5.
23. Ahmad R, Mehta H. The ocular adverse effects of oral drugs. *Aust Prescr.* 2021; 44(4): 129-36.
24. Skrzypiec I, Wierzbowska J. Retinopathy caused by chloroquine or hydroxychloroquine. *Lek Wojsk.* 2019; 97(1): 65-70.
25. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2002; 109(7): 1377-82.

**Wkład autorów:**

DS: Koncepcja i projekt pracy, zebranie danych, napisanie artykułu.

AM: Koncepcja i projekt pracy, zebranie danych, napisanie artykułu.

**Konflikt interesów:**

Nie występuje.

**Finansowanie:**

Nie występuje.

**Etyka:**

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

**Authors' contributions:**

DS: Conception and design, collection of data, writing the article.

AM: Conception and design, collection of data, writing the article.

**Conflict of interest:**

None.

**Financial support:**

None.

**Ethics:**

The content presented in the article complies with the principles of the Helsinki Declaration, EU directives and harmonized requirements for biomedical journals.