

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

The relationship between the time of ramipril administration in hypotensive treatment and the risk of progress of degenerative changes within the optic nerve in patients with primary open glaucoma

Summary

Background An ageing of population and the development of new diagnostic methods result in many patients being diagnosed with several diseases at the same time. A positive effect of treatment of one of these co-morbidities is not always associated with an equally beneficial effect of treatment for another. The aim of this study was to determine the effect of the time of ramipril administration on the progress of degenerative changes within the optic nerve in patients with arterial hypertension (AH) and primary open angle glaucoma (POAG), in a prospective 6-month follow-up.

Material and methods During the first visit, after ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and its analysis, for these patients who had abnormal BP circadian profiles of the nondipper type and excessive pressure rises in the mornings (group B), we changed their treatment plans and recommended taking ramipril in the evenings. All patient examinations were conducted during two hospitalizations, at 6 monthly intervals. Every patient underwent a physical examination (including measuring the BP three times and ABPM), standard ophthalmological examination and Doppler ultrasound of the retrobulbar vessels.

Results In the group B, after 6 months there were a statistically lower mean perfusion pressure at night, greater visual field loss and significant decrease in the flow, in all of the examined arteries.

Conclusion Taking hypotensive drugs that are aimed at normalizing an abnormal non-dipper circadian BP pattern in the evenings may significantly reduce blood flow in the vessels of the eye, cause degenerative changes within the optic nerves and result in greater loss in the field of vision.

key words: hypertension, glaucoma, chronotherapy, ramipril, dippers, non-dippers, visual field defects
Arterial Hypertension 2012, vol. 16, no 2, pages 75–84.

Wstęp

Choroby oczu, takie jak jaskra pierwotna otwartego kąta (PAOG, *primary open angle glaucoma*), zwężenie bądź niedrożność naczyń siatkówki czy retinopatia cukrzycowa są powszechne i często współistnieją z nadciśnieniem tętniczym (AH, *arterial hypertension*) [1, 2]. Patogenezę uszkodzenia jaskrowego nerwu wzrokowego tłumaczy się na podstawie dwóch teorii: mechanicznej i naczyniowej [3]. Według pierwszej z nich głównym czynnikiem ryzyka neuropatii jaskrowej jest zbyt wysokie ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP, *intraocular pressure*), którego kontrola jest uznawana za podstawowy element le-

Adres do korespondencji: dr n. med. Beata Krasieńska
Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
ul. Długa 1/2, 60–848 Poznań
tel.: 61 854–91–59, faks: 61 854–90–86
e-mail: bkrasinska@poczta.onet.pl

 Copyright © 2012 Via Medica, ISSN 1428–5851

czenia jaskry. Hipoteza naczyniowa zakłada, że zmiany jaskrowe u tych chorych są spowodowane zmniejszeniem perfuzji ocznej i zaburzeniami autoregulacji naczyniowej w obrębie gałki ocznej i oczodołu. Potwierdzeniem tej teorii są zmiany, jakie można zaobserwować w obrębie nerwu wzrokowego u chorych z jaskrą, u których wartości IOP są prawidłowe lub nieznacznie podwyższone [4, 5]. Sugeruje się, że zaburzenia perfuzji w tętnicach gałki ocznej wynikające z wahań ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*) mogą stanowić istotny czynnik patogenetyczny uszkodzenia jaskrowego i niezależnie od IOP powodować uszkodzenie nerwu wzrokowego [6–9]. 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 [10–12]. W warunkach prawidłowych 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 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% [13].

Wyniki badań okulistycznych zwracają uwagę na to, że zarówno fizjologiczny spadek ciśnienia systemowego w trakcie snu, jak również nadmierny efekt hipotensyjny leków stosowanych w terapii AH, może prowadzić do wtórnego obniżenia perfuzji w naczyniach gałki ocznej i oczodołu, przewlekłego niedokrwienia nerwu wzrokowego i rozwoju neuropatii tego nerwu. Opublikowano dane sugerujące, że wzrost perfuzji ocznej w przebiegu POAG poprawia funkcję widzenia [14].

W leczeniu części pacjentów z AH dla zapobieżenia porannemu niekorzystnemu wzrostowi ciśnienia podaje się leki hipotensyjne wieczorem, co powoduje obniżenie ciśnienia także w godzinach nocnych. Teoretycznie więc możliwa jest sytuacja, w której wartości średniego ciśnienia w godzinach nocnych mieszczą się w granicach normy, a przepływ w tętnicach gałki ocznej spada poniżej wartości pozwalającej na skuteczną autoregulację [8, 9]. Do tej pory w grupie chorych z POAG i AH nie analizowano wpływu pory podawania ramiprilu na przepływ krwi w obrębie tętnic gałki ocznej oraz związanego z tym postępu zmian patologicznych w nerwie wzrokowym.

Przy prawidłowej kontroli IOP największe znaczenie dla zmian hemodynamicznych w obrębie gał-

ki ocznej mogą mieć parametry systemowe zależne od leków hipotensyjnych, takie jak wysokość ciśnień skurczowych i rozkurczonych, ich wartości minimalne i nocne oraz nocny spadek ciśnienia tętniczego (NBPF, *nocturnal blood pressure fall*).

Celem pracy było 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 AH i POAG w prospektywnej 6-miesięcznej obserwacji.

Materiał

W latach 2007–2010 przeprowadzono badania w grupie 48 pacjentów poradni okulistycznej z rozpoznaną jaskrą pierwotną otwartego kąta (wg klasyfikacji EGS [*European Glaucoma Society*]) i towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym leczonym za pomocą monoterapii ramiprilem, który wyjściowo w całej badanej grupie przyjmowany był tylko rano. Badana populacja obejmowała 25 kobiet i 23 mężczyzn w średnim wieku 53,19 roku \pm 16,83 roku.

Kryteria wykluczenia

Z badania wykluczono pacjentów z cukrzycą, chorobą niedokrwinną serca lub naczyń obwodowych, chorobami tarczycy, schorzeniami autoimmunologicznymi oraz z niewydolnością nerek, serca i chorych po udarze mózgu. Chorzy z innymi poza jaskrą chorobami oczu, po zabiegach laserowych i chirurgicznych nie byli kwalifikowani do badania.

Kryteria skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego w analizowanej grupie

Warunkiem bezwzględny zakwalifikowania pacjentów do badania była skuteczna kontrola ciśnienia tętniczego według zaleceń ESH/ESC 2007 [15]. Oznaczało to, że średnie wartości BP w badanej populacji chorych z co najmniej 2 wizyt w gabinecie lekarskim było niższe niż 140/90 mm Hg oraz średnie wartości BP w pomiarach domowych poniżej 135/85 mm Hg.

Stosowane leki

Jaskra była leczona z użyciem 3 grup leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe: β -adrenolityki, inhibitory anhidrazy węglanowej, analogi prostaglandyn. W leczeniu nadciśnienia tętniczego stosowano jedynie inhibitor ACE (*angiotensin converting enzyme*) — ramipril w dawce 10 mg rano lub wieczorem.

Podczas pierwszej wizyty po wykonaniu badania ABPM (*ambulatory blood pressure monitoring*) doko-

nano podziału pacjentów na dwie grupy: 23 pacjentów z prawidłowym spadkiem ciśnienia w nocy i umiarkowanym wzrostem rannym ciśnienia (grupa A) oraz 25 chorych z zaburzonym dobowym profilem ciśnienia typu *non-dipper* (grupa B). To spowodowało zmianę pory dawkowania ramiprilu w grupie B na wieczorną, a w grupie A pora przyjmowania leku hipotensyjnego pozostała bez zmian, czyli rano. Warunkiem uczestnictwa w badaniu było przyjmowanie ramiprilu i zalecanych przez okulistów leków w terapii jaskry przez okres co najmniej 6 miesięcy, o stałej porze. Ponadto z końcowej analizy wykluczono chorych, u których wystąpiła w tym okresie konieczność modyfikacji leczenia AH i POAG w zakresie zmiany leku, dawki lub pory dawkowania.

Metody

Wszystkie badania przeprowadzono w trakcie dwóch pobytów pacjentów w szpitalu w odstępach 6 miesięcy. Obejmowały one badanie podmiotowe i przedmiotowe, w tym trzy krotny pomiar ciśnienia tętniczego po 15 minutach odpoczynku w pozycji leżącej sfigmomanometrem automatycznym (Omron MX2 Basic, UK). Dla wykluczenia wpływu zaburzeń przepływu pochodzenia sercowo-naczyniowego innych niż systemowe ciśnienie krwi wykonano badanie echokardiograficzne i ultrasonografię dopplerowską tętnic szyjnych i kręgowych przy użyciu aparatu Vivid 4 GE (Transducers: 3S — Cardiac Sector, 7L — Linear). Następnie pacjentom zakładano aparat 2430TM firmy A&D, Japonia (posiada rekomendację BHS) do 24-godzinnego pomiaru ciśnienia tętniczego (ABPM). 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. Godziny te narzucone były przez ciszę nocną obowiązującą w szpitalu, a nie były wyznaczone na podstawie dzienników pacjentów. Pomiarzy były wykonywane co 20 minut w ciągu dnia i co 30 minut w ciągu nocy. Pacjenci, którzy nie spali w nocy, zostali wykluczeni z badania. Do końcowej analizy statystycznej przyjęto tylko te zapisy, w których uzyskano powyżej 90% ważnych pomiarów.

Kolejnego dnia, po zdjęciu aparatu do ABPM pacjenta przekazywano do Kliniki Okulistycznej, gdzie wykonywano standardowe badanie okulistyczne. W całej badanej populacji wykonano bezpośrednią gonioskopię z oceną według klasyfikacji Schaeffera (0–4) i Speatha (q-r-s) oraz na jej podstawie potwierdzono otwarty kąt przesączania, bez zaburzeń jego struktury. Ponadto przeprowadzono badanie OCT

aparatem STRATUS OCT (Zeiss, Niemcy) polegające na pomiarze grubości włókien nerwowych z zastosowaniem programu fast thickness RNFL (3.4) ze skanem o wymiarze 10,87 μm , oceniając ubytek włókien w kwadrantach skroniowym, nosowym, górnym i dolnym oraz średnią całkowitą grubość włókien w μm . Ocenę ubytków w polu widzenia (VFD, *visual field damage*) wykonywano z zastosowaniem aparatu (MEDMONDT M600W, 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%.

Wykonywano również badanie wzrokowych potencjałów wywołanych (Pattern VEP 60°/15°) aparatem RETI port 32 (USA), z zastosowaniem elektrod DTL Thread, przy wąskiej źrenicy (2–3 mm), oceniając latencję P100 (m/s) oraz amplitudę N75-P100 (μV) w 4 odprowadzeniach dla oka prawego i lewego (R1 1.0 deg., R1 0,15 min, L1 1.0 deg, L1 0,15 min).

Przeprowadzano również wielokrotnie w ciągu doby badanie IOP z zastosowaniem tonometrii Goldmana. Pomiarów dokonywano w godzinach 9:00, 12:00, 17:00 (pomiarzy dzienne — IOPd) oraz 23:00, 5:00 (pomiarzy nocne — IOPn). W ultrasonografii dopplerowskiej oceniono u wszystkich badanych naczynia pozagąłkowe. Badanie wykonywano aparatem Aloka Alpha 10 z zastosowaniem przepływu kierunkowego D-eFLOW przy użyciu sondy 7,5 MHz–13 MHz. Pomiarzy wykonywano w pozycji leżącej po 5 minutowym odpoczynku (pozycja gąłki 0°, korekcja kąta 35–45°, bramka prostokątna). 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 donosowo i skroniowo). Analizowano następujące parametry przepływu: prędkość skurczową (PSV, *peak systolic velocity*), prędkość końcowo-rozkurczową (EDV, *end-diastolic velocity*) oraz indeks oporu naczyniowego (RI, *resistance index*) obliczony na podstawie wzoru: $RI = (PSV - EDV)/PSV$. Wszystkie badania powtórzono po 6 miesiącach.

Analizowano średnie z ciśnień skurczowych (SBPśr.) i rozkurczowych (DBPśr.) z całej doby, minimalne ciśnienie skurczowe (SBPmin) i rozkurczowe (DBPmin), ciśnienie skurczowe (SBPn) i rozkurczowe (DBPn) w nocy, średnie ciśnienie dzienne (MAPd, *mean arterial pressure*) i nocne (MAPn) obliczone na podstawie wzoru: $MAP = DBP + 1/3 (SBP - DBP)$. Na podstawie danych uzyskanych

w ABPM oszacowano wielkość obniżenia ciśnienia w godzinach nocnych, czyli NBPF według wzoru: $NBPF(\%) = \frac{MAPd - MAPn}{MAPd} \times 100\%$ oraz obliczano ciśnienie perfuzji (dzienne i nocne) w naczyniach gałki ocznej i oczodołu (OPP, *ocular perfusion pressure*):

— średnie ciśnienie perfuzji dzień $OPPd = \frac{2}{3}MAPd - IOPd$

— średnie ciśnienie perfuzji noc $OPPn = \frac{2}{3}MAPn - IOPn$

Dokonano analizy porównawczej wyników między badanymi grupami A i B w 6 miesięcznym okresie obserwacji. Wszyscy pacjenci wyrazili zgodę na przeprowadzenie badań, otrzymano też na nie zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Sprawdzono zgodność badanych parametrów z rozkładem normalnym testem D'Agostino-Pearson'a. Dla parametrów zgodnych z rozkładem normalnym stosowano testy parametryczne (*t*-Studenta dla zmiennych zależnych i niezależnych), a dla parametrów z rozkładem nienormalnym test nieparametryczny Manna-Whitneya.

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

Obliczenia oraz ilustracje graficzne wykonano przy pomocy pakietu statystycznego STATISTICA PL v. 6.0

Wyniki

Wyjściowo parametry w badaniu okulistycznym i w ABPM z wyjątkiem NBPF nie różniły się istotnie pomiędzy grupami. W grupie A NBPF przed leczeniem wynosił $11,68 \pm 0,98\%$, a w grupie B $8,57 \pm 0,88\%$. Po 6-miesięcznym leczeniu ramipilem, NBPF pozostał na tym samym poziomie w grupie A, natomiast w grupie B doszło do istotnego wzrostu tego parametru do poziomu $16,16 \pm 8,39\%$.

Badanie okulistyczne

Średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe w całej badanej grupie wynosiło $16,62 \pm 2,46$ mm Hg. Skorygowana ostrość wzroku wynosiła $\geq 0,5$, przy długości gałki ocznej pomiędzy $22-24,5$ mm $\pm 1,7$ mm i wadzie refrakcji ± 4 dioptrie. Porównanie parametrów ocenianych w badaniu okulistycznym pomiędzy grupami A i B przedstawiono w tabeli I. W obu analizowanych grupach chorych ciśnienia wewnątrzgałkowe zarówno dzienne, jak i nocne było prawidłowe i nie stwierdzono istotnych różnic w wartościach tych

Tabela I. Porównanie parametrów ocenianych w badaniu okulistycznym pomiędzy grupami A i B po 6 miesięcznym leczeniu ramipilem

Table I. The comparison of the parameters evaluated in the ophthalmological examination between groups A and B after 6 months therapy of ramipril

	Grupa A n = 23	Grupa B n = 25	p
Wiek (lata)	53,43 ± 13,72	52,96 ± 12,67	0,9014
IOPd [mm Hg]	16,65 ± 2,58	16,68 ± 2,10	0,9917
IOPn [mm Hg]	16,74 ± 2,76	16,44 ± 2,18	0,8271
OPPd [mm Hg]	47,81 ± 6,82	49,50 ± 6,10	0,0553
OPPn [mm Hg]	39,97 ± 7,05	39,04 ± 5,46	0,0237
VFD (%)	27,83 ± 16,01	36,00 ± 16,77	< 0,0001
VEP A [μ Volt]	9,99 ± 4,15	6,44 ± 4,88	0,0093
VEP L [m/s]	118,91 ± 11,95	132,41 ± 10,07	0,0001
RNFL [μ m]	131,37 ± 22,27	114,47 ± 27,17	0,0069

Grupa A — pacjenci, którzy przez 6 miesięcy pobierali ramipril rano
Grupa B — pacjenci, którzy przez 6 miesięcy pobierali ramipril wieczorem
IOPd — średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe dzienne; IOPn — średnie ciśnienie wewnątrzgałkowe nocne; OPPd — ciśnienie perfuzji dzienne ($\frac{2}{3}MAPd - IOPd$); OPPn — ciśnienie perfuzji nocne ($\frac{2}{3}MAPn - IOPn$); VFD — ubytek w polu widzenia; VEP A — wzrokowe potencjały wywołane (amplituda); VEP L — wzrokowe potencjały wywołane (latencja); RNFL — grubość włókien nerwowych

ciśnien pomiędzy grupami. U chorych, którzy pobierali ramipril wieczorem wykazano istotnie statystycznie niższe wartości ciśnienia perfuzji nocnej, większy ubytek w polu widzenia oraz mniejszą amplitudę potencjałów wywołanych. Stwierdzono także znacznie większe wartości latencji wzrokowych potencjałów wywołanych oraz mniejszą grubość włókien nerwowych w grupie B, czyli chorych, którzy pobierali ACE inhibitor wieczorem.

Badanie ABPM

W całej badanej populacji średnie ciśnienie tętnicze oceniane metodą ABPM wynosiło $123,42 \pm 10,91/75,1 \pm 6,47$ mm Hg. W tabeli II przedstawiono wyniki badania ABPM w zależności od pory pobierania leku hipotensyjnego po 6 miesiącach obserwacji. Średnie ciśnienie, całodobowe oraz minimalne ciśnienie skurczowe nie różniło się pomiędzy grupami, natomiast minimalne, średnie ciśnienie rozkurczowe oraz MAP nocny i dzienny były istotnie mniejsze w grupie B.

Badanie USG Doppler

Wyniki badanych parametrów przepływu metodą ultrasonografii dopplerowskiej w naczyniach gałki ocznej i oczodołu w grupach, po 6 miesięcznym leczeniu zestawiono w tabeli III. Stwierdzono istotnie statystycznie różnice średnich wartości przepływu

Tabela II. Porównanie wartości ciśnienia tętniczego w ABPM pomiędzy grupami A i B po 6 miesiącach leczenia ramiprilem**Table II.** The comparison of BP values, marked down in ABPM, between groups A and B after 6 months therapy of ramipril

	Grupa A n = 23	Grupa B n = 25	p
SBP śr. 24h [mm Hg]	126,43 ± 11,79	125,56 ± 7,89	0,9654
DBP śr. 24h [mm Hg]	75,30 ± 7,911	79,24 ± 5,08	< 0,001
MAP 24h [mm Hg]	92,35 ± 8,67	94,68 ± 5,14	0,007
SBPd [mm Hg]	132,78 ± 4,55	133,64 ± 3,98	0,673
DBPd [mm Hg]	79,32 ± 2,66	83,45 ± 5,76	< 0,01
MAPd [mm Hg]	96,66 ± 9,37	99,28 ± 8,25	0,0346
SBPn [mm Hg]	119,65 ± 4,96	119,32 ± 5,32	0,762
DBPn [mm Hg]	68,96 ± 5,54	66,93 ± 4,33	< 0,001
MAPn [mm Hg]	85,07 ± 2,35	83,22 ± 3,76	< 0,001
SBPmin [mm Hg]	88,78 ± 14,77	87,16 ± 10,16	0,4143
DBPmin [mm Hg]	50,09 ± 5,55	44,80 ± 3,74	< 0,0001
NBPF (%)	11,45 ± 5,38	16,16 ± 8,39	< 0,0001

Grupa A — pacjenci, którzy przez 6 miesięcy pobierali ramipril rano
 Grupa B — pacjenci, którzy przez 6 miesięcy pobierali ramipril wieczorem
 SBP 24h — całodobowe średnie ciśnienie skurczowe; DBP 24h — całodobowe średnie ciśnienie rozkurczowe; MAP 24h — całodobowe ciśnienie średnie; SBPd — ciśnienie skurczowe dzienne; DBPd — ciśnienie rozkurczowe dzienne; MAPd — średnie ciśnienie dzienne; SBPmin — minimalne ciśnienie skurczowe; DBPmin — minimalne ciśnienie rozkurczowe; SBPn — ciśnienie skurczowe nocne; DBPn — ciśnienie rozkurczowe nocne; MAPn — średnie ciśnienie nocne; NBPF — nocny spadek ciśnienia

skurczowego i rozkurczowego oraz indeksu oporu naczyniowego w tętnicy ocznej i środkowej siatkówki między grupami A i B.

Wykazano istotne statystycznie korelacje między nocnym spadkiem ciśnienia a ubytkiem w polu widzenia ($r = 0,654$, $p < 0,001$) (ryc. 1) oraz między ubytkiem w polu widzenia a minimalnym ciśnieniem rozkurczowym ($r = -0,615$, $p < 0,001$) (ryc. 2).

Omówienie

Nadciśnienie tętnicze i jaskra występują coraz częściej równocześnie i wykazują wzajemne powiązania, których potwierdzeniem są wyniki badań epidemiologicznych, określające iloraz szans rozwoju POAG w AH na poziomie 1,55 do 2,1 [16–18]. AH jest chorobą przewlekłą, która indukuje zmiany w małych naczyniach o charakterze stwardnienia, prowadząc do wzrostu oporu obwodowego i w konsekwencji uszkodzeń narządowych [19]. Wpływ wysokości ciśnienia tętniczego na postęp choroby jest

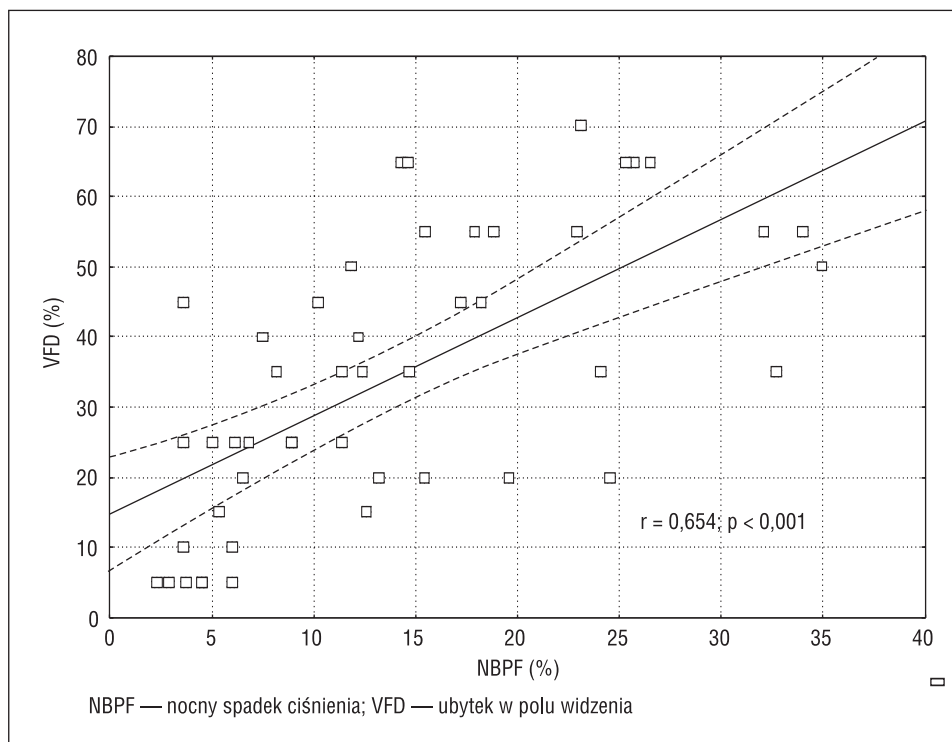
Tabela III. Porównanie badanych parametrów przepływu w naczyniach gałki ocznej i oczodołu pomiędzy grupami A i B po 6 miesiącach leczenia ramiprilem**Table III.** Parameters of the flow in the vessels of the eye and the orbit in the groups A and B after 6 months therapy of ramipril

	Grupa A n = 23	Grupa B n = 25	p
OA PSV [cm/s]	32,83 ± 8,55	24,08 ± 9,44	0,0016
OA EDV [cm/s]	10,30 ± 4,23	6,40 ± 4,65	0,0001
OA RI	0,69 ± 0,15	0,73 ± 0,17	0,0006
CRA PSV [cm/s]	13,35 ± 3,62	10,66 ± 3,93	0,0178
CRA EDV [cm/s]	5,75 ± 1,46	3,54 ± 1,59	< 0,0001
CRA RI	0,55 ± 0,13	0,66 ± 0,12	0,0030
SPCA PSV [cm/s]	10,53 ± 2,61	10,68 ± 1,82	0,4318
SPCA EDV [cm/s]	4,78 ± 1,52	4,86 ± 1,86	0,3106
SPCA RI	0,54 ± 0,17	0,55 ± 0,15	0,9750

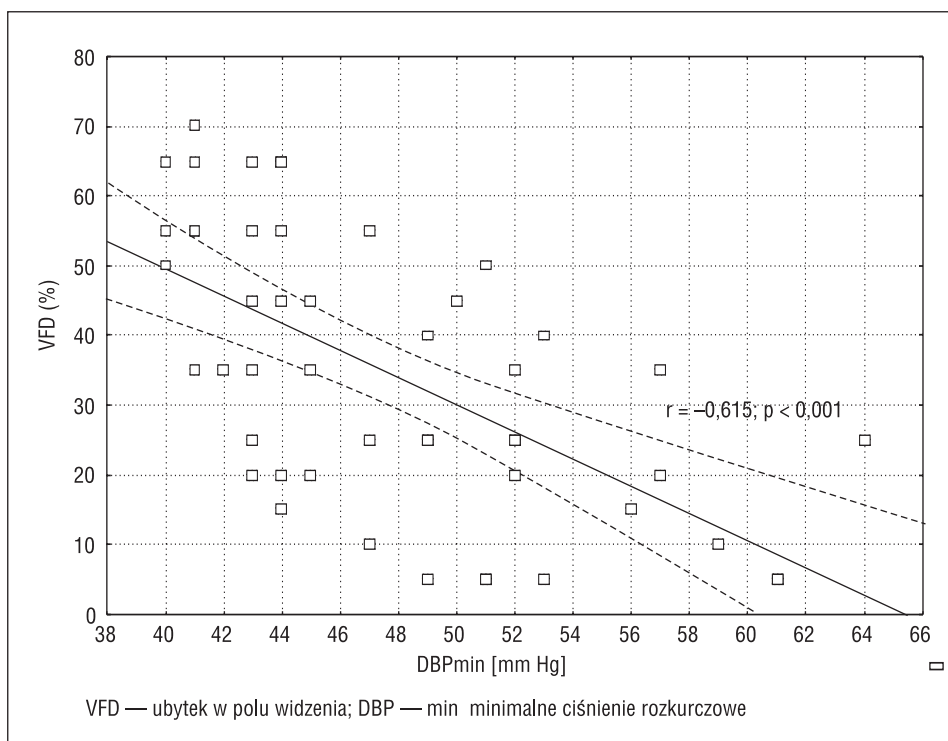
Grupa A — pacjenci, którzy przez 6 miesięcy pobierali ramipril rano
 Grupa B — pacjenci, którzy przez 6 miesięcy pobierali ramipril wieczorem
 OA PSV — przepływ skurczowy w tętnicy ocznej; OA EDV — przepływ rozkurczowy w tętnicy ocznej; OA RI — indeks oporu naczyniowego w tętnicy ocznej; CRA PSV — przepływ skurczowy w tętnicy środkowej siatkówki; CRA EDV — przepływ rozkurczowy w tętnicy środkowej siatkówki; CRA RI — indeks oporu naczyniowego w tętnicy środkowej siatkówki; SPCA PSV — przepływ skurczowy w tętnicy rzęskowej tylnej krótkiej; SPCA EDV — przepływ rozkurczowy w tętnicy rzęskowej tylnej krótkiej; SPCA RI — indeks oporu naczyniowego w tętnicy rzęskowej tylnej krótkiej

jednak złożony. Wynik badania *Blue Mountain Eye Study* wykazał, że nadciśnienie tętnicze jest czynnikiem rozwoju jaskry niezależnym od wpływu na ciśnienie wewnątrzgałkowe [20]. Publikacji o poprawie parametrów przepływu w tętnicy środkowej siatkówki i tętnicy rzęskowej tylnej po włączeniu leczenia nadciśnienia jest niewiele. Autorzy podkreślają, że pomimo poprawy przepływu nie uzyskuje się nigdy wartości zbliżonych do zdrowych osób [21, 22].

Na złożoność problemu wzajemnych relacji pomiędzy POAG i AH wskazują wyniki badania o akronimie BISED I. Wykazało ono odwrotną korelację pomiędzy AH a ryzykiem wystąpienia PAOG. W tej 4-letniej obserwacji chorzy z AH mieli o połowę mniejsze ryzyko rozwoju jaskry w porównaniu z chorymi z niskim ciśnieniem systemowym, niezależnie od wieku [23]. Również badanie BISED II potwierdziło trend spadkowy ryzyka rozwoju jaskry wraz ze wzrostem ciśnienia tętniczego [24]. Przeciwnie niedociśnienie może prowadzić do zmniejszenia ciśnienia perfuzji w naczyniach ocznych i wywoływać zmiany o charakterze jaskrowym [11]. W badaniu *Thessaloniki Eye Study* zaobserwowano, że obniżenie DBP < 90 mm Hg w trakcie leczenia AH skutkuje zmianami w obrębie tarczy nerwu wzrokowego, nawet u chorych bez jaskry [25]. W obecnej analizie wykazano bezpośrednią statystycznie istotną



Rycina 1. Korelacja między nocnym spadkiem ciśnienia a ubytkiem w polu widzenia w całej badanej grupie pacjentów
Figure 1. Correlation between night blood pressure fall and loss in visual field in whole group



Rycina 2. Korelacja między ubytkiem w polu widzenia a DPB min w całej badanej grupie pacjentów
Figure 2. Correlation between loss in visual field and minimum diastolic blood pressure in whole group

ujemną korelację pomiędzy minimalnym ciśnieniem rozkurczowym a wielkością ubytku pola widzenia ($r = -0,615$ $p = 0,001$), co jest zbieżne z opublikowanymi wynikami badań 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 [26]. Przeprowadzone badania zwracają 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 parametr prognostyczny dotyczący postępu jaskry u chorych z AH.

Bardzo ważny jest fakt, że wśród przyczyn niekorzystnego wpływu AH na postęp POAG wymienia się nadmierne wahania ciśnienia w ciągu doby, a także potencjalny wpływ prowadzonej terapii hipotensyjnej. 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 [27–29]. Taki mechanizm jest możliwy w przypadku grupy, w której wieczorem podawano leki hipotensyjne. W tej populacji po 6 miesiącach leczenia obserwowano istotnie niższe wartości grubości włókien nerwowych oraz znacznie większe ubytki w polu widzenia w odniesieniu do grupy przyjmującej leki tylko rano.

Modyfikacja czasu podawania leków w ciągu doby z uwzględnieniem dawkowania wieczornego może więc wiązać się z zaburzeniami perfuzji w tętnicach gałki ocznej i oczodołu. Wiąże się to prawdopodobnie z bezwzględny 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 [30, 31].

Obecna analiza wykazała istotnie gorsze wyniki parametrów oceniających nerw wzrokowy w grupie chorych przyjmujących leki hipotensyjne wieczorem.

Wyniki kilku badań analizujących wpływ systemowego ciśnienia krwi na występowanie jaskry wskazują, że czynnikiem ryzyka rozwoju zmian jaskrowych znacznie istotniejszym niż AH jest niedociśnienie [32–34]. Z obecnej obserwacji wynika, że nasilenie zmian w przebiegu POAG jest większe jeśli średnie ciśnienie nocne jest niższe, a nocny spadek ciśnienia większy. Kolejnym ważnym spostrzeżeniem w grupie chorych z AH i POAG jest fakt

istnienia istotnej dodatniej korelacji między NBPF i VFD. Może to oznaczać, 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 na przykład w sercu, odnosi przeciwny skutek w przypadku nerwu wzrokowego w badanej grupie chorych.

W nielicznych publikacjach zwrócono uwagę, że w grupie chorych z progresją jaskry pomimo odpowiedniego obniżania IOP, przepływ w naczyniach siatkówki, naczyniówki i tarczy nerwu wzrokowego jest wolniejszy w porównaniu z osobami zdrowymi [6–9]. Obserwacje przeprowadzone obecnie wskazują również, że prawidłowo kontrolowane IOP zarówno w dzień, jak i nocą w grupie chorych z AH może nie zapobiegać zmianom w polu widzenia, obniżeniu potencjałów wywołanych i zanikowi włókien nerwowych nerwu wzrokowego. Obecne badanie dotyczy chorych z leczonym AH, u których potwierdzono w pomiarach metodą tradycyjną i ABPM dobrą kontrolę ciśnienia tętniczego i była ona porównywalna w obu grupach. Wyniki otrzymane wskazują więc na paradoksalną sytuację, w której prawidłowa kontrola ciśnienia systemowego, ciśnienia wewnątrzgałkowego i wartości NBPF w zakresie 10–20%, w 6-miesięcznym okresie obserwacji nie zapobiega nasileniu uszkodzeń nerwu wzrokowego. Wartości dobowe średniego ciśnienia skurczowego oceniane w ABPM nie różniły się istotnie pomiędzy grupami po 6 miesiącach terapii. Natomiast wartości DBPmin, DBP dzienne oraz DBP nocne były niższe w grupie B w porównaniu z pacjentami grupy A.

Odnosząc obecną analizę do poprzednich badań, wyodrębnienie spośród wszystkich chorych z POAG i AH podgrupy leczonej monoterapią ramiprilem, różniących się jedynie porą dawkowania leku z punktu widzenia obserwacji dotyczących wpływu chronoterapii wydaje się zasadne. Wyniki obecnej analizy są zbieżne z danymi, które otrzymano we wcześniejszych badaniach obejmujących pacjentów z POAG i AH leczonych kilkoma lekami hipotensyjnymi [1]. Sugeruje to, że terapia AH u chorych z POAG z użyciem kilku leków ma podobny wpływ na hemodynamikę naczyń gałki ocznej i oczodołu jak monoterapia. W związku z tym można 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.

Przyczyną większego zaawansowania zmian degeneracyjnych nerwu wzrokowego w grupie B mogą być potwierdzone w obecnym badaniu różnice hemodynamiczne w naczyniach gałki ocznej i oczodołu. Wysokie wartości wskaźników oporu i zmniejsz-

szony przepływ w fazie skurczu i rozkurczu obserwowane w grupie chorych przyjmujących leki wieczorem, są zbieżne z wynikami opublikowanymi przez Kaisera i wsp. [35]. Otrzymane wyniki są także spójne z doniesieniami innych autorów wskazujących na zależność pomiędzy przepływem krwi przez siatkówkę, a zmianami w zakresie tarczy nerwu wzrokowego [30, 31, 36]. Wyniki pracy Gherghel i wsp., którzy wykazali wpływ dużego spadku ciśnienia w godzinach nocnych na parametry hemodynamiczne w naczyniach gałki ocznej, co wydaje się również potwierdzać bieżące spostrzeżenia [37]. W odniesieniu do tych parametrów wykazano różnice pomiędzy grupą przyjmującą leki rano a wieczorem, na niekorzyść drugiej z tych grup w zakresie przepływu w tętnicy ocznej i środkowej siatkówki. 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 B. Tłumaczy to patomechanizm zjawiska opisanego wcześniej przez innych autorów, którzy wykazali, że hipotonia nocna może powodować niedokrwienie nerwu wzrokowego [38]. Obserwacje Grunwald i wsp. potwierdziły 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. Autorzy tej pracy jednak nie analizowali pory podawania leków [39]. Na podstawie wyników otrzymanych obecnie można stwierdzić, że dodatkowym czynnikiem niekorzystnym hemodynamicznie w grupie chorych z AH 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 AH i POAG. VFD dodatnio silnie korelował z nocnym spadkiem ciśnienia i ujemnie z DBP-min. Druga z tych zależności wydaje się potwierdzać obserwacje badaczy z *Thessaloniki Eye Study* [25]. W tym badaniu chorzy zażywający leki przed snem mieli o ponad 25% mniejszy przepływ skurczowy i o ponad 30% rozkurczowy w tętnicy ocznej w stosunku do tych, którzy przyjmowali je rano. W dłuższym okresie czasu, jak wykazano w 5-letniej obserwacji niższe ciśnienie nocne wiązało się z pogorszeniem pola widzenia [40]. We wcześniejszych badaniach obserwowano również istotne zależności pomiędzy perfuzją w tętnicy ocznej i środkowej siatkówki a grubością 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 70% większy ubytek w polu widzenia, co jest zbieżne z opublikowanymi wynikami badań Galassi i wsp. [41].

Opisane zależności w przekonujący sposób sugerują znaczenie obniżenia ciśnienia tętniczego w progresji jaskry. Mechanizm hemodynamiczny tego zjawiska jest związany ze spadkiem perfuzji w naczyniach gałki ocznej. Istotne znaczenie kliniczne w indukowaniu tego zjawiska może mieć pora pobierania leków hipotensyjnych. Wiąże się z tym większy spadek nocny ciśnienia i niższe wartości ciśnienia średniego w nocy. W kontekście otrzymanych wyników mniejszą rolę odgrywają prawidłowe średnie wartości ciśnień skurczowych i rozkurczowych w ciągu całej doby.

Na podstawie powyższych badań można postawić następujące wnioski:

1. Stosowanie ramiprilu wieczorem prowadzi do zwiększenia spadku ciśnienia w godzinach nocnych, czyli poprawy dobowego profilu ciśnienia. U chorych z AH i POAG wiąże się to jednak ze zmniejszeniem przepływu krwi w naczyniach gałki ocznej i oczodołu. Prowadzi to do nasilenia zmian degeneracyjnych nerwu wzrokowego oraz skutkuje większym ubytkiem w polu widzenia.

2. Czynnikiem prognostycznym postępu zmian degeneracyjnych nerwu wzrokowego w grupie chorych z AH i POAG może być wysokość minimalnego ciśnienia rozkurczowego.

3. Chorzy z AH i POAG stanowią grupę, w której spadek nocny ciśnienia tętniczego w przedziale 10–20%, pożądanym z punktu widzenia redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, może mieć niekorzystny wpływ na postęp jaskry.

Streszczenie

Wstęp Choroby oczu, takie jak jaskra pierwotna otwartego kąta (PAOG), często współistnieją z nadciśnieniem tętniczym (AH). Celem pracy było 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 AH i POAG w prospektywnej 6-miesięcznej obserwacji.

Materiał i metody Badania przeprowadzono w grupie 48 pacjentów z POAG i towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym leczonym za pomocą monoterapii ramiprilem, który wyjściowo w całej badanej gru-

pie przyjmowany był tylko rano. Po pierwszej wizycie i wykonaniu badania ABPM dokonano podziału pacjentów na dwie grupy: 23 pacjentów z prawidłowym spadkiem ciśnienia w nocy (grupa A) oraz 25 chorych z zaburzonym dobowym profilem ciśnienia typu *non-dipper* (grupa B). To spowodowało zmianę pory dawkowania ramiprilu w grupie B na wieczorną. Wszystkie badania przeprowadzono w trakcie dwóch pobytów pacjentów w szpitalu w odstępie 6 miesięcy. Obejmowały one badanie podmiotowe i przedmiotowe, w tym trzykrotny pomiar ciśnienia tętniczego, ABPM oraz standardowe badanie okulistyczne oraz ultrasonografię dopplerowską naczyń pozagąłkowych.

Wyniki U chorych, którzy pobierali ramipril wieczorem, wykazano istotnie statystycznie niższe wartości ciśnienia perfuzji nocnej, większy ubytek w polu widzenia oraz istotnie niższe wartości parametrów przepływu we wszystkich badanych naczyniach pozagąłkowych.

Wnioski Stosowanie leków hipotensyjnych wieczorem istotnie zmniejsza przepływ krwi w naczyniach gałki ocznej. Prowadzi to do nasilenia zmian degeneracyjnych nerwu wzrokowego oraz skutkuje większym ubytkiem w polu widzenia.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, jaskra, chronoterapia, ramipril, *dippers*, *non-dippers*, utrata pola widzenia

Nadciśnienie Tętnicze 2012, tom 16, nr 2, strony 75–84.

Pismienictwo

1. Krasieńska B., Karolczak-Kulesza M., Tykarski A. Effect of different diurnal blood pressure profiles on severity of the open-angle glaucoma in treated hypertensive patients *Arterial Hypertension* 2010; 14: 128–141.
2. Steigerwalt R.D., Belcaro G.V., Laurra G., Cesarone M.R. 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: 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: 325–331.
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., Predel H.G., Remky A., Arend O. 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. i wsp. 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. Martinez-Bello C., Chauhan B.C., Nicoletta M.T. Intraocular pressure and progression of glaucomatous visual field loss. *Am. J. Ophthalmol.* 2000; 129: 302–308.

10. Drance S.M., Sweeney V.P., Morgan R.W., Feldman F. Studies of factors involved in the production of low tension glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 1973; 89: 457–465.

11. Tielsch J.M., Katz J., Sommer A., Quigley H.A., Javitt J.C. Hypertension, perfusion pressure and primary open glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 1995; 113: 216–221.

12. Hulsman C.A., Vingerling J.R., Hofman A., Witteman J.C., de Jong P.T. Blood pressure, arterial stiffness and open angle glaucoma: The Rotterdam Study. *Arch. Ophthalmol.* 2007; 125: 805–812.

13. Zeitz O., Matthiessen E., Reuss J. i wsp. 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. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 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 Hypertension.

16. 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.

17. Dielmans I., Vingerling J.R., Algra D., Hofman A., Grobee D.E., de Jong P.T. Primary open-angle glaucoma, intraocular, and systemic blood pressure in the general elderly population. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995; 102: 54–60.

18. Bonomi L., Marchini G., Maraffa M., Bernardi P., Morbio P., Varotto A. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma, the Egna Neumarkt Study. *Ophthalmology* 2000; 107: 1287–1293.

19. Rouhiainen H.J., Terasvirta M.E. Hemodynamic variables in progressive and non-progressive low tension glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 1990; 68: 34–36.

20. Mitchell P., Lee A.J., Rochtchina E., Wang J.J. Open-angle glaucoma and systemic hypertension: the blue mountains eye study. *J. Glaucoma.* 2004; 13: 319–323.

21. Wolf S. Retinal hemodynamics using scanner laser ophthalmoscopy and hemorrheology in chronic open angle glaucoma. *Ophthalmology.* 1993; 100: 1561–1566.

22. Duijm H.F., Vandenberg T.J., Greve E.L. Choroidal hemodynamics in glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 1997; 81: 735–742.

23. Hennis A., Wu S.Y., Nemesure B.; Barbados Eye Studies Group. Hypertension, diabetes and longitudinal changes in intraocular pressure. *Ophthalmol.* 2003; 110: 908–914.

24. Wu S.Y., Nemesure B., Hennis A.; Barbados Eye Studies Group. Nine-year changes in intraocular pressure: the Barbados Eye Studies. *Arch. Ophthalmol.* 2006; 124: 1631–1666.

25. Topouzis F., Coleman A.L., Harris A. i wsp. 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.

26. Galassi F., Nuzzaci G., Sodi A., Casi P., Vielmo A. Color Doppler imaging in evaluation of nerve blood supply in nor-

- mal and glaucomatous subjects. *Int. Ophthalmol.* 1992; 16: 237–276.
27. Hayreh S.S., Zimmerman M.B., Podhajsky P. i wsp. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am. F. Ophthalmol.* 1994; 117: 603–624
28. Graham S.L., Drance S.M., Wijsman K., Douglas G.R., Mikelberg F.S. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma. The nocturnal dip. *Ophthalmol.* 1995; 102: 61–69.
29. Graham S.I., Drance S.M. Nocturnal hypotension: role in glaucoma progression. *Surv. Ophthalmol.* 1999; 43: 10–16.
30. Nicoletta 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.
31. 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.
32. 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.
33. Wilson M.R., Hertzmark E., Walker AM. i wsp. A case control study of risk factors in open angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 1987; 105: 1066–1071.
34. Wong T., Mitchell P. The eye study in hypertension. *Lancet* 2007; 369: 425–435.
35. 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.
36. Logan J.F., Rankin S., Jackson A.J. Retinal blood flow measurements rim damage in glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 2004; 88: 1049–1054.
37. 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.
38. Hayreh S.S. Progress in the understanding of the vascular etiology of glaucoma. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 1994; 5II: 26–35.
39. Grunwald J.E., Piltz J., Hariprasad S.M., Doupont J., Maguire M.G. Optic nerve blood flow in glaucoma: effect of systemic hypertension. *Am. J. Ophthalmol.* 1999; 127: 516–522.
40. Harris A., Evans D., Martin B. i wsp. Nocturnal blood pressure reduction: effect on retrobulbar hemodynamics in glaucoma. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2002; 240: 372–378.
41. Galassi F., Sodi A., Ucci F., Renieri G., Pieri B., Baccini M. Ocular hemodynamic and glaucoma prognosis: a color Doppler imaging study. *Arch. Ophthalmol.* 2003; 121: 1711–1715.