

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Beata Begier-Krasińska

Znaczenie profilu dobowego ciśnienia  
i chronoterapii hipotensyjnej  
w progresji zmian degeneracyjnych nerwu wzrokowego  
u chorych z nadciśnieniem tętniczym  
i jaskrą pierwotną otwartego kąta

Poznań 2013

Tytuł angielski

*The significance of a circadian blood pressure pattern and hypotensive chronotherapy in the progress of degenerative changes within the optic nerve in patients with arterial hypertension and primary open angle glaucoma*

Recenzent

*Prof. dr hab. med. Marcin Gabriel*

Redaktor techniczny

*Grażyna Dromirecka*

Skład, łamanie i projekt okładki

*Bartłomiej Wąsiel*

© Copyright by Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań 2013

© Copyright by Beata Begier-Krasińska, Poznań 2013

ISBN 978-83-7597-192-7

WYDAWNICTWO NAUKOWE UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO  
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU  
ul. Bukowska 70, 60-812 Poznań

Ark. wyd. 10,4. Ark. druk. 14,0.

Format A4. Zam. nr 1/13

Druk ukończono w styczniu 2013 r.

[www.wydawnictwo.ump.edu.pl](http://www.wydawnictwo.ump.edu.pl)

*Dziękuję  
moim Rodzicom, bo bez nich nie byłoby mnie i studiów medycznych,  
Edycie za to, że jest i towarzyszy mi przez całe życie,  
Profesor Raszei-Wanic i Profesorowi Głuszkowi, ponieważ ukształtowali mnie jako lekarza,  
Profesorowi Tykarskiemu za pomoc i życzliwość,  
Renacie, ponieważ zawsze mogę na nią liczyć,  
Pani Marii i Pani Mirce, ponieważ dały mi czas na pisanie tej habilitacji,  
Oli, Maciejowi i Zbyszkowi, bo oni nadają sens życiu.*



## Spis treści

Spis skrótów . . . . .	7
1. Wstęp . . . . .	8
Jaskra . . . . .	9
Nadciśnienie tętnicze jako czynnik ryzyka rozwoju i progresji jaskry pierwotnej otwartego kąta . . . . .	10
Ciśnienie perfuzji w gałce ocznej . . . . .	12
Niedociśnienie systemowe i leczenie hipotensyjne a ryzyko rozwoju POAG . . . . .	13
2. Cel pracy . . . . .	17
3. Metodyka. . . . .	18
Analiza statystyczna . . . . .	19
4. Omówienie publikacji wchodzących w skład rozprawy . . . . .	20
Publikacja 1. . . . .	20
Publikacja 2. . . . .	21
Publikacja 3. . . . .	24
Publikacja 4. . . . .	28
Publikacja 5. . . . .	31
5. Podsumowanie . . . . .	34
6. Wnioski . . . . .	36
7. Piśmiennictwo . . . . .	37
8. Spis publikacji stanowiących monografię	
Publikacja 1.	
Beata Krasińska, Małgorzata Karolczak-Kulesza, Andrzej Tykarski, Ka- taryna Pawlaczyk-Gabriel, Arkadiusz Niklas, Zbigniew Krasiński, Jerzy Głuszek: Wpływ dobowego rytmu ciśnienia tętniczego na zaawansowa- nie jaskry pierwotnej otwartego kąta u pacjentów z nadciśnieniem tętni- czym leczonym. <i>Nadciś. Tętn.</i> : 2010: 14, 2, 128–141 . . . . .	47
Publikacja 2.	
Beata Krasińska, Małgorzata Karolczak-Kulesza, Zbigniew Krasiński, Katarzyna Pawlaczyk-Gabriel, Arkadiusz Niklas, Jerzy Głuszek, Andrzej	

Tykarski: A marked fall in nocturnal blood pressure is associated with the stage of primary open-angle glaucoma in patients with arterial hypertension. *Blood Press.*, 2011: 20, 3, 171–181 . . . . . 63

Publikacja 3.

Beata Krasińska, Małgorzata Karolczak-Kulesza, Zbigniew Krasiński, Katarzyna Pawlaczyk-Gabriel, Paweł Łopatka, Jerzy Głuszek, Andrzej Tykarski: Effects of the time of antihypertensive drugs administration on the stage of primary open-angle glaucoma in patients with arterial hypertension. *Blood Press.*, 2012: 21, 4, 240–248 . . . . . 77

Publikacja 4.

Beata Krasińska, Maciej Banach, Małgorzata Karolczak-Kulesza, Zbigniew Krasiński, Jerzy Głuszek, Andrzej Tykarski: Observations on degenerative changes within the optic nerve in patients with primary open glaucoma and arterial hypertension: 6-month follow-up. *J. Clin. Hypertens.*, 2012: 14, 10, 701–710 . . . . . 89

Publikacja 5.

Beata Krasińska, Andrzej Tykarski: Wpływ pory dawkowania ramiprilu w terapii hipotensyjnej a ryzyko postępu zmian degeneracyjnych nerwu wzrokowego u chorych z jaskrą pierwotną otwartego oka. *Nadciś. Tętn.*, 2012: 16, 2, 75–84 . . . . . 101

## Spis skrótów

<b>ABPM</b>	24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego
<b>BP</b>	ciśnienie tętnicze
<b>CRA – EDV</b>	przepływ rozkurczowy w tętnicy środkowej siatkówki
<b>CRA – PSV</b>	przepływ skurczowy w tętnicy środkowej siatkówki
<b>CRA – RI</b>	indeks oporu naczyniowego w tętnicy środkowej siatkówki
<b>DBP</b>	rozkurczowe ciśnienie tętnicze
<b>DBP min</b>	minimalne ciśnienie rozkurczowe
<b>DBP śr</b>	całodobowe średnie ciśnienie rozkurczowe
<b>DPP</b>	rozkurczowe ciśnienie perfuzji
<b>IOP</b>	ciśnienie wewnątrzgałkowe
<b>IOPd</b>	średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe dzienne
<b>IOPn</b>	średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe nocne
<b>MAPd</b>	średnie ciśnienie dzienne
<b>MAPn</b>	średnie ciśnienie nocne
<b>NBPF</b>	nocny spadek ciśnienia
<b>NT</b>	nadciśnienie tętnicze
<b>OA – EDV</b>	przepływ rozkurczowy w tętnicy ocznej
<b>OA – PSV</b>	przepływ skurczowy w tętnicy ocznej
<b>OA – RI</b>	indeks oporu naczyniowego w tętnicy ocznej
<b>OPP</b>	oczne ciśnienie perfuzji
<b>OPPd</b>	ciśnienie perfuzji dzienne
<b>OPPn</b>	ciśnienie perfuzji nocne
<b>POAG</b>	jaskra pierwotna otwartego kąta
<b>RNFL</b>	grubość włókien nerwowych
<b>SBP</b>	skurczowe ciśnienie tętnicze
<b>SBP min</b>	minimalne ciśnienie skurczowe
<b>SBP śr</b>	całodobowe średnie ciśnienie skurczowe
<b>SPCA – EDV</b>	przepływ rozkurczowy w tętnicy rzęskowej tylnej krótkiej
<b>SPCA – PSV</b>	przepływ skurczowy w tętnicy rzęskowej tylnej krótkiej
<b>SPCA – RI</b>	indeks oporu naczyniowego w tętnicy rzęskowej tylnej krótkiej
<b>SPP</b>	skurczowe ciśnienie perfuzji
<b>VFD</b>	ubytek w polu widzenia

# 1. Wstęp

Starzenie się społeczeństwa i rozwój metod diagnostycznych powoduje, że u wielu pacjentów stwierdza się równocześnie występowanie kilku jednostek chorobowych. Pozytywny efekt terapii jednej ze współistniejących chorób nie zawsze wiąże się z równie korzystnym wpływem na wyniki leczenia innej jednostki chorobowej [1]. Wiele pacjentów z chorobami oczu, takimi jak jaskra pierwotna otwartego kąta (POAG), niedrożność tętnicy środkowej siatkówki czy retinopatia cukrzycowa cierpi również na nadciśnienie tętnicze (NT) [2]. Patogeneza uszkodzenia jaskrowego nerwu wzrokowego jest tłumaczona w oparciu o teorię mechaniczną lub naczyniową [3, 4, 5]. W teorii mechanicznej głównym czynnikiem ryzyka neuropatii nerwu wzrokowego w przebiegu jaskry jest zbyt wysokie ciśnienie wewnątrzgałkowe, a jego obniżenie i kontrola jest podstawowym elementem leczenia jaskry. Według teorii naczyniowej zmiany jaskrowe u tych chorych spowodowane są zmniejszeniem perfuzji ocznej i zaburzeniami autoregulacji naczyniowej. Za teorią naczyniową przemawiają zmiany stwierdzone w obrębie tego nerwu u chorych z jaskrą, u których obserwuje się prawidłowe lub nieznacznie podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) [4, 5].

Udowodniono, że w POAG obserwuje się wahania ciśnienia wewnątrzgałkowego, co może determinować postęp uszkodzenia nerwu wzrokowego [6]. Wykazano, że fizjologiczne zmiany rytmu dobowego ciśnienia tętniczego (BP) mogą dodatkowo nasilać niedokrwienie nerwu wzrokowego [7]. Terapia NT w grupie chorych z jaskrą niewątpliwie wywiera wpływ na rytm dobowy ciśnienia, a tym samym w istotny sposób może wpływać na postęp zmian w obrębie nerwu wzrokowego w przebiegu POAG. Potwierdzeniem tego mogą być obserwacje wskazujące na fakt, że zarówno fizjologiczny spadek ciśnienia systemowego w trakcie snu, jak również nadmierny efekt hipotensyjny leków stosowanych w terapii NT, może prowadzić do wtórnego obniżenia perfuzji w naczyniach gałki ocznej i oczodołu. Dalszą konsekwencją jest przewlekłe niedokrwienie nerwu wzrokowego i rozwój neuropatii tego nerwu [8, 9]. Zaburzenia przepływu w tętnicach gałki ocznej mogą być związane z czasowym obniżeniem ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych, poniżej wartości pozwalającej na skuteczną autoregulację krążenia wewnątrzgałkowego, nawet w przypadku wartości średniego ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych uznanych za prawidłowe [10, 11, 12].

Dobrym uzasadnieniem i podstawą do badań nad wpływem ciśnienia systemowego na zmiany obserwowane w jaskrze są publikacje okulistyczne dotyczące wpływu leków przeciwjaskrowych, stosowanych miejscowo w obrębie gałki ocznej, na efekt hemodynamiczny [13]. Żaden z badanych środków nie wywiera jednoznacznie korzystnego wpływu na przepływ krwi w obrębie gałki ocznej, niezależnie od spadku



IOP u pacjentów z jaskrą [14]. Pozwala to więc założyć, że przy prawidłowej kontroli IOP największe znaczenie dla zmian hemodynamicznych w obrębie gałki ocznej mogą mieć parametry systemowe, takie jak wielkość nocnego spadku ciśnienia tętniczego oraz terapia hipotensyjna.

Aktualne zalecenia Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz European Society of Hypertension zawierają ważne zmiany dotyczące docelowych wartości ciśnienia tętniczego u chorych po przebytych zawale mięśnia sercowego [15, 16]. Stwierdzono, że u pacjentów z NT i towarzyszącą chorobą wieńcową lub po przebytych zawale, optymalne zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego uzyskuje się poprzez obniżenie ciśnienia poniżej 140/90 mmHg. To odejście od jednoznacznego zalecenia niższych docelowych wartości ciśnienia < 130/80 mmHg u pacjentów z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym jest uzasadniane możliwością występowania krzywej J w tej populacji, czyli wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego po osiągnięciu zbyt niskich wartości ciśnienia tętniczego w trakcie leczenia hipotensyjnego. W najnowszych zaleceniach podkreślono, że do czasu uzyskania nowych dowodów z prób klinicznych rozsądne wydaje się zalecenie, aby u pacjentów z chorobą wieńcową obniżać skurczowe ciśnienie krwi (SBP) w przedziale wartości docelowych 130–139 mmHg. Przez analogię grupą, w której zbyt duże obniżenie ciśnienia w trakcie leczenia hipotensyjnego może skutkować pogorszeniem w obrębie innego narządu, są chorzy z NT i jaskrą. W piśmiennictwie hipertensjologicznym nie uwzględnia się zwiększonego ryzyka niedokrwienia nerwu wzrokowego u chorych z nadciśnieniem i współistniejącą jaskrą. W konsekwencji zaleca się tak prowadzić terapię hipotensyjną, aby spadki nocne ciśnienia były zachowane. Skutkuje to możliwością zbyt mocnego obniżenia ciśnienia w godzinach nocnych, czego konsekwencją może być wystąpienie objawów niedokrwienia nerwu wzrokowego.

## **Jaskra**

Jaskra jest jedną z głównych przyczyn nieodwracalnej ślepoty w krajach rozwiniętych [17]. Według statystyk Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) na świecie żyje obecnie około 7 milionów osób, które utraciły wzrok z powodu tego schorzenia. Najczęściej występuje tzw. jaskra z otwartym kątem przesączania (POAG), która jest definiowana jako przewlekła, wolno postępująca neuropatia nerwu wzrokowego. Jej przebieg jest bardzo podstępny, a tym samym najbardziej niebezpieczny, gdyż przez 15–20 lat rozwija się całkowicie bezobjawowo. Pierwsze objawy pojawiają się dopiero wtedy, gdy zmiany w nerwie wzrokowym są już zaawansowane. Najpierw dochodzi do stopniowej utraty pola widzenia, a gdy dojdzie do zaniku nerwu chorzy tracą nieodwracalnie wzrok. Do charakterystycznych cech tej choroby należy: początek w wieku

dojrzałym, podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe  $> 21$  mmHg, otwarty kąt przesączania, jaskrowe uszkodzenie tarczy nerwu wzrokowego i ubytki w polu widzenia. Charakterystyczną zmianą dla POAG jest zniszczenie pęczka włókien nerwowych siatkówki w wyniku uszkodzenia na poziomie tarczy nerwu wzrokowego. Układ włókien nerwowych w obszarze siatkówki, zaopatrywanym przez uszkodzoną wiązkę, odpowiada swoistemu ubytkowi w polu widzenia. Mimo tej definicji u 16% pacjentów z charakterystycznymi objawami jaskry ciśnienie wewnątrzgałkowe nigdy nie przekracza 22 mmHg. Przeciwnie u większości osób z IOP  $> 21$  mmHg nigdy nie rozpoznaje się jaskry. POAG jest najczęściej występującą formą jaskry, z częstością 1/100 osób w populacji  $> 40$ . roku życia i dotyczy w równym stopniu obu płci. Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe i inne nieznane dotychczas czynniki powodują uszkodzenie i charakterystyczny zanik nerwu wzrokowego oraz komórek zwojowych siatkówki i ich aksonów [17]. Ważne jest to, że u 90% osób, pomimo podwyższonych wartości tego ciśnienia, nie obserwuje się progresji uszkodzenia nerwu wzrokowego na tle jaskry w okresie 5–10 lat [18, 19]. Wykazano, że w POAG dochodzi do zaburzeń autoregulacji, a w konsekwencji nasilenia wahań ciśnienia wewnątrzgałkowego, co może determinować postęp uszkodzenia nerwu wzrokowego [20].

### **Nadciśnienie tętnicze jako czynnik ryzyka rozwoju i progresji jaskry pierwotnej otwartego kąta**

W oparciu o duże badania populacyjne Światowa Organizacja Jaskry wskazała na istnienie istotnej pozytywnej zależności pomiędzy ogólnym ciśnieniem tętniczym krwi a ciśnieniem wewnątrzgałkowym. Dodatnią korelację między SBP a IOP potwierdzono w trzech dużych badaniach Barbados Eye Study, Barbados Incidence Study of Eye Disease I i II [21, 22]. Taka zależność nie dotyczy tylko chorych, ale także zdrowych ludzi, co wykazały badania japońskie oraz amerykańskie Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) [23, 24]. Na złożoność relacji ciśnień systemowych i wewnątrzgałkowych u ludzi chorych i zdrowych wskazuje m.in. brak pozytywnej zależności pomiędzy rozkurczowym ciśnieniem tętniczym krwi (DBP) a IOP u osób zdrowych, podczas gdy związek taki istniał u chorych z jaskrą [25, 26, 27, 28, 29]. Mechanizm patofizjologiczny, który może tłumaczyć powyższe relacje w populacji chorych, oparty jest na założeniu, że podwyższone BP nasila frakcję filtracji cieczy wodnistej wtórnie do podwyższonego ciśnienia w tętnicy rzęskowej, wywołując niewielką, trwałą zwyżkę IOP [30]. Potwierdzeniem takiego patomechanizmu są wyniki kolejnych badań wskazujące, że długo trwające NT może prowadzić do zmian mikronaczyniowych, które powodują zaburzenia przepływu krwi do przedniej części nerwu wzrokowego [31, 32, 33]. Nadciśnienie tętnicze może również odgrywać rolę w patofizjologii jaskry poprzez wywoływanie lub

nasilanie zmian miażdżycowych oraz zaburzenia prawidłowych mechanizmów autoregulacji naczyń [34]. Najważniejsza i jednocześnie praktyczna informacja, w kontekście wzajemnych zależności między ciśnieniami systemowym krwi i wewnątrzgałkowym, to taka, że leczenie obniżające ciśnienie może prowadzić do nadmiernej hipotonii nocnej, a tym samym skutkować zmniejszeniem dopływu krwi do nerwu wzrokowego [35]. Badacze z Egna Neumarkt Study opublikowali dane wskazujące na dodatnią i niezależną od wieku korelację pomiędzy SBP a rozpoznaniem POAG, co koresponduje z publikacją Tielsch i wsp. dotyczącą słabej, pozytywnej, nieliniowej współzależności pomiędzy jaskrą a wyższym ciśnieniem skurczowym [27, 36]. Należy zwrócić uwagę na wartość progową ciśnienia skurczowego, dla którego powyższe spostrzeżenia były prawdziwe. Pacjenci z SBP przekraczającym poziom 130 mmHg znajdowali się w grupie wyższego ryzyka jaskry w porównaniu z osobami z niższym skurczowym ciśnieniem tętniczym krwi. Efekt progowy, choć dla innej wartości SBP, zaobserwowano również w Rotterdam Study. Iloraz szans związany z jaskrą pierwotną otwartego kąta wynosił w tej obserwacji 1,87 u pacjentów ze skurczowym ciśnieniem tętniczym krwi wyższym niż 145 mmHg w porównaniu z osobami o niższych wartościach SBP. Podobny mechanizm dotyczył DBP, lecz był pozbawiony efektu wartości progowej [26]. Wartą podkreślenia z punktu widzenia praktycznego obserwacją jest ta pochodząca z Baltimore Eye Study. Badacze wykazali protekcyjne działanie NT na występowanie POAG u osób poniżej 60. roku życia, podczas gdy nadciśnienie tętnicze miało niekorzystny wpływ na pacjentów powyżej 70 lat [36].

Powyżej opisane badania i zależności doprowadziły do uznania NT za czynnik ryzyka rozwoju i progresji jaskry pierwotnej otwartego kąta [37]. Należy zwrócić uwagę, że zależność ta jest trudna do oceny między innymi ze względu na niejednorodne kryteria rozpoznania NT w badaniach pacjentów z jaskrą. Dla przykładu badanie Blue Mountain Study odnotowywało każdą zwyżkę ciśnienia tętniczego o 10 mmHg zarówno skurczowego i rozkurczowego, co wiązało się z 20–30% wzrostem częstości występowania nadciśnienia ocznego. Taka zależność może sugerować silniejszy związek BP z samym nadciśnieniem ocznym niż z POAG [38].

Z punktu widzenia zależności nadciśnienia tętniczego i jaskry bardzo ciekawe wydają się być wyniki długoczasowych kohortowych badań populacyjnych. Pomimo że znaleziono w nich związek pomiędzy IOP i SBP, to Leske i wsp. dowiedli, że ryzyko rozwoju POAG było ujemnie sprzężone z SBP [39]. Również w Early Manifest Glaucoma Trial za czynnik predysponujący do progresji jaskry uznano niski wyjściowy poziom SBP [40]. Wyjściowe wysokie wartości BP w rzeczywistości zmniejszało ryzyko rozwoju jaskry otwartego kąta w dwóch dużych badaniach Oman Eye Study [41] oraz Barbados Eye Study [39]. Wydaje się, że właśnie te wyżej wymienione badania, mogą być podstawą do dalszych studiów nad rolą NT w progresji jaskry pierwotnej otwartego kąta. Patologia jaskry jest złożona, a sprzeczne rezultaty dużych badań wskazują

na rolę innych czynników, w tym czynników naczyniowych, niezależnych od IOP [42]. Ciekawą hipotezę wysunął Tielsch i wsp. sugerując, że w początkowej fazie rozwoju nadciśnienia, poprzedzającej uszkodzenie małych naczyń, podwyższone ciśnienie tętnicze może działać ochronnie na komórki zwojowe siatkówki i ich aksony poprzez zwiększenie przepływu krwi [36]. Można uznać, że koresponduje to z badaniami populacyjnymi Oman Eye Study [41] oraz Barbados Eye Study [39]. W momencie kiedy NT osiąga postać przewlekłą, dochodzi do uszkodzenia naczyń małego kalibru i rośnie opór przepływu, co w konsekwencji doprowadza do uszkodzenia nerwu wzrokowego, zaburzeń regulacji i tym samym tłumaczy występowanie zależności pomiędzy nadciśnieniem a jaskrą pierwotną otwartego kąta [36].

Wynika z tego więc, że nadciśnienie tętnicze może mieć wpływ zarówno protekcyjny jak i destrukcyjny na przeżycie komórek zwojowych siatkówki, a wszystko jest zależne od stopnia uszkodzenia małych naczyń. Z tego też powodu zarówno systemowe nadciśnienie tętnicze jak i niedociśnienie mogą stanowić ryzyko rozwoju jaskry [43].

## **Ciśnienie perfuzji w gałce ocznej**

Przepływ krwi w obrębie gałki ocznej zależy od ciśnienia perfuzji, które wyraża różnicę pomiędzy ciśnieniem tętniczym krwi i ciśnieniem żylnym. Przyjmuje się, że ciśnienie żyłne w oku jest równe ciśnieniu wewnątrzgałkowemu lub nieznacznie od niego wyższe. Ciśnienie perfuzji może być więc wyznaczane jako różnica pomiędzy wartością ciśnienia tętniczego krwi a IOP. Z tego też powodu dla oceny wartości ocznego przepływu krwi pojedyncza ocena ciśnienia krwi może nie być tak istotna jak różnica pomiędzy ciśnieniem tętniczym krwi a ciśnieniem wewnątrzgałkowym. Parametrem, który wydaje się w najlepszy sposób odzwierciedlać hemodynamikę w tętnicach gałki ocznej jest ocne ciśnienie perfuzji (OPP). OPP oblicza się odejmując od dwóch trzecich średniego ciśnienia tętniczego krwi wartość ciśnienia wewnątrzgałkowego. Można również obliczyć rozkurczowe ciśnienie perfuzji (DPP), które jest różnicą pomiędzy DBP oraz IOP oraz skurczowe ciśnienie perfuzji (SPP), będące różnicą pomiędzy SBP oraz IOP. Wzory potrzebne do obliczenia poszczególnych wartości ciśnień podano w tabeli 1.

Fizjologiczną reakcją tętniczek na wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego jest ich rozszerzenie mające na celu obniżenie oporu naczyniowego i zachowanie stałej objętości przepływu przez nerw wzrokowy. U chorych z jaskrą mechanizmy odpowiedzi na zmiany ciśnienia wewnątrzgałkowego jak i systemowego ulegają zaburzeniu. U chorych z jaskrą doprowadza to w konsekwencji do niestabilnego przepływu krwi do siatkówki i nerwu wzrokowego, czego wynikiem są zmiany degeneracyjne w jego obrębie [44]. Niski poziom ocznego ciśnienia perfuzji uznano za ważny czynnik ry-

**Tabela 1.** Wzory konieczne do określenia MAP, OPP, DPP i SPP

Średnie ciśnienie tętnicze (MAP)	$MAP = DBP + 1/3 (SBP - DBP)$
Oczne ciśnienie perfuzji (OPP)	$OPP = 2/3 MAP - IOP$
Rozkurczowe ciśnienie perfuzji (DPP)	$DPP = DBP - IOP$
Skurczowe ciśnienie perfuzji (SPP)	$SPP = SBP - IOP$
Nocny spadek ciśnienia (NBPF)	$NBPF(\%) = \frac{MAPd - MAPn}{MAPd} \times 100\%$
Ciśnienie perfuzji dzień (OPPd)	$OPPd = MAPdz - IOPd$
Ciśnienie perfuzji noc (OPPn)	$OPPn = MAPn - IOPn$

zyka jaskry [36]. Wyniki Baltimore Eye Survey wykazały, że osoby z rozkurczowym ciśnieniem perfuzji niższym niż 30 mmHg mają sześciokrotnie wyższe ryzyko rozwoju jaskry niż pacjenci z DPP wyższym niż 50 mmHg [36]. W Barbados Incidence Study of Eye Disease (BISED) niższe wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia perfuzji podnosiły odpowiednio ponad dwu- i trzykrotnie relatywne ryzyko wystąpienia jaskry pierwotnej kąta otwartego [45]. W 2000 roku opublikowano wyniki Enga Neumarkt Study, a siedem lat później Rotterdam Study, które potwierdziły powyższe spostrzeżenia [27, 29]. W pierwszym z tych badań wykazano 4,5% wzrost częstości zachorowań na jaskrę u pacjentów z rozkurczowym ciśnieniem perfuzji niższym niż 50 mmHg w porównaniu z pacjentami z DPP wynoszącym 65 mmHg lub więcej [27]. W drugiej obserwacji, przy tych samych progach DPP, określono iloraz szans dla jaskry pierwotnej otwartego kąta na poziomie 4,68 [29].

Skurczowe ciśnienie perfuzji uznano niedawno za czynnik prognozujący progresję choroby. Wyniki Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) wskazują, że chorzy ze SPP o wartościach niższych niż 125 mmHg mają o 42% większe ryzyko progresji jaskry w porównaniu z tymi, u których poziom skurczowego ciśnienia perfuzji przekracza 125 mmHg [40].

### **Niedociśnienie systemowe i leczenie hipotensyjne a ryzyko rozwoju POAG**

Wyniki analiz dotyczących wpływu systemowego ciśnienia krwi na występowanie jaskry wskazują, że również niedociśnienie jest czynnikiem ryzyka rozwoju zmian jaskrowych, sugerując nawet, że znacznie istotniejszym niż NT [34]. Badanie BISED I wykazało odwrotną korelację pomiędzy NT a ryzykiem wystąpienia jaskry. W tej 4-letniej obserwacji chorzy z NT mieli o połowę mniejsze ryzyko rozwoju jaskry w porównaniu do chorych z niskim ciśnieniem systemowym, niezależnie od wieku [21]. Również badanie BISED II potwierdziło trend spadkowy ryzyka rozwoju jaskry wraz ze wzrostem ciśnienia tętniczego [22]. W jednej z publikacji postawiono wniosek, że niedociś-

nienie prowadząc do zmniejszenia ciśnienia perfuzji w naczyniach ocznych wywołuje zmiany o charakterze jaskrowym [11]. W badaniu Thessaloniki Eye Study w grupie pacjentów, u których obniżono DBP < 90 mmHg w trakcie terapii hipotensyjnej, obserwowano zmiany w obrębie tarczy nerwu wzrokowego, nawet u chorych bez jaskry [46]. W badaniach własnych wykazano bezpośrednią, statystycznie istotną ujemną korelację pomiędzy minimalnym ciśnieniem rozkurczowym w nocy a wielkością ubytku pola widzenia ( $r = -0,6433$   $p < 0,0001$ ), co jest zbieżne z opublikowanymi wynikami innych badań [47]. Galassi i wsp. wykazali, że u chorych z niskim rozkurczowym przepływem krwi oraz dużym współczynnikiem oporu w tętnicy ocznej obserwuje się większy postęp ubytków w polu widzenia [48]. Taki mechanizm jest odpowiedzialny za zmiany w nerwie wzrokowym podobne do jaskry, które obserwuje się u pacjentów we wstrząsie [49].

Złożoność mechanizmu oddziaływania zarówno wysokiego ciśnienia, jak i niedociśnienia na postęp zmian jaskrowych dobrze obrazuje fakt niekorzystnego wpływu nadmiernych wahań ciśnienia w ciągu doby, a także potencjalny wpływ prowadzonej terapii hipotensyjnej. Opublikowane badania okulistyczne dotyczące jaskry zwracają uwagę na fakt, że u części chorych dochodzi do obniżenia perfuzji w naczyniach gałki ocznej i oczodołu spowodowanego lekami hipotensyjnymi, a w konsekwencji przewlekłego niedokrwienia nerwu wzrokowego i rozwoju neuropatii tego nerwu [8]. Istnienie takiego patomechanizmu może być obserwowane w grupie chorych z NT i jaskrą, którym zgodnie z zasadami chronoterapii leki hipotensyjne podawane są wieczorem. Jest to jedna z metod terapii hipotensyjnej stosowana w celu uzyskania efektywnego spadku ciśnienia w godzinach nocnych i zapobiegania zwyżce porannej [50]. Może się to wiązać z zaburzeniami perfuzji w tętnicach gałki ocznej i oczodołu związanymi z bezwzględnym obniżeniem ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych poniżej wartości pozwalającej na skuteczną autoregulację krążenia wewnątrzgałkowego lub z nadmierną różnicą dziennie-nocną ciśnienia, nawet w przypadku wartości BP w godzinach nocnych uznanych za prawidłowe [51].

Badania własne wykazały istotnie gorsze wyniki parametrów branych pod uwagę w ocenie nerwu wzrokowego w grupie chorych przyjmujących leki nadciśnieniowe wieczorem. W tej populacji wykazano istotnie niższe wartości nocnego ciśnienia perfuzji, potwierdzając niekorzystny wpływ tej pory pobierania leku u chorych z NT i jaskrą. Wykazano po raz pierwszy na świecie, że nasilenie zmian w przebiegu jaskry jest większe u chorych z niższymi wartościami średniego ciśnienia nocnego, a nocny spadek ciśnienia u nich jest większy [47].

W nielicznych publikacjach zwrócono uwagę, że w grupie chorych z progresją jaskry, pomimo odpowiedniego obniżania IOP, przepływ w naczyniach siatkówki, naczyńki i tarczy nerwu wzrokowego jest wolniejszy w porównaniu do osób zdrowych [52]. Krasińska i wsp. wykazali, że prawidłowo kontrolowane IOP, zarówno w dzień

jak i nocą, w grupie chorych z NT może nie zapobiegać zanikowi włókien nerwowych, a tym samym ubytkom w polu widzenia. Te obserwacje dotyczyły chorych z NT leczonych hipotensyjnie, u których potwierdzono w pomiarach metodą tradycyjną i ABPM dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego. Autorzy wskazują na istnienie paradoksalnej sytuacji, w której prawidłowa kontrola ciśnienia systemowego oraz ciśnienia wewnątrzgałkowego nie zapobiega nasileniu uszkodzeń narządowych [53].

Szukając przyczyn większego zaawansowania zmian degeneracyjnych nerwu wzrokowego w grupie chorych z NT i jaskrą przyjmujących leki wieczorem zwrócono uwagę na zmiany hemodynamiczne w tętnicach gałki ocznej i oczodołu. Obserwowano w nich wysokie wartości wskaźników oporu i zmniejszony przepływ w fazie skurczu i rozkurczu [53]. Wykazano wpływ dużego spadku ciśnienia systemowego w godzinach nocnych na parametry hemodynamiczne w naczyniach gałki ocznej i oczodołu [51]. Doniesienia innych autorów wskazują na zależność pomiędzy przepływem krwi przez siatkówkę a zmianami w zakresie tarczy nerwu wzrokowego [54]. Powyższe publikacje pozwalają wysunąć sugestię, że pora wieczorna przyjmowania leków hipotensyjnych przez chorych z NT i jaskrą, ma niekorzystny wpływ na przepływ w tętnicy ocznej i środkowej siatkówki [55]. Przepływ w tych tętnicach odpowiada między innymi za unaczynienie tarczy nerwu wzrokowego i w przypadku, gdy jest znacznie zmniejszony, zwłaszcza w fazie rozkurczu, może prowadzić do niedokrwienia nerwu wzrokowego. Wykazano dodatnią korelację między przepływem krwi przez naczynia zaopatrujące nerw wzrokowy a ciśnieniem tętniczym, wnioskując jednocześnie, że leczenie hipotensyjne może prowadzić do pogorszenia przepływu krwi przez nerw wzrokowy, z zastrzeżeniem, że w cytowanej pracy nie analizowano pory podawania leków [56].

Należy jednoznacznie wskazać, że nie tylko terapia utrzymująca właściwe parametry ciśnienia wewnątrzgałkowego ma wpływ na postęp choroby w tej grupie pacjentów z NT i jaskrą. U tych chorych wieczorna pora przyjmowania leków hipotensyjnych działa niekorzystnie. Ten fakt jest potwierdzony wielkością ubytku w polu widzenia, która silnie dodatnio koreluje z nocnym spadkiem ciśnienia i ujemnie z DBP min [46, 47]. W innej publikacji chorzy zażywający leki przed snem mieli o ponad 20% mniejszy przepływ skurczowy i o ponad 40% rozkurczowy w tętnicy ocznej w stosunku do tych, którzy biorą je rano. W dłuższym okresie czasu, jak wykazano w 5-letniej obserwacji, niższe ciśnienie nocne pogarsza pole widzenia [57]. Znajduje to swoje odbicie w kolejnych zależnościach, takich jak istniejące pomiędzy perfuzją w tętnicy ocznej i środkowej siatkówki a grubością włókien nerwowych i wielkością ubytku pola widzenia [47]. Na ostatni z wymienionych parametrów istotny wpływ ma także niski rozkurczowy przepływ krwi oraz wyższy współczynnik oporu w tętnicy ocznej, który obserwuje się u pacjentów z dawkowaniem wieczornym leków hipotensyjnych [48, 53].

Wieczorne podawanie leków hipotensyjnych ma na celu normalizację dobowego profilu ciśnienia u pacjentów typu *non-dipper* (spadek ciśnienia w nocy w stosunku

do pory dziennej o mniej niż 10%), którzy narażeni są na większą progresję zmian narządowych, typowych dla nadciśnienia tętniczego. Jednakże u chorych z NT i jaskrą trzeba pamiętać o możliwości jednoczesnego nasilenia zmian degeneracyjnych nerwu wzrokowego, u których na skutek wieczornego przyjmowania leków obniżających ciśnienie tętnicze dochodzi do większego spadku ciśnienia w nocy. Może to być wskazówką, by u pacjentów z NT typu *non-dipper* i jaskrą nie stosować leków hipotensyjnych wieczorem, sugerując jednocześnie częstą kontrolę ABPM.

W odniesieniu do samych preparatów stosowanych w leczeniu NT obecnie uważa się, że najbezpieczniejszymi lekami hipotensyjnymi, które nie wiążą się ze wzrostem ryzyka wystąpienia i progresji jaskry są  $\beta$ -blokery. Z kolei większość badań wskazuje na wzrost takiego ryzyka u osób leczonych antagonistami wapnia i inhibitorami konwertazy angiotensyny [58, 59]. Bezpieczeństwo stosowania  $\beta$ -blokerów ma swoje uzasadnienie m.in. w tym, że nie stwierdzono obecności receptorów  $\beta$ -adrenergicznych w naczyniach krążenia ocznego [60]. Niektóre badania dowodzą z kolei, że nie-selektywne  $\beta$ -blokery, w porównaniu z selektywnymi, zmniejszają perfuzję oczną, prowadząc do neuropatii jaskrowej, jednak zależność ta traciła istotność statystyczną po 24–48 miesiącach leczenia [58]. Niewiele jest dotychczas badań oceniających wpływ jednego leku na perfuzję oczną. Stwierdzono, że w populacji osób z nadciśnieniem tętniczym trandolapril zwiększa perfuzję, a efekt losartanu u osób z prawidłowym ciśnieniem pozostaje neutralny [61].



## 2. Cel pracy

Przeprowadzenie wszystkich zaproponowanych w poszczególnych publikacjach badań miało wspólne cele, które zestawiono poniżej:

1. Ocena przepływu krwi w naczyniach gałki ocznej oraz zmian w nerwie wzrokowym u chorych z jaskrą pierwotną otwartego kąta i nadciśnieniem tętniczym, przy prawidłowej kontroli ciśnienia wewnątrzgałkowego i skutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym w zależności od dobowego profilu ciśnienia tętniczego.
2. Ocena wpływu różnych typów dobowego rytmu ciśnienia tętniczego oraz wysokości ciśnienia w godzinach nocnych na stopień zaawansowania neuropatii nerwu wzrokowego oraz charakterystykę przepływu krwi w wybranych tętnicach gałki ocznej i oczodołu u chorych z jaskrą pierwotną otwartego kąta i nadciśnieniem tętniczym.
3. Ocena nasilenia zmian patologicznych w obrębie nerwu wzrokowego oraz charakterystyka przepływu krwi w wybranych tętnicach gałki ocznej i oczodołu u chorych z jaskrą pierwotną otwartego kąta i kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym w zależności od pory dawkowania leków hipotensyjnych.
4. Określenie wpływu pory podawania leków hipotensyjnych, ze szczególnym uwzględnieniem ramiprilu, na przepływ krwi w obrębie tętnic gałki ocznej i oczodołu oraz postęp zmian degeneracyjnych w obrębie nerwu wzrokowego w grupie chorych z NT i POAG w prospektywnej 6-miesięcznej obserwacji.

### 3. Metodyka

W całej badanej populacji przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe. W jego skład wchodził trzykrotny pomiar ciśnienia tętniczego po 15 minutach odpoczynku w pozycji siedzącej przeprowadzony sfigmomanometrem automatycznym (Omron MX2 Basic, UK). Kolejnym wykonywanym badaniem był 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego (ABPM) aparatem 2430TM (A&D, Japonia). Po założeniu tego urządzenia przekazywano chorych do poradni okulistycznej, celem wykonywania standardowego badania okulistycznego. Ponadto, przeprowadzono badanie OCT aparatem STRATUS OCT (Zeiss, Niemcy) polegające na pomiarze grubości włókien nerwowych z zastosowaniem programu *Fast RNFL thickness* (3.4) ze skanem o wymiarze 10,87  $\mu\text{m}$ , oceniając ubytek włókien w kwadrantach skroniowym, nosowym, górnym i dolnym oraz średnią całkowitą grubość włókien w  $\mu\text{m}$ . Ocenę ubytków w polu widzenia (VFD) wykonywano za pomocą aparatu M600W (MEDMONDT, USA), wybierając typ pola (jaskrowe), z utratą fiksacji nie większą niż 10% , z oceną ubytku pola w skali szarości od 0 do 27 oraz numerycznie w decybelach, określając procentowy ubytek pola widzenia. Odrzucano badania w przypadku wystąpienia odpowiedzi fałszywie negatywnych/pozytywnych w ilości większej niż 10%.

Wielokrotnie w ciągu doby dokonywano pomiarów ciśnienia śródgałkowego z zastosowaniem tonometrii Goldmana, przyjmując u wszystkich chorych ten sam okres czasu tj. godzinę 9:00, 12:00, 17:00 (pomiarzy dzienne – IOPd) oraz 23:00, 6:00 (pomiarzy nocne – IOPn). U wszystkich pacjentów ultrasonografia dopplerowska była metodą oceny przepływu w naczyniach pozagałkowych. Oceniano tętnicę oczną – OA (na wysokości przed odejściem t. środkowej siatkówki), tętnicę środkową siatkówki – CRA (na głębokości 0–3 mm od tarczy nerwu wzrokowego) oraz tętnice rzęskowe tylne krótkie – SPCA (1–3 mm od głowy nerwu wzrokowego nosowo i skroniowo). Badanie wykonywano aparatem Aloka Alpha 10 z zastosowaniem przepływu kierunkowego D-eFLOW przy użyciu sondy 7,5–13 MHz. Pomiarzy wykonywano w pozycji leżącej po 5-minutowym odpoczynku (pozycja gałki 0°, korekcja kąta 35–45°, bramka prostokątna). Analizowano następujące parametry przepływu: prędkość skurczową (PSV), prędkość końcowo-rozkurczową (EDV) oraz indeks oporu naczyniowego (RI), obliczony na podstawie wzoru:  $RI = (PSV - EDV) / PSV$ .

W badaniu ABPM za okres aktywności dziennej przyjęto godziny pomiędzy 8:00 a 22:00, a godziny między 22:00 a 8:00 za okres snu. Pomiarzy były wykonywane w ciągu dnia i nocy co 30 minut. Do końcowej analizy statystycznej przyjęto tylko te zapisy, w których uzyskano powyżej 90% ważnych pomiarów.

Analizowano średnie z ciśnień skurczowych (SBPśr) i rozkurczowych (DBPśr) z całej doby, minimalne ciśnienie skurczowe (SBPmin) i rozkurczowe (DBPmin), średnie ciśnienie dzienne (MAPd) i nocne (MAPn). Na podstawie danych uzyskanych w ABPM oszacowano wielkość obniżenia ciśnienia w godzinach nocnych, czyli nocny spadek ciśnienia (NBPF) (odpowiednie wzory w tabeli 1).

W pierwszej z cyklu prac grupę podzielono ze względu na wysokość NBPF (*dippers vs non-dippers*), w których porównywano uzyskane parametry okulistyczne.

W drugiej publikacji analizę rozszerzono o podział chorych na podgrupy w zależności od wielkości NBPF (do 10%, 10–15%, > 15%) oraz wartości MAP (do 79 mmHg, 79–87 mmHg, > 87 mmHg) (87 mmHg to najwyższa wartość średniego ciśnienia nocnego uznana za prawidłową wg zaleceń ESH, a 79 mmHg to wartość o 10% mniejsza (15/II).

Trzecia publikacja analizowała badaną populację chorych z POAG w zależności od pory przyjmowania leków (leki wyłącznie rano vs leki rano i wieczorem).

Czwarta praca była obserwacją 6-miesięczną, przeprowadzoną dla populacji i podziału jak w 3 publikacji.

W piątej skupiono się na chorych, u których stosowano jeden lek hipotensyjny – ramipril rano vs wieczorem, również z obserwacją 6-miesięczną.

## **Analiza statystyczna**

Sprawdzono zgodność badanych parametrów z rozkładem normalnym testem D'Agostino-Pearson'a. Dla parametrów zgodnych z rozkładem normalnym stosowano test parametryczny (t-Studenta dla zmiennych niezależnych), a dla parametrów z rozkładem nienormalnym test nieparametryczny Manna-Whitneya. Siłę zależności między zmiennymi wyrażano za pomocą współczynnika korelacji liniowej r Pearsona lub testem rang Spearmana.

Wyniki przedstawiano w postaci średniej arytmetycznej i odchylenia standardowego. Hipotezy statystyczne weryfikowano na poziomie istotności  $p < 0,05$ .

Obliczenia wykonano przy pomocy pakietu statystycznego STATISTICA PL v.6.0 i GraphPad Prism 5.01.

## 4. Omówienie publikacji

### Publikacja 1.

*Wpływ dobowego rytmu ciśnienia tętniczego na zaawansowanie jaskry pierwotnej otwartego kąta u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonym*

Brytyjskie zalecenia NICE 2011 podkreślają rolę badania ABPM w diagnostyce i terapii NT, jednak zupełnie pomijają fakt istnienia grupy chorych ze współistniejącą jaskrą [62]. Podobnie wytyczne terapeutyczne ESH, zalecające jako optymalne leczenie hipotensyjne zapewnienie skutecznej kontroli ciśnienia tętniczego przez całą dobę z zachowaniem spadku nocnego, nie bierze się w nich jednak pod uwagę możliwości niedokrwienia nerwu wzrokowego u chorych z POAG [15]. W piśmiennictwie okulistycznym istnieją publikacje, w których autorzy zwracają uwagę na fakt, że zbyt duże obniżanie ciśnienia, zwłaszcza w porze nocnej, może skutkować progresją choroby [10, 29, 36]. Te dwa sprzeczne założenia podejścia do chorych z NT i POAG spowodowały zainteresowanie tą grupą chorych. Lokalizacja w jednym szpitalu Kliniki Hipertensjologii i Okulistyki była okolicznością ułatwiającą wykonanie tych badań. Należy podkreślić, że do tej pory nie analizowano w grupie chorych z POAG i NT wpływu dobowych zmian ciśnienia tętniczego na przepływ krwi w obrębie tętnic gałki ocznej i postęp zmian patologicznych w obrębie nerwu wzrokowego.

Celem tej pracy była ocena przepływu krwi w naczyniach gałki ocznej oraz zmian w nerwie wzrokowym u chorych z jaskrą pierwotną otwartego kąta i nadciśnieniem tętniczym. Warunkiem niezbędnym dla tej analizy była prawidłowa kontrola ciśnienia wewnątrzgałkowego i skutecznie leczone nadciśnienie tętnicze według Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego. Podstawą podziału na grupy był dobowy profil ciśnienia tętniczego.

Do przeprowadzenia badań dobrano bardzo wyselekcjonowaną grupę chorych z NT i POAG, spełniających warunki włączenia i wykluczenia podane w metodyce. W pracy podjęto próbę określenia wpływu dobowych zmian ciśnienia tętniczego na przepływ krwi w obrębie tętnic gałki ocznej i postęp zmian patologicznych w nerwie wzrokowym. Po wykonaniu badania ABPM pacjentów podzielono na 2 grupy w zależności od wysokości nocnego spadku ciśnienia tętniczego: *non-dippers* (NBPF  $\leq$  10%) oraz *dippers* i *extreme dippers* (NBPF  $>$  10%). Po wykonaniu wszystkich zaplanowanych badań porównano grupy między sobą. Jest to jedno z pierwszych doniesień, w którym analiza wyników badanych parametrów wykazała, że wielkości przepływu skurczowego i roz-

kurczowego są większe, a indeksy oporu mają mniejsze wartości w grupie *non-dippers* i różnią się istotnie od grupy *dippers*. W pracy pokazano istotne zależności między NBPF a RNFL, VFD, a także parametrami przepływu OA-RI i CRA-EDV. NBPF silnie korelował z ubytkiem w polu widzenia. Praca ta jest jedną z nielicznych w piśmiennictwie światowym, które wskazują na rolę ciśnienia systemowego i zmian hemodynamicznych w patogenezie uszkodzenia jaskrowego nerwu wzrokowego, a jednocześnie są niezależne od ciśnienia wewnątrzgałkowego [52]. Bardzo ważne dla zrozumienia zależności postępu POAG od ciśnienia systemowego są uzyskane wyniki zależności NBPF i prędkości przepływu w naczyniach gałki ocznej i oczodołu. NBPF powyżej 10% powoduje spadek PSV w tętnicy ocznej aż o 50%, a EDV o 100% w stosunku do grupy *non-dippers*. Hipotonię nocną można więc, w części przypadków, uznać za przyczyniającą się do uszkodzenia niedokrwienego nerwu wzrokowego [51]. Do tej pory nie opisano takich zależności, które upoważniałyby do sformułowania praktycznego wniosku dotyczącego zalecenia dużej ostrożności podczas prowadzenia terapii NT i unikania stosowania leków wieczorem [51]. Ważnym dla całości zagadnienia jest stwierdzenie istotnej różnicy w zakresie OPP nocnego odpowiednio dla *non-dippers* 71,7 mmHg vs 63,7 mmHg dla *dippers*. Rozkurczowe ciśnienie perfuzji jest najbardziej stałym naczyniowym czynnikiem ryzyka rozwoju jaskry, co wykazali badacze z Barbados Eye Study [45]. Analiza Baltimore Eye Survey wykazała, że niskie rozkurczowe ciśnienie perfuzji jest ściśle związane z występowaniem POAG, zwłaszcza gdy jego wartość jest niższa od 50 mmHg [36], chociaż podaje się także wartość już na poziomie < 70 mmHg [27]. Ten fakt sugeruje, że w odniesieniu do chorych *dippers* z NT i POAG zbyt duże obniżanie ciśnienia systemowego może powodować niezamierzony efekt destrukcyjny w obrębie nerwu wzrokowego. Znajduje to także potwierdzenie w wynikach innego badania, ponieważ u chorych z upośledzoną autoregulacją krążenia ocznego i towarzyszącym podwyższonym IOP spadek ciśnienia systemowego oraz towarzyszące mu obniżenie OPP prowadziło do niedokrwienia i uszkodzenia nerwu wzrokowego [42].

## **Publikacja 2.**

*Wpływ hipotonii nocnej na postęp zmian patologicznych w obrębie nerwu wzrokowego w grupie chorych z jaskrą pierwotną otwartego kąta i nadciśnieniem tętniczym*

Zaburzenia autoregulacji w POAG prowadzą do nasilenia wahań ciśnienia wewnątrzgałkowego, a to w konsekwencji może wpływać na postęp uszkodzenia nerwu wzrokowego, między innymi ze względu na wahania ciśnienia perfuzji ocznej [63, 64, 65]. W tym wypadku nawet fizjologiczne zmiany rytmu dobowego ciśnienia tętniczego mogą dodatkowo nasilać niedokrwienie nerwu wzrokowego. Sytuację u chorych

z POAG może komplikować współistnienie nadciśnienia tętniczego, które wymaga leczenia hipotensyjnego. W piśmiennictwie okulistycznym zwrócono uwagę, że zarówno fizjologiczny spadek ciśnienia systemowego w trakcie snu, jak również nadmierne efekt hipotensyjny leków stosowanych w terapii NT może prowadzić do wtórnego obniżenia perfuzji w naczyniach gałki ocznej i oczodołu, przewlekłego niedokrwienia nerwu wzrokowego i rozwoju neuropatii tego nerwu [6, 7, 66]. Ciekawym podsumowaniem kończy się jedna z prac, mianowicie sformułowano wniosek, że wzrost perfuzji ocznej w przebiegu POAG poprawia funkcję widzenia [67].

Nowatorskie w tej publikacji i do tej pory nieopisane są wyniki wskazujące, że wartość PSV i EDV w tętnicy ocznej i środkowej siatkówki była najmniejsza w grupie z największym NBPF, a największa u pacjentów typu *non-dipper*. Odwrotne zależności wykazano dla RI w tych samych naczyniach. Analiza przepływu w naczyniach gałki ocznej i oczodołu w grupach w zależności od poziomu MAPn wykazała, że przepływ skurczowy i rozkurczowy w tętnicy ocznej i środkowej siatkówki oraz skurczowy w naczyniach rzęskowych tylnych krótkich był istotnie upośledzony w grupie z najniższym MAPn w porównaniu z pozostałymi grupami.

W dotychczasowym piśmiennictwie ścierają się rozbieżne poglądy co do znaczenia wielkości nocnego spadku ciśnienia na postęp jaskry. Graham i wsp. wykazali większą progresję uszkodzeń jaskrowych u pacjentów *dippers* w porównaniu z pacjentami *non-dippers* [57]. Natomiast Tokunaga i wsp. stwierdzili związek pomiędzy progresją ubytku w polu widzenia a profilem dobowym typu *non-dippers*, ale także profilem dobowym ciśnienia typu *extreme dippers* (NBPF > 20%) [68].

To co należy podkreślić, to fakt, że przeprowadzona analiza nie wykazała różnic istotnych w zakresie ciśnienia wewnątrzgałkowego pomiędzy badanymi grupami, stwierdziliśmy natomiast istotną różnicę w zakresie nocnego ciśnienia perfuzji, które było istotnie wyższe w grupie *non-dipper*. Wyniki Barbados Eye Study wskazują, że rozkurczowe ciśnienie perfuzji jest najbardziej stałym naczyniowym czynnikiem ryzyka rozwoju jaskry [69]. Analiza Baltimore Eye Survey wykazała, że niskie rozkurczowe ciśnienie perfuzji jest ściśle związane z występowaniem POAG, zwłaszcza gdy jego wartość jest niższa od 50 mmHg [10]. W innym badaniu wartość OPP rozkurczowego zwiększająca ryzyko rozwoju jaskry była już na poziomie < 70 mmHg [37], co odpowiada wartościom zaobserwowanym w naszym badaniu w grupach *dipper*. Może to oznaczać, że w odniesieniu do chorych *dippers* z NT i POAG zbyt duże obniżanie ciśnienia systemowego może powodować niezamierzony efekt destrukcyjny w obrębie nerwu wzrokowego, co również potwierdzają wyniki badania Tokunaga i wsp. [68].

Pośrednią przyczyną szybkiego postępu jaskry mogą więc być potwierdzone w tej obserwacji wysokie wartości wskaźników oporu i zmniejszony przepływ w fazie skurczu i rozkurczu w ocenianych naczyniach gałki ocznej i oczodołu w grupach *dipper*. Podobne dane opublikowali również Kaiser i wsp. [70]. Występowanie zależność po-

między przepływem krwi przez siatkówkę a zmianami w zakresie tarczy nerwu wzrokowego opisano kilkakrotnie [54, 55, 71]. W odniesieniu do tych parametrów wykazano obecnie różnice pomiędzy grupą *dipper* z obniżeniem ciśnienia nocnego pomiędzy 10 a 15% a grupą z NBPF powyżej 15% na niekorzyść tej ostatniej. Taki podział do tej pory nie był stosowany i może mieć kluczowe znaczenie.

Po raz pierwszy oceniając zarówno przepływ skurczowy, jak i rozkurczowy w tętnicy ocznej i tętnicy środkowej siatkówki wykazano, że był on istotnie mniejszy u pacjentów z prawidłowym średnim ciśnieniem w nocy, ale największy u pacjentów z najwyższym MAPn. Wyniki pracy Gherghel i wsp., którzy wykazali wpływ dużego spadku ciśnienia w godzinach nocnych na parametry hemodynamiczne w naczyniach gałki ocznej wydają się potwierdzać bieżącą obserwację [51]. Przepływ w tych tętnicach odpowiada między innymi za unaczynienie tarczy nerwu wzrokowego, więc jego spadek, a zwłaszcza ten obserwowany w rozkurczu u pacjentów z niskim MAPn doprowadza do niedokrwienia nerwu i jego zmian degeneracyjnych. Hipotonia nocna może powodować niedokrwienie nerwu wzrokowego, co może tłumaczyć patomechanizm opisywanego zjawiska [71]. Obecne badania potwierdzają obserwacje Grunwald i wsp., którzy udowodnili dodatnią korelację między przepływem krwi przez naczynia zaopatrujące nerw wzrokowy a ciśnieniem tętniczym. Autorzy ci wnioskujeją jednocześnie, że leczenie hipotensyjne prowadzi do pogorszenia przepływu krwi przez nerw wzrokowy. Wykazali oni także, że przepływ ten jest o 29% mniejszy u osób z jaskrą w porównaniu do zdrowych, zaś u osób z nieleczonym NT przepływ ten normalizuje się [56]. Ważną informację zawiera 5-letnia obserwacja, w której potwierdzono wpływ częstości spadków ciśnienia nocnego na pogorszenie pola widzenia [35]. Do tej pory nie opisano również istotnych zależności pomiędzy perfuzją w tętnicy ocznej i środkowej siatkówki a grubością włókien nerwowych i wielkością ubytku pola widzenia, które udało się obecnie wykazać. Stwierdzono także, że wielkość przepływu w tętnicach gałki ocznej jest silniej związana z wielkością nocnego spadku ciśnienia i minimalnego ciśnienia rozkurczowego w nocy niż z wielkością ciśnienia średniego w nocy. Wielkość ubytku w polu widzenia wykazywała korelację z NBPF i minimalnym ciśnieniem rozkurczowym w nocy, a nie wykazywała zależności od MAPn. Potwierdza to wyniki opublikowane przez Galassi i wsp. Wykazali oni, że u chorych z niskim rozkurczowym przepływem krwi oraz dużym współczynnikiem oporu w tętnicy ocznej obserwowano większy postęp ubytków w polu widzenia [48]. Obecna praca potwierdza doniesienia innych autorów wskazując, że niskie ciśnienie systemowe, obserwowane np. we wstrząsie, może powodować zmiany w nerwie wzrokowym podobne do wywołanych jaskrą [49]. Należy podkreślić, że w obecnej pracy po raz pierwszy opublikowano dowody na zależność pomiędzy wielkością spadku ciśnienia tętniczego w nocy a zmniejszeniem grubości włókien nerwowych [53].

### **Publikacja 3.**

#### *Wpływ pory podawania leków hipotensyjnych na stopień zaawansowania jaskry pierwotnej otwartego kąta u chorych z nadciśnieniem tętniczym*

Kolejna praca analizowała zaburzenia perfuzji w tętnicach gałki ocznej, które mogą wynikać z wahań ciśnienia tętniczego wywołanych między innymi przez leki o działaniu hipotensyjnym. Mogą one stanowić istotny czynnik patogenetyczny uszkodzenia jaskrowego i niezależnie od IOP powodować uszkodzenie nerwu wzrokowego [52, 62]. W takim wypadku nawet fizjologiczne zmiany rytmu dobowego BP mogą dodatkowo nasilać niedokrwienie nerwu wzrokowego ze względu na wahania ciśnienia perfuzji ocznej, które jest pochodną ciśnienia wewnątrzgałkowego i średniego ciśnienia tętniczego [7]. U większości osób obserwuje się obniżanie BP w godzinach nocnych, a brak spadku ciśnienia w godzinach nocnych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wiąże się z nasileniem zmian narządowych. W związku z tym przyjmuje się, że leczenie hipotensyjne powinno wpływać na dobowy profil ciśnienia tak, aby było ono jak najbardziej zbliżone do normy, czyli utrzymywać nocny spadek w przedziale 10–20% [72]. Dlatego u części chorych wprowadzono zasadę chronoterapii w stosowaniu leków obniżających ciśnienie, polegającej na dostosowaniu pory dawkowania leków do ewentualnych nieprawidłowości w dobowym rytmie ciśnienia tętniczego. Jednakże w grupie chorych z jaskrą może to w istotny sposób wpływać na postęp zmian w obrębie nerwu wzrokowego [73]. W piśmiennictwie okulistycznym zwrócono uwagę, że zarówno fizjologiczny spadek ciśnienia systemowego w trakcie snu, jak również nadmierny efekt hipotensyjny leków stosowanych w terapii NT, prowadzą do wtórnego obniżenia perfuzji w naczyniach gałki ocznej i oczodołu, przewlekłego niedokrwienia nerwu wzrokowego i rozwoju neuropatii [8, 66, 67, 74]. Najważniejszym uzasadnieniem dla przeprowadzenia tej analizy był brak do tej pory publikacji oceniających wpływ stosowania zasad chronoterapii w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów ze współistniejącą POAG.

Celem tej pracy była ocena nasilenia zmian patologicznych w obrębie nerwu wzrokowego oraz charakterystyka przepływu krwi w wybranych tętnicach gałki ocznej i oczodołu u chorych z jaskrą pierwotną otwartego kąta i kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym w zależności od pory dawkowania leków hipotensyjnych.

Jak już wielokrotnie podkreślano wpływ wysokości ciśnienia tętniczego na postęp choroby złożony. Blue Mountain Eye Study wykazało, że nadciśnienie tętnicze jest czynnikiem rozwoju jaskry niezależnym od wpływu na ciśnienie wewnątrzgałkowe [75]. Na pytanie, czy następuje poprawa parametrów przepływu w tętnicy środkowej siatkówki i tętnicy rzęskowej tylnej po włączeniu leczenia nadciśnienia uzyskano niewiele odpowiedzi. Nieliczne prace wskazują na fakt, że pomimo poprawy przepływu nigdy nie uzyskuje się wartości zbliżonych do zdrowych osób [2, 19, 76].



Nie ma jednak wątpliwości, że również niedociśnienie jest czynnikiem ryzyka rozwoju zmian jaskrowych, sugeruje się nawet, że znacznie istotniejszym niż NT [34, 36, 77]. Niedociśnienie może prowadzić do zmniejszenia ciśnienia perfuzji w naczyniach ocznych i wywoływać zmiany o charakterze jaskrowym [78]. W badaniu Thessaloniki Eye Study zaobserwowano, że obniżenie DBP < 90 mmHg w trakcie leczenia NT skutkuje zmianami w obrębie tarczy nerwu wzrokowego nawet u chorych bez jaskry [46]. W tej pracy wykazano po raz pierwszy bezpośrednią, statystycznie istotną ujemną korelację pomiędzy minimalnym ciśnieniem rozkurczowym w nocy a wielkością ubytku pola widzenia.

Cała omawiana praca poświęcona jest badaniom się nad niekorzystnym wpływem NT na postępowanie POAG w kontekście nadmiernych wahań ciśnienia w ciągu doby, a przede wszystkim potencjalnego wpływu prowadzonej terapii hipotensyjnej. Opublikowane badania okulistyczne dotyczące jaskry zwracają uwagę, że u części chorych dochodzi do obniżenia perfuzji w naczyniach gałki ocznej i oczodołu spowodowanego lekami hipotensyjnymi, a w konsekwencji przewlekłego niedokrwienia nerwu wzrokowego i rozwoju neuropatii tego nerwu [8, 20]. Założono, że ten mechanizm jest możliwy u części chorych w przypadku wieczornego podawania leków hipotensyjnych, które jest rekomendowane coraz powszechniej wg zasad chronoterapii nadciśnienia tętniczego. Jednakże należy podkreślić, że konsekwencje narządowe tego postępowania nie były do tej pory badane w grupie chorych z NT i POAG, chociaż w tej grupie istnieje duże prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń perfuzji w tętnicach gałki ocznej i oczodołu. Dzieje się tak, ponieważ może to skutkować obniżeniem ciśnienia tętniczego w godzinach nocnych poniżej wartości pozwalającej na skuteczną autoregulację krążenia wewnątrzgałkowego. To co jest bardzo niebezpieczne, to fakt, że może to mieć miejsce nawet w przypadku wartości BP w godzinach nocnych uznanych za prawidłowe [51]. Do tej pory nie opublikowano badań analizujących wpływ pory dawkowania leków stosowanych w terapii NT ze współistniejącą POAG na zmiany parametrów przepływu w naczyniach gałki ocznej i oczodołu.

Po raz pierwszy wykazano istotnie gorsze wyniki parametrów oceniających nerw wzrokowy w grupie chorych przyjmujących leki hipotensyjne wieczorem wraz ze znamienne niższym nocnym ciśnieniem perfuzji, które mogą sugerować niekorzystny wpływ tej pory przyjmowania leku. Można to uznać za wyjaśnienie wyników prac innych autorów, którzy u części pacjentów z szybką progresją jaskry za jedyne wytłumaczenie tego faktu uznali nocne spadki ciśnienia tętniczego [35, 57, 59, 79, 80, 81]. To co było głównym przedmiotem zainteresowania w tej pracy, czyli wpływ godziny pobierania leków wydaje się być również bardziej zaznaczony w porze nocnej. Wyniki średniego ciśnienia nocnego zdecydowanie bardziej różnicują badane grupy niż inne parametry takie, jak np. MAP dzienny, w przypadku którego różnica była na granicy znamienności statystycznej. Po raz kolejny należy podkreślić, że czynnikiem ryzyka

rozwoju zmian jaskrowych, znacznie istotniejszym niż NT, jest niedociśnienie [34, 36, 77, 82]. Z omawianej obserwacji wynika nie opublikowany do tej pory wniosek, że nasilenie zmian w przebiegu POAG jest większe jeśli średnie ciśnienie nocne jest niższe a nocny spadek ciśnienia jest większy.

W grupie chorych z progresją jaskry, pomimo odpowiedniego obniżania IOP, przepływ w naczyniach siatkówki, naczyniówki i tarczy nerwu wzrokowego jest wolniejszy w porównaniu do osób zdrowych [52, 62]. Należy podkreślić także praktyczny aspekt omawianej pracy, z którego wynika, że prawidłowo kontrolowane IOP zarówno w dzień jak i nocą w grupie chorych z NT nie zapobiega zmianom w polu widzenia, obniżeniu potencjałów wywołanych i zmniejszeniu grubości warstwy włókien nerwowych. Ta informacja może być szczególnie przydatna dla lekarzy-okulistów, ponieważ wyjaśnia niepowodzenia w przypadku leczenia POAG. Bieżąca obserwacja była przeprowadzona u chorych z leczonym NT, u których potwierdzono w pomiarach metodą tradycyjną i ABPM dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego. Otrzymane wyniki wskazują na paradoksalną sytuację, w której prawidłowa kontrola ciśnienia systemowego oraz ciśnienia wewnątrzgałkowego nie zapobiegła nasileniu uszkodzeń narządowych. To na co zwrócono uwagę to fakt, że minimalne wartości ciśnienia rozkurczowego oraz średnie ciśnienie tętnicze w nocy były istotnie niższe w grupie przyjmującej leki także wieczorem w porównaniu z pacjentami zażywającymi leki tylko rano.

Za najbardziej wartościową i do tej pory nie opisaną, przede wszystkim ze względu na trudności z wyodrębnieniem spośród wszystkich chorych z POAG i NT, jest analiza podgrupy leczonej monoterapią ramipilem. Dla całości rozważań ważne było to, że można było wydzielić podgrupy różniące się jedynie porą dawkowania leku, co z punktu widzenia przeprowadzenia badań nad wpływem chronoterapii wydawało się zasadne. Otrzymane wyniki analizy statystycznej w tych podgrupach są zbieżne z wynikami jakie obserwowano pomiędzy całymimi grupami. Można więc założyć, że politerapia NT u chorych z jaskrą ma podobny wpływ na hemodynamikę naczyń gałki ocznej i oczodołu jak monoterapia. Pozwala to przypuszczać, że kluczowym dla nasilenia zmian degeneracyjnych w obrębie nerwu wzrokowego jest efekt działania leków w postaci nocnego spadku ciśnienia, zależny od pory dawkowania leku.

Wykazano również, że wysokie wartości wskaźników oporu i zmniejszony przepływ w fazie skurczu i rozkurczu w naczyniach gałki ocznej i oczodołu ma miejsce w grupie chorych przyjmujących leki wieczorem, co jest zbieżne z wynikami opublikowanymi przez Kaisera i wsp. [70]. Opublikowane w tej pracy wyniki są spójne z doniesieniami innych autorów, które wskazują na zależność pomiędzy przepływem krwi przez siatkówkę a zmianami w zakresie tarczy nerwu wzrokowego [54, 55, 71, 83, 84, 85]. W odniesieniu do tych parametrów wykazano różnice pomiędzy grupą przyjmującą leki rano a wieczorem, na niekorzyść drugiej z tych grup w zakresie prędkości przepływów skurczowego i rozkurczowego w tętnicy ocznej i środkowej siatkówki. Jest to więc niezbity

dowód na niekorzystny wpływ wieczornego dawkowania leków hipotensyjnych w grupie chorych z NT i POAG. Przepływ w wyżej wymienionych tętnicach odpowiada między innymi za unaczynienie tarczy nerwu wzrokowego. Jego spowolnienie, zwłaszcza w fazie rozkurczu, skutkuje niedokrwieniem nerwu wzrokowego powodującym zmiany degeneracyjne. Takie właśnie zmiany obserwowano u pacjentów przyjmujących leki wieczorem. Na podstawie wyników otrzymanych w omawianej pracy wykazano, że dodatkowym czynnikiem niekorzystnym hemodynamicznie w grupie chorych z NT i POAG jest wieczorna pora przyjmowania leków hipotensyjnych. Podkreślić należy, że po raz pierwszy zwrócono uwagę na ważne z punktu widzenia klinicznego zależności dotyczące wielkości ubytku pola widzenia u chorych z NT i POAG. Po pierwsze, że VFD dodatnio silnie korelował z nocnym spadkiem ciśnienia i ujemnie z DBP min. Po drugie, iż chorzy zażywający leki przed snem mają o ponad 20% mniejszy przepływ skurczowy i o ponad 40% rozkurczowy w tętnicy ocznej w stosunku do tych, którzy biorą je rano. W omawianej pracy obserwowano istotne zależności pomiędzy perfuzją w tętnicy ocznej i środkowej siatkówki a grubością warstwy włókien nerwowych i wielkością ubytku pola widzenia. W grupie chorych przyjmujących leki hipotensyjne wieczorem wykazano niski rozkurczowy przepływ krwi oraz wyższy współczynnik oporu w tętnicy ocznej oraz obserwowano o 100% większy ubytek w polu widzenia.

Podsumowując publikację 3. można przyjąć, że opisane zależności w przekonujący sposób sugerują znaczenie obniżenia ciśnienia tętniczego w progresji jaskry. Mechanizm hemodynamiczny tego zjawiska związany jest ze spadkiem perfuzji w naczyniach gałki ocznej. Potwierdzono fakt istotności klinicznej pory przyjmowania leków hipotensyjnych w indukowaniu tego zjawiska. Związane jest to z większym spadkiem nocnym ciśnienia i niższymi wartościami ciśnienia średniego w nocy. W kontekście otrzymanych wyników można też jednoznacznie stwierdzić, że mniejszą rolę odgrywają prawidłowe średnie wartości ciśnień skurczowych i rozkurczowych w ciągu całej doby.

Wieczorne podawanie leków hipotensyjnych, mające na celu normalizację dobowego profilu ciśnienia u pacjentów typu *non-dipper* (spadek ciśnienia w nocy w stosunku do pory dziennej o mniej niż 10%), skutkuje narażeniem tych chorych na większą progresję zmian w obrębie nerwu wzrokowego. Opisane obserwacje po raz pierwszy na świecie wskazują na możliwość jednoczesnego nasilenia zmian degeneracyjnych nerwu wzrokowego u osób z NT i POAG, skutecznie leczonych hipotensyjnie, u których na skutek wieczornego przyjmowania leków obniżających ciśnienie tętnicze dochodzi do większego spadku ciśnienia w nocy. Może to być wskazówką by u pacjentów z NT typu *non-dipper* i POAG ostrożniej stosować leki hipotensyjne wieczorem pod częstą kontrolą ABPM. Obecna analiza po raz pierwszy wykazała, że stosowanie leków hipotensyjnych wieczorem istotnie zmniejsza przepływ krwi przez naczynia gałki ocznej, powoduje zmiany degeneracyjne nerwu wzrokowego oraz większy ubytek w polu widzenia.

## Publikacja 4.

### *Zmiany degeneracyjne nerwu wzrokowego u chorych z nadciśnieniem tętniczym i jaskrą pierwotną otwartego kąta – 6-miesięczna obserwacja*

Z całą pewnością dla zrozumienia każdego zagadnienia ważniejsze są obserwacje przeprowadzone w dłuższym okresie czasu niż pojedyncze badanie. Można nawet przyjąć, że czas jest czynnikiem obiektywizującym, zwłaszcza jeśli grupy badane w trakcie obserwacji różnią się jasno przyjętymi parametrami. Dlatego w publikacji 4. poddano ocenie parametry zbieżne z tymi, które oceniano we wcześniejszych pracach, analizując je w odstępie 6-miesięcznym. Należy to uznać za duży atrybut obecnie omawianej pracy. Jej celem było określenie wpływu pory podawania leków hipotensyjnych na przepływ krwi w obrębie tętnic gałki ocznej i oczodołu oraz postęp zmian degeneracyjnych w obrębie nerwu wzrokowego w grupie chorych z NT i POAG w prospektywnej 6-miesięcznej obserwacji.

Niekorzystny wpływ NT na powstanie zmian w mikrokrążeniu u chorych z jaskrą, którego konsekwencją jest zaburzenie przepływu krwi w przedniej części nerwu wzrokowego został już wielokrotnie sygnalizowany [3, 31, 32]. Wcześniej opisane badania, a także prace innych autorów wskazują, że nadmierna hipotonia nocna, w tym także ta wywołana farmakologicznie, nasila progresję zmian jaskrowych [53, 66, 67, 74]. Modyfikacja pory podawania leków polegająca na ich wieczornym podawaniu i brak długoczasowych obserwacji takiego postępowania stały się podstawą do określenia wpływu pory dawkowania leków hipotensyjnych na progresję zmian jaskrowych. Przeprowadzone badanie ABPM wykazało, że w grupie otrzymującej leki hipotensyjne wieczorem uzyskano po 6 miesiącach sukces terapeutyczny, tzn. przejście pacjentów z profilu *non-dippers* do *dippers* (NBPF 8,29% vs 15,33%). Zaobserwowano istotne obniżenie wszystkich parametrów ciśnienia tętniczego w nocy w tej grupie pacjentów. Jednocześnie po 6-miesięcznym okresie odnotowano znamienne statystycznie spadki prędkości przepływów w badanych tętnicach gałki ocznej i oczodołu, przy czym indeks oporu nie uległ zmianie. Zwraca także uwagę, że tylko w grupie chorych przyjmujących leki hipotensyjne wieczorem, obserwowano istotny stopień ubytku pola widzenia oraz spadek VEP A oraz RNFL. Wartości ciśnienia w badaniu 24-godzinnym oraz parametry w badaniu okulistycznym i dopplerowskim w grupie pacjentów, którzy przyjmowali leki rano nie różniły się istotnie po 6 miesiącach.

Bardzo ważny jest fakt, że porównanie wyjściowych parametrów ciśnienia systemowego pomiędzy badanymi grupami wykazało, że różniły się one tylko wielkościami nocnego spadku ciśnienia oraz wartościami pomiarów nocnych ciśnienia. To powoduje, iż obecnie omawiana obserwacja wnosi nowe informacje na temat wpływu wysokości ciśnienia systemowego na progresję jaskry. Należy zauważyć, że przy obserwowanych wartościach skurczowego ciśnienia nie stwierdzono wpływu SBP na progresję

zmian jaskrowych w badanych grupach. W analizowanych w publikacji 4. grupach wszyscy chorzy mieli SBP na niższym poziomie niż w badaniu Rotterdam i Egna-Neumarkt, a do progresji zmian jaskrowych dochodziło niezależnie od wysokości SBP [26, 27]. Nowością jest także to, że nie potwierdzono wyników Early Manifest Glaucoma Trial, w którym za czynnik predysponujący do rozwoju progresywnej postaci POAG uznano niższy wyjściowy poziom SBP [40].

W obecnej publikacji zwrócono uwagę na bardzo ważną rolę DBP w progresji zmian jaskrowych. Wyniki Thessaloniki Eye Study wskazują, że obniżenie DBP < 90 mmHg w trakcie leczenia NT skutkuje zmianami w obrębie tarczy nerwu wzrokowego, nawet u chorych bez rozpoznanej jaskry [46]. W omawianej pracy obie grupy wyjściowo, jak i po 6-miesięcznym okresie miały ciśnienia DBP niższe niż 90 mmHg. Nie pozwala to więc uznać tej granicy za rokowniczą, ponieważ w zasadzie we wszystkich badaniach dotyczących związku POAG i NT w grupie leczonych DBP znajduje się poniżej tego progu [3, 53]. Należy raczej zgodzić się z obserwacjami Hayreh i wsp., którzy zwrócili uwagę na istotnie niższe wartości DBPn i większe wartości jego procentowego spadku nocnego, które skutkowały nasiloną progresją zmian jaskrowych [80]. W publikacji 4. taki związek opisano w grupie zażywającej leki hipotensyjne wieczorem, w której nastąpił istotny spadek zarówno średniego ciśnienia rozkurczowego w nocy, jak i minimalnego ciśnienia rozkurczowego. Dla całości zrozumienia zależności, które mają wpływ na postęp POAG u chorych z NT, ważne było wykazanie, że wartości średnie i minimalne DBP korelowały istotnie z parametrami przepływu w tętnicy OA i CRA. Trudno jest uznać, że któryś z ocenianych parametrów ma większe znaczenie od innego. Pionierska wydaje się obserwacja, że nocne DBP jest jednym z ważniejszych czynników. Parametr ten był wyjściowo istotnie wyższy w grupie zażywającej leki hipotensyjne wieczorem, czyli tej, która w 6-miesięcznej obserwacji miała pogorszenie widzenia. Należy jednak przyjąć, że nie wyjściowa wartość jest decydująca, a znamienne niższa wartość DBP po półrocznym leczeniu jaką obserwowano w tej grupie. Wykazana ujemna istotna korelacja między DBPn i DBPmin a VFD jest niejako tylko dowodem podkreślającym wartość tego parametru. Powyższe zależności skłaniają do zwrócenia większej uwagi na rolę niskiego nocnego DBP w postępie zmian jaskrowych.

Istotne znaczenie dla postępu zmian jaskrowych, poza parametrami związanymi z DBP, może mieć także NBPF. W badaniach przeprowadzonych przez Graham i wsp. zaobserwowano większą progresję jaskry w grupie *dippers* w porównaniu do *non-dippers* [35, 57]. Wyniki omawianej publikacji jednoznacznie wskazują, że leczenie prowadzące do przejścia większości pacjentów z grupy *non-dippers* do grupy *dippers* wiąże się z istotnym pogorszeniem VFD, co należy uznać za fakt przemawiający za tezę Grahama [35, 57]. Prowadzi więc to do pośrednich wniosków, że u chorych z NT i POAG sama wielkość NBPF nie powinna stanowić kryterium pory dawkowania leków w terapii hipotensyjnej. Należy jednak pamiętać o fakcie silnej korelacji tego parametru

ze spadkiem pola widzenia, co powinno być uwzględniane rokowniczo w tej szczególnej grupie pacjentów.

Zarówno omawiana obecnie publikacja 4., jak i 3 poprzednie zwracały uwagę na mechanizm leżący u podstaw związku pomiędzy ocenianymi parametrami hemodynamicznymi a progresją zmian jaskrowych. Przeprowadzone badania wskazują, że nie jest on bezpośrednio związany z wpływem na ciśnienie wewnątrzgałkowe, ponieważ zarówno w tej, jak i we wcześniejszych publikacjach wykazano, że poziom IOP w grupach *dippers* i *non-dippers* nie różnił się statystycznie [53]. Obecnie uznanym czynnikiem ryzyka wystąpienia POAG jest niskie oczne ciśnienie perfuzji [19, 36]. Dlatego analizowano również ten parametr w obu grupach. Nie wykazano istotnych różnic w OPPd wyjściowo i po 6 miesiącach leczenia, zarówno w grupie leczonej rano jak i wieczorem, co wydaje się przemawiać za znacznie mniejszą wartością tego parametru dla postępu jaskry. Jak wynika z obecnych badań zdecydowanie istotniejsza prognostycznie okazuje się wartość DPPn, której obniżenie w okresie 6-miesięcznym w grupie pobierającej leki wieczorem mogło mieć kluczowe znaczenie. Jednocześnie wyjaśnia to rolę wysokości DBPn w progresji zmian jaskrowych. Zwraca także uwagę, że DPPn istotnie dodatnio koreluje z EDV i PSV we wszystkich badanych tętnicach. Na podkreślenie zasługuje fakt, że wyniki opublikowane w 4. pracy są odmienne od uzyskanych w badaniu Early Manifest Glaucoma Trial, w których za czynnik prognostyczny uznano SPP, z zastrzeżeniem braku w tym badaniu analizy chorych poddanych terapii hipotensyjnej [40].

Po przeprowadzeniu badań własnych i z analizy publikacji innych autorów wynika, że systemowe ciśnienie krwi, oczne ciśnienie perfuzji oraz parametry przepływu krwi w naczyniach gałki ocznej i oczodołu ulegają zmianom w ciągu dnia [35, 57]. To co pozostaje wciąż w zakresie sugestii i ewentualnego zainteresowania badaczy to wyjaśnienie, czy fluktuacje ciśnienia perfuzji mogą mieć większe znaczenie niż bezwzględne zmiany jego wartości [90, 91]. W publikacji 4. wykazano, że pacjenci z jaskrą, u których stwierdzano wyższą dobową amplitudę ocznego ciśnienia perfuzji, mieli większe spadki nocne ciśnienia tętniczego i uzyskiwali gorsze wyniki w perymetrii. Opublikowane obecnie dane są także zbieżne z obserwacjami Choi i wsp, które wskazywały, że zarówno grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki, jak i wyniki pola widzenia były gorsze u pacjentów, u których odnotowano wyższe wahania ocznego ciśnienia perfuzji [92].

## Publikacja 5.

*Wpływ pory dawkowania ramiprilu w terapii hipotensyjnej a ryzyko postępu zmian degeneracyjnych nerwu wzrokowego u chorych z jaskrą pierwotną otwartego oka*

W publikacji 5. oceniono kliniczne znaczenie zmiany pory dawkowania ramiprilu u chorych z NT i współistniejącą POAG. Należy podkreślić, że badanie to miało charakter prospektywny. Wielokrotnie wskazywano na fakt, że brak spadku ciśnienia w godzinach nocnych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wiąże się z nasileniem powikłań narządowych. W związku z tym przyjmuje się, że leczenie hipotensyjne powinno korzystnie wpływać na dobowy profil ciśnienia, czyli utrzymywać nocny spadek ciśnienia w przedziale 10–20% [88]. Nadmierny efekt hipotensyjny leków stosowanych w terapii NT może prowadzić do wtórnego obniżenia perfuzji w naczyniach gałki ocznej i oczodołu, przewlekłego niedokrwienia nerwu wzrokowego i rozwoju neuropatii tego nerwu.

Klasyczne podejście do chorych z NT, u których występuje niekorzystne zjawisko porannego wzrostu ciśnienia zaleca podawanie leków hipotensyjnych wieczorem, co powoduje obniżenie ciśnienia także w godzinach nocnych. To może teoretycznie powodować sytuację, że przepływ w tętnicach gałki ocznej związany z czasowym spadkiem ciśnienia tętniczego w trakcie snu będzie poniżej wartości pozwalającej na skuteczną autoregulację krążenia wewnątrzgałkowego nawet w przypadku wartości średniego ciśnienia w godzinach nocnych, uznanych za prawidłowe [8, 19]. Ramipril należy do tych leków, który może być stosowany zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z innymi lekami. Co ważne dla badania, ramipril można podawać zarówno rano jak i wieczorem, dlatego między innymi wydawał się być odpowiedni do zastosowania w chronoterapii hipotensyjnej. Do tej pory w grupie chorych z POAG i NT nie analizowano wpływu pory podawania ramiprilu na przepływ krwi w obrębie tętnic gałki ocznej oraz związanego z tym postępu zmian patologicznych w nerwie wzrokowym.

Według obecnej wiedzy i wcześniejszych badań można przyjąć, że przy prawidłowej kontroli IOP największe znaczenie dla zmian hemodynamicznych w obrębie gałki ocznej mają parametry systemowe, takie jak wysokość ciśnień skurczowych i rozkurczonych, ich wartości minimalne i nocne oraz nocny spadek ciśnienia tętniczego.

Publikacja 5. miała na celu określenie wpływu pory podawania ramiprilu na przepływ krwi w obrębie tętnic gałki ocznej i oczodołu oraz postęp zmian degeneracyjnych w obrębie nerwu wzrokowego w grupie chorych z NT i POAG w prospektywnej 6-miesięcznej obserwacji.

Do tej pory opublikowano niewiele prac oceniających zmiany parametrów przepływu w tętnicy ocznej, środkowej siatkówki i naczyniach rzęskowych tylnych krótkich po włączeniu leczenia hipotensyjnego. W tej pracy wykazano istotną ujemną korelację pomiędzy minimalnym ciśnieniem rozkurczowym a wielkością ubytku pola widzenia.

Podobnie jak w poprzednich pracach również i w obecnej zwrócono uwagę na rolę jaką może odgrywać DBP zarówno nocne jak i minimalne w progresji zmian degeneracyjnych obserwowanych w nerwie wzrokowym. DBP min w sposób istotny korelowało ujemnie z ubytkiem w polu widzenia w całej badanej grupie, co być może należy uznać za nowy, do tej pory nieopisany w piśmiennictwie światowym parametr prognostyczny dotyczący postępu jaskry u chorych z NT.

Bardzo ważny jest fakt, że wśród przyczyn niekorzystnego wpływu NT na postęp POAG wymienia się nadmierne wahania ciśnienia w ciągu doby, a także potencjalny wpływ prowadzonej terapii hipotensyjnej. W badanej populacji po 6 miesiącach leczenia z dawkowaniem leku wieczorem obserwowano istotnie niższe wartości grubości warstwy włókien nerwowych oraz znacznie większe ubytki w polu widzenia w odniesieniu do grupy przyjmującej leki tylko rano. Patomechanizm tłumaczący to zjawisko polega na obniżeniu perfuzji w naczyniach gałki ocznej i oczodołu spowodowanego lekami hipotensyjnymi, a w konsekwencji przewlekłego niedokrwienia nerwu wzrokowego i rozwoju neuropatii tego nerwu [11, 21, 54, 70].

W tej pracy wykazano istotnie gorsze wyniki parametrów oceniających nerw wzrokowy w grupie chorych przyjmujących leki hipotensyjne wieczorem. Ma to swoje implikacje kliniczne, ponieważ istnieją dowody, że czynnikiem ryzyka rozwoju zmian jaskrowych znacznie istotniejszym niż NT jest niedociśnienie [68]. Obecnie zwrócono uwagę na do tej pory nieopisaną zależność polegającą na tym, że nasilenie zmian w przebiegu POAG jest większe jeśli średnie ciśnienie nocne jest niższe, a nocny spadek ciśnienia jest większy. Kolejnym ważnym i pionierskim spostrzeżeniem w grupie chorych z NT i POAG jest fakt istnienia istotnej dodatniej korelacji między NBPF i VFD. W tym kontekście informacją praktyczną jest to, że cel terapeutyczny, jakim jest przejście z grupy *non-dippers* (NBPF do 10%) do grupy *dippers* NBPF (10–20%), korzystny w przypadku zapobiegania zmianom narządowym w NT, odnosi przeciwny skutek w przypadku nerwu wzrokowego w badanej grupie chorych.

Odnosząc obecną analizę do poprzednich badań można przyjąć, że wyodrębnienie spośród wszystkich chorych z POAG i NT podgrupy leczonej monoterapią ramiprilem, różniącej się jedynie porą dawkowania leku, z punktu widzenia wpływu chronoterapii wydaje się zasadne. Wyniki opublikowane w 5. pracy są zbieżne z danymi, które otrzymano w pracach 1–4, obejmujących pacjentów z POAG i NT leczonych kilkoma lekami hipotensyjnymi [1, 53]. Sugeruje to, że terapia NT u chorych z POAG z użyciem kilku leków ma podobny wpływ na hemodynamikę naczyń gałki ocznej i oczodołu jak monoterapia. Po raz pierwszy opublikowano praktyczną uwagę dotyczącą leczenia, która pozwala założyć, że kluczowym dla nasilenia zmian degeneracyjnych w obrębie nerwu wzrokowego jest efekt działania leków w postaci nocnego spadku ciśnienia, zależny od pory dawkowania leku.



W publikacji 5. wykazano różnice w zakresie przepływu skurczowego, rozkurczowego i oporu naczyniowego w tętnicy ocznej i środkowej siatkówki pomiędzy grupą przyjmującą leki rano a wieczorem, na niekorzyść drugiej z tych grup. Przepływ w tych tętnicach odpowiada między innymi za unaczynienie tarczy nerwu wzrokowego i w przypadku, gdy jest znacznie zmniejszony, zwłaszcza w fazie rozkurczu, może prowadzić do niedokrwienia nerwu wzrokowego i jego zmian degeneracyjnych, co obserwowano u pacjentów w grupie chorych przyjmujących leki wieczorem. Jest to zgodne z modelem patofizjologicznym opisanym wcześniej przez innych autorów, którzy wykazali, że hipotonia nocna może powodować niedokrwienie nerwu wzrokowego [86]. Potwierdzono dodatnią korelację między przepływem krwi przez naczynia zaopatrzące nerw wzrokowy a ciśnieniem tętniczym, wnioskując jednocześnie, że leczenie hipotensyjne może prowadzić do pogorszenia przepływu krwi przez nerw wzrokowy, z zastrzeżeniem, że autorzy tej pracy jednak nie analizowali pory podawania leków [56]. Na podstawie wyników opublikowanych w pracy 5. można stwierdzić, że dodatkowym czynnikiem niekorzystnym hemodynamicznie w grupie chorych z NT i POAG jest wieczorna pora przyjmowania leków hipotensyjnych. Wykazano po raz pierwszy dwie ważne z punktu widzenia klinicznego zależności dotyczące wielkości ubytku pola widzenia u chorych z NT i POAG. Po pierwsze VFD silnie dodatnio koreluje z nocnym spadkiem ciśnienia i ujemnie z DBP min. Po drugie, chorzy zażywający leki przed snem mają mniejszy przepływ skurczowy i rozkurczowy w tętnicy ocznej w stosunku do tych, którzy przyjmowali je rano, a niższe ciśnienie nocne wiązało się z pogorszeniem pola widzenia. Dodatkowo udało się również potwierdzić postrzeżenia innych autorów, że w grupie chorych przyjmujących leki hipotensyjne wieczorem obserwuje się niski rozkurczowy przepływ krwi oraz wyższy współczynnik oporu w tętnicy ocznej, co skutkowało zwiększeniem o 70% ubytku w polu widzenia [92].

## 5. Podsumowanie

Powyżej przedstawione badania mogą być początkiem dyskusji w dwóch aspektach, po pierwsze nad znaczeniem chronoterapii w tak szczególnej grupie chorych, jak pacjenci z NT i POAG i po drugie panelu badań diagnostycznych służących ustalaniu i monitorowaniu tego leczenia.

Do tej pory za jedyny rozpoznawany czynnik ryzyka szybkiej progresji zmian jaskrowych, pomimo odpowiedniej kontroli ciśnienia wewnątrzgałkowego, uznano nocną hipotonię [70]. W publikacjach 1–5 zwrócono uwagę na szczególną rolę DBPn i względny spadek jego wartości w porównaniu z porą dzienną. Na złożoność procesów wpływających na postęp POAG i jego związek ze zmianami ciśnienia wskazuje również fakt większej progresji tych zmian w grupie przyjmującej leki hipotensyjne wieczorem, w której po 6-miesięcznym okresie obserwacji NBPF z punktu widzenia ryzyka sercowo-naczyniowego był optymalny.

Pośrednią przyczyną szybkiego postępu jaskry mogą być potwierdzone w obecnych badaniach wysokie wartości wskaźników oporu i zmniejszony przepływ w fazie skurczu i rozkurczu w ocenianych naczyniach. Występuje bezpośrednia zależność pomiędzy parametrami przepływu krwi w obrębie siatkówki a zmianami w zakresie tarczy nerwu wzrokowego. W badanych grupach chorych znamienne różnice w perfuzji naczyń w największym stopniu zależne były od ciśnień minimalnych oraz MAP i DBP nocnego. Cały cykl publikacji zwrócił uwagę, że przepływy skurczowy, jak i rozkurczowy w tętnicy ocznej i tętnicy środkowej siatkówki są istotnie mniejsze w grupie chorych przyjmujących leki wieczorem. Przepływ w tych tętnicach odpowiada między innymi za unaczynienie tarczy nerwu wzrokowego. Zmniejszony przepływ krwi w tych naczyniach, a zwłaszcza o 40% mniejszy przepływ rozkurczowy w tętnicy ocznej i środkowej siatkówki w grupie chorych przyjmujących leki wieczorem może prowadzić do niedokrwienia nerwu i jego zmian degeneracyjnych. Niekorzystny wpływ niskiego ciśnienia w nocy na progresję jaskry potwierdzają wykazane w całym cyklu istotne zależności pomiędzy wielkością spadku ciśnienia rozkurczowego w nocy a przepływem krwi przez tętnicę oczną i środkową siatkówki. W przeprowadzonych badaniach zwrócono również uwagę na istotne zależności pomiędzy perfuzją w zakresie tętnicy ocznej i środkowej siatkówki a grubością warstwy włókien nerwowych, wielkością ubytku pola widzenia oraz nocnym ciśnieniem rozkurczowym perfuzji. Ważny jest fakt wykazania istotnej ujemnej korelacji pomiędzy minimalnym ciśnieniem rozkurczowym w nocy a wielkością ubytku pola widzenia. Potwierdzono jednoznacznie po raz pierwszy w piśmiennictwie światowym zależność pomiędzy wielkością spadku ciśnienia tętniczego w nocy a zmniejszeniem grubości warstwy włókien nerwowych. Powyżej

opisane zależności sugerują wpływ spadku ciśnienia tętniczego, szczególnie rozkurczowego, w nocy wywołanego lekami hipotensyjnymi na progresję jaskry. Praktyczną uwagą jest wykazanie możliwości progresji jaskry u osób z NT, u których terapia hipotensyjna znormalizowała wartości ciśnienia i u których wartości ciśnienia w ciągu nocy znacznie obniżają się, a czynnikiem mającym wpływ na te zmiany jest wieczorna pora przyjmowania leków hipotensyjnych. Wyniki powyższych prac są dowodem dla tezy, że leczenie hipotensyjne jest bezpieczniejsze u pacjentów z jaskrą, gdy nie zaleca się stosowania leków na noc, szczególnie jeśli ich mechanizm opiera się na obwodowej wazodilatacji. U chorych z NT i POAG równie ważne jak kontrola IOP jest monitorowanie ciśnienia krwi, nie tylko w gabinecie lekarskim i w pomiarach domowych, ale również okresowo w badaniu ABPM, ze szczególnym uwzględnieniem NBPF oraz DBPn.

## 6. Wnioski

Na podstawie cyklu publikacji dotyczącej grupy chorych z nadciśnieniem tętniczym i jaskrą pierwotną otwartego kąta można sformułować następujące wnioski:

1. W grupie pacjentów z jaskrą pierwotną otwartego kąta i nadciśnieniem tętniczym istnieje konieczność wykonania badania ABPM i określenia wielkości NBPF, ponieważ przy dobrej kontroli ciśnienia krwi wielkość spadku nocnego powyżej 15% może prowadzić do większych ubytków w polu widzenia oraz nasilenia zmian degeneracyjnych włókien nerwu wzrokowego. Wysokość spadku nocnego może być uznana za czynnik ryzyka postępu jaskry w tej populacji chorych.
2. Czynniki ryzyka progresji jaskry pierwotnej otwartego kąta związanymi z ciśnieniem tętniczym krwi są także: niskie nocne ciśnienie perfuzji, ciśnienie rozkurczowe minimalne poniżej 45 mmHg oraz spadek prędkości przepływu krwi w naczyniach ocznych.
3. U pacjentów z jaskrą pierwotną otwartego kąta i nadciśnieniem tętniczym należy rozważyć zmianę celów terapeutycznych w leczeniu nadciśnienia tętniczego, a w szczególności unikać nadmiernego obniżania ciśnienia w nocy.
4. Zasady leczenia hipotensyjnego powinny w tej grupie chorych uwzględniać zarówno ryzyko sercowo-naczyniowe, jak i ryzyko postępu jaskry. Największą ostrożność należy zachować zwłaszcza u pacjentów, u których ze względu na zaburzony dobowy profil ciśnienia typu *non-dipper*, zgodnie z zasadami chronoterapii, istnieją wskazania do wieczornego podawania leków hipotensyjnych.
5. Wieczorna pora dawkowania leku hipotensyjnego z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny–ramiprilu może odpowiadać za pogorszenie parametrów hemodynamicznych w tętnicy ocznej, środkowej siatkówki i naczyniach rzęskowych tylnych krótkich, którego konsekwencją było nasilenie zmian degeneracyjnych nerwu wzrokowego oraz większy ubytek w polu widzenia obserwowany w tej grupie chorych.

## 7. Piśmiennictwo

- [1] Krasińska B., Karolczak-Kulesza M., Tykarski A. i wsp.: Wpływ dobowego rytmu ciśnienia tętniczego na zaawansowanie jaskry pierwotnej otwartego kąta u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym leczonym. *Nadciśnienie Tętnicze*, 2010; 2: 128–141.
- [2] Steigerwalt R.D., Belcaro G.V., Laurra G. *et al.*: Ocular and orbital blood flow in patients with essential hypertension treated with trandolapril. *Retina*, 1998; 18: 539–545.
- [3] Waliszek-Iwanicka A., Waliszek M., Banach M.: Assessment of blood flow in posterior ciliary arteries and correlation with intraocular and arterial blood pressure in patients with open angle glaucoma. *Med. Sci. Monit.*, 2010; 16(10): CR501–509.
- [4] Fechtner R.D., Weinreb R.N.: Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv. Ophthalmol.*, 1994; 39: 23–42.
- [5] Cioffi G.A.: Three common assumptions about ocular blood flow and glaucoma. *Surv. Ophthalmol.*, 2001; 45(3): 325–31.
- [6] Emre M., Sorgul K.: Ocular blood flow alteration in glaucoma is related to systemic vascular dysregulation. *Br. J. Ophthalmol.*, 2004; 88: 662–666.
- [7] Plange N., Kaup M., Daneljan L. *et al.*: 24-h blood pressure monitoring in normal tension glaucoma: night-time blood pressure variability. *Journal of Human Hypertension*, 2006; 20: 137–142.
- [8] Choi J., Joeng J., Cho H. *et al.*: Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: a risk factor for normal tension glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2006; 47: 831–836.
- [9] Sehi M., Flanagan J.G., Zeng L. *et al.*: Relative change in diurnal mean ocular perfusion pressure : a risk factor for diagnosis of primary open angle glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2005; 46: 561–567.
- [10] Drance S.M., Sweeney V.P., Morgan R.W. *et al.*: Studies of factors involved in the production of low tension glaucoma. *Arch. Ophthalmol.*, 1973; 89: 457–465.
- [11] Harris A., Evans D., Martin B. *et al.*: Nocturnal blood pressure reduction: effect on retrobulbar hemodynamics in glaucoma. *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2002; 240: 372–378.
- [12] Harris A., Spaeth G., Wilson R. *et al.*: Nocturnal ophthalmic arterial hemodynamics in primary open angle glaucoma. *J. Glaucoma*, 1997; 6: 170–174.
- [13] Zeitz O., Matthiessen E., Reuss J. *et al.*: Effect of glaucoma drugs on ocular hemodynamics in normal tension glaucoma: a randomized trial comparing bimatoprost and latanoprost with dorzolamide [ISRCTN I 8873428]. *BMC Ophthalmol.* 2005; 5: 6.

- [14] Gerkowicz M., Kosior-Jarecka E., Kalisz O.: The role of intraocular blood flow in the course of glaucoma – proper selection of a therapy. *Magazyn Lekarza Okulisty*, 2008; 1; 63–73.
- [15] Mancina G., De Backer G., Dominiczak A. *et al.*: Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension/European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial.
- [16] Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2011 rok. *Nadciśnienie Tętnicze*, 2011; 15: 55–82.
- [17] Kański J.: Okulistyka kliniczna. Górnicki Wydawnictwo Medyczne. Wrocław 2005, wyd. 2.
- [18] Kitazawa Y., Horie T., Aoki S. *et al.*: Untreated ocular hypertension: a long term prospective study. *Arch. Ophthalmol.*, 1977; 95: 1180–1184.
- [19] Martinez-Bello C., Chauhan B.C., Nicolela M.T.: Intraocular pressure and progression of glaucomatous visual field loss. *Am. J. Opth.*, 2000; 129: 302–308.
- [20] Coca A.: Circadian rhythm and blood pressure control: physiological and pathophysiological factors. *J. Hypertens.*, 1994; 12(Suppl 5): 13–21.
- [21] Hennis A, Wu S.Y., Nemesure B. *et al.*: Barbados Eye Studies Group. Hypertension, diabetes and longitudinal changes in intraocular pressure. *Ophthalmology*, 2003; 110: 908–14.
- [22] Wu S.Y., Nemesure H., Hennis A.: Barbados Eye Studies Group. Nine-year changes in intraocular pressure: the Barbados Eye Studies. *Arch. Ophthalmol.*, 2006; 124: 1631–1636.
- [23] Nomura H., Shimokata H., Ando E. *et al.*: Age-related changes in intraocular pressure in a large Japanese population: a cross sectional and longitudinal study. *Ophthalmology*, 1999; 106: 2016–2022.
- [24] Nakano T., Tatemichi M., Miura Y. *et al.*: Long term physiologic changes of intraocular pressure: a 10-year longitudinal analysis in young and middle aged Japanese's men. *Ophthalmology*, 2005; 112: 609–616.
- [25] McLead S.D., West S.K., Quigley H.A. *et al.*: A longitudinal study of the relationship between intraocular and blood pressure. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1990; 30: 2361–2366.
- [26] Dielemans I., Vingerling J.R., Algra D.: Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure and systemic blood pressure in the general elderly population. The Rotterdam Study. *Ophthalmology*, 1995; 102: 54–60.
- [27] Bonnomi L., Marchini G., Marraffa M. *et al.*: Vascular risk factors for primary open glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology*, 2000; 107: 1287–1293.

- [28] Klein B.E., Klein R., Knudtson M.D.: Intraocular pressure and systemic blood pressure: longitudinal perspective: the Beaver Dam Eye Study. *Br. J. Ophthalmol.*, 2005; 89: 284–287.
- [29] Hulsman C.A., Vingerling J.R., Hofman A. *et al.*: Blood pressure arterial stiffness and open-angle glaucoma: the Rotterdam Study. *Arch. Ophthalmol.*, 2007; 125: 805–812.
- [30] Bulpitt C.J., Hodes C., Everitt M.G.: Intraocular pressure and systemic blood pressure in the elderly. *Br. J. Ophthalmol.*, 1975; 59 (12): 717–720.
- [31] Flammer J., Orgul S., Costa V.P. *et al.*: The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog. Retin. Eye. Res.*, 2002; 21: 359–393.
- [32] Piltz-Seymour J.R., Grunwald J.E., Hariprasad S.M., Dupont J.: Optic nerve blood flow is diminished in eyes of primary open-angle glaucoma suspects. *Am. J. Ophthalmol.*, 2001; 132: 63–69.
- [33] Jonas J.B., Nguyen X.N., Naumann G.O.: Parapapillary retinal vessel diameter in normal and glaucoma eyes. I. Morphometric data. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.*, 1989; 30: 1599–1603.
- [34] Wong T.Y., Mitchell P.: The eye in hypertension. *Lancet*, 2007; 369 (9559): 425–435.
- [35] Graham S.L., Drance S.M., Wijsman K. *et al.*: Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma. The nocturnal dip. *Ophthalmol*, 1995; 102: 61–69.
- [36] Tielsch J.M., Katz J., Sommer A. *et al.*: Hypertension, perfusion pressure and primary open glaucoma. A population based assessment. *Arch. Ophthalmol.*, 1995; 113: 216–221.
- [37] Leighton D.A., Phillips C.I.: Systemic blood pressure in open-angle glaucoma, low tension glaucoma and the normal eye. *Br. J. Ophthalmol.*, 1972; 56: 447–453.
- [38] Mitchell P., Lee A.J., Rochtchina E. *et al.*: Open-angle glaucoma and systemic hypertension: the Blue Mountains Eyes Study. *J. Glaucoma.*, 2004; 13: 319–326.
- [39] Leske M.C., Wu S.Y., Nemesure B. *et al.*: Incident open-angle glaucoma and blood pressure. *Arch. Ophthalmol.*, 2002; 120: 954–959.
- [40] Leske M.C., Heijl A., Hyman L. *et al.*: Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmol.*, 2007; 114: 1965–1972.
- [41] Khandekar R., Jaffer M.A., Al Raisi A. *et al.*: Oman Eye Study 2005: prevalence and determinants of glaucoma. *East Mediterr. Health J.*, 2008; 14: 1349–1359.
- [42] Deokule S., Weinreb R.: Relationship among systemic blood pressure, intraocular pressure and open-angle glaucoma. *Can. J. Ophthalmol.*, 2008; 43(3): 302–307.
- [43] Harris A., Moss A., Rusia D. *et al.*: Aktualne poglądy na jaskrę. Naczyniowe czynniki ryzyka. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2010.
- [44] Harris A., Jonescu-Cuypers C., Martin B. *et al.*: Simultaneous management of blood flow and IOP in glaucoma. *Acta. Ophthalmol. Scan.*, 2001; 79: 336–341.

- [45] Leske M.C., Connel A.M., Wu S.Y. *et al.*: Incidence of open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. 2001; 119: 89–95.
- [46] Topouzis F., Coleman A.L., Harris A. *et al.*: Association of blood pressure status with the optic disc structure in non glaucoma subjects: The Thessaloniki eye study. *Am. J. Ophthalmol.*, 2006; 142: 60–66.
- [47] Krasińska B., Banach M., Karolczak-Kulesza M. i wsp.: Observations on degenerative changes within the optic nerve in patients with primary open glaucoma and arterial hypertension: 6-month follow-up. *J. Clin. Hypertens.*, 2012; 14(10): 701–710.
- [48] Galassi F., Sodi A., Ucci F. *et al.*: Ocular hemodynamics and glaucoma prognosis: a color Doppler imaging study. *Arch. Ophthalmol.*, 2003; 121: 1711–1715.
- [49] Hayreh S.S.: Blood flow in optic nerve head factors that may influence it. *Prog. Retin. Eye. Res.*, 2001; 20: 595–624.
- [50] Smolensky M.H.: Chronobiology and chronotherapeutics applications to cardiovascular medicine. *Am. J. Hypertens.*, 1996; 9: 11–21.
- [51] Gherghel D., Orgul S., Gugleta K., Flammer J.: Retrobulbar blood flow in glaucoma patients with nocturnal over-dipping in systemic blood pressure. *Am. J. Ophthalmol.*, 2001; 132: 641–647.
- [52] Duijm H.F., Vandenberg T.J., Greve E.L.: Choroidal hemodynamics in glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.*, 1997; 81: 735–742.
- [53] Krasińska B., Karolczak-Kulesza M., Krasiński Z. i wsp.: A marked fall in nocturnal blood pressure is associated with the stage of primary open-angle glaucoma in patients with arterial hypertension. *Blood Press.*, 2011 Jun; 20(3): 171–81.
- [54] Logan J.F., Rankin S.J., Jackson A.J.: Retinal blood flow measurements rim damage in glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.*, 2004; 88: 1049–1054.
- [55] Plange N.: Papillare Fullungsdefekte in Fluoreszein Angiographien bei Glaukom-Eine retrospektive klinische Studie. *Klinische Monatsblätter fuer Augenheilkunde* 2001; 218: 214–221.
- [56] Grunwald J.E., Piltz J., Hariprasad S.M. *et al.*: Optic nerve blood flow in glaucoma: effect of systemic hypertension. *Am. J. Ophthalmol.*, 1999; 127: 516–522.
- [57] Graham S.I., Drance S.M.: Nocturnal hypotension: role in glaucoma progression. *Surv. Ophthalmol.*, 1999; 43: 10–16.
- [58] Muskens R.P., de Voogd S., Wolf R.C. *et al.*: Systemic antihypertensive medication and incident open angle glaucoma. *Ophthalmology*, 2007; 114: 2221–2226.
- [59] Meyer J.H., Brandi-Dohrn J., Funk J.: Twenty four hour blood pressure monitoring in normal tension glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.*, 1996; 80: 864–867.
- [60] Hoste A.M.: In vitro studies of the effects of beta-adrenergic drugs on retinal and posteriors ciliary microarteries. *Surv. Ophthalmol.*, 1999; 43(supl.): 183–190.



- [61] Mattula B., Streit G., Pieh S. *et al.*: Effect of losartan on cerebral and ocular circulation in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1997; 44: 369–375.
- [62] Clinical management of primary hypertension in adults. This updates and replaces NICE clinical guideline 34. NICE clinical guideline 127. Developed by the Newcastle Guideline Development and Research Unit and updated by the National Clinical Guideline Centre and the British Hypertension Society, August 2011.
- [63] Wilson R., Martone J.: Epidemiology of chronic open-angle glaucoma [w:] Ritch R., Shields M., Krupin T.: *The Glaucomas* 2<sup>nd</sup> ed. *St. Louis Mosby.*, 1996; 753–768.
- [64] Kass M.A., Heuer D.H., Higginbotham E.J.: The ocular hypertension study: A randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open glaucoma. *Arch. Ophthalmol.*, 2002; 120: 701–710.
- [65] Miglior S., Zeyen T., Pfeiffer N. *et al.*: Results of European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmol.*, 2005; 112: 366–375.
- [66] Hayreh S.S.: Role of nocturnal arterial hypotension in the development of ocular manifestations of systemic arterial hypertension. *Curr. Opin. Ophthalmol.*, 1999; 10: 474–482.
- [67] Bresson-Dumont H., Bechtoille A.: Arterial hypotension in glaucoma of normal or moderately high pressure. *J. Fr. Ophthalmol.*, 1995; 18: 128–34.
- [68] Tokunaga T., Kashiwagi K., Tsumura T. *et al.*: Association between nocturnal blood pressure reduction and progression of visual field defect in patients with primary open glaucoma or normal tension glaucoma. *JPN. J. Ophthalmol.*, 2004; 48: 380–385.
- [69] Leske M.C., Wu S.Y., Hennis A. *et al.*: Barbados Eye Study Group. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmol.*, 2008; 115: 85–93.
- [70] Kaiser H.J., Schoetzau A., Stumpfig D., Flammer J.: Blood flow velocities of the extraocular vessels in patients with high tension and normal tension primary open glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.*, 1997; 123: 320–327.
- [71] Matthiessen E.T., Zeitz O., Richard G., Klemm M.: Reproducibility of blood flow velocity measurements using color decoded Doppler imaging. *Eye*, 2004; 18: 400–405.
- [72] Ohkubo T., Hozawa A., Yamaguchi J. *et al.*: Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J. Hypertens.*, 2002; 20: 2183–2189.
- [73] Tykarski A., Kostka-Jeziorny K., Kawecka-Jaszcz K.: Chronotherapy of arterial hypertension. *Arterial Hypertension*, 2006; 10: 235–250.
- [74] Hayreh S.S., Podhajsky P., Zimmerman M.B.: Role of nocturnal arterial hypotension in optic nerve head ischemic disorders. *Ophthalmologica*, 1999; 213: 76–96.

- [75] Mitchell P., Smith W., Attebo K., Wang J.J.: Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*, 1995; 102: 1450–1460.
- [76] Cesarone M.R., De Sanctis M.T., Laurora G.: Effects of trandolapril on 24-hour ambulatory blood pressure in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1994; 23(Suppl 4): 65–72.
- [77] Bayer A.U., Keller O.N., Ferrari F. i wsp.: Association of glaucoma with neurodegenerative diseases with apoptotic cell death: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Am. J. Ophthalmol.*: 2002; 133: 135–137.
- [78] Gasser P.: Why study vascular factor in glaucoma? *Internat. Ophthalmol.*, 1999; 22: 221–225.
- [79] Pache M., Flammer J.: A sick eye in a sick body? Systemic findings in patients with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*, 1984; 91: 1690–1694.
- [80] Hayreh S.S., Zimmerman M.B., Podhajsky P., Aylward W.L.: Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am. J. Ophthalmol.*, 1994; 117: 603–624.
- [81] Bechettille A., Bresson-Dumont H.: Diurnal and nocturnal blood pressure drops in patients with focal ischemic glaucoma. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1994; 232: 675–679.
- [82] Wilson M.R., Hertzmark E., Walker A.M. *et al.*: A case control study of risk factors in open angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.*, 1987; 105: 1066–1071.
- [83] Galassi F., Nuzzaci G., Sodi A. *et al.*: Color Doppler imaging in evaluation of nerve blood supply in normal and glaucomatous subjects. *Int. Ophthalmol.*, 1992; 16: 237–276.
- [84] Yamazaki Y., Hayamizu F.: Analysis of ophthalmic arterial flow by color Doppler imaging in glaucomatous eyes (in Japanese). *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 1994; 98: 1115–1120.
- [85] Nicolea M.T., Walman B.E., Buckley A.R., Drance S.M.: Ocular hypertension and primary open-angle glaucoma: a comparative study of their retrobulbar blood flow velocity. *J. Glaucoma*, 1996; 5: 308–310.
- [86] Hayreh S.S.: Progress in the understanding of the vascular etiology of glaucoma. *Curr. Opin. Ophthalmol.*, 1994; 5 II: 26–35.
- [87] O'Brien E., Murphy J., Tyndall A. *et al.*: Twenty four hour ambulatory blood pressure in men and woman aged 17 to 80 years: the allied Irish Bank Study. *J. Hypertens.*, 1991; 9: 355–360.
- [88] Liu J.H., Zhang X., Kripke D.E. *et al.*: Twenty four hour intraocular pressure pattern associated with early glaucomatous changes. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2003; 44: 1586–1590.

- [89] Osusky R., Rohr P., Schotzau A. *et al.*: Nocturnal dip in the optic nerve head perfusion. *Jpn. J. Ophthalmol.*, 2000; 44: 128–131.
- [90] Asrani S., Zeimer R., Wilensky J. *et al.*: Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J. Glaucoma*, 2000; 9: 134–142.
- [91] Nori-Mahdavi K., Hoffman D., Coleman A.L. *et al.*: Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the advanced glaucoma Intervention Study. *Ophthalmol.*, 2004; 111: 1627–1635.
- [92] Choi J., Kim K.H., Jeong J. *et al.*: Circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure is a consistent risk factor for normal tension glaucoma. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2007; 48: 104–111.

