

¹Oddział Chorób Wewnętrznych A, Zespół Opieki Zdrowotnej w Gnieźnie²Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Jak bardzo należy obniżyć ciśnienie tętnicze u chorych z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i jaskrą?

How low is recommended to decrease the blood pressure in patients with hypertension, diabetes mellitus and glaucoma?

Summary

Latest guidelines of ESC/ESH recommend to decrease blood pressure in patients with hypertension and diabetes mellitus below 130/80 mm Hg, or even lower during the night. The problem is with hypotension during the night in this patients, because it may increase the risk of development of glaucoma, particularly in the case of regulation dysfunction of optic circulation. There is a need for further randomised study, to explain the role of hypotension during the night in progression of glaucoma in patients with diabetes mellitus. These study ought to establish safe diastolic blood pressure value after hypertension treatment at night in patients with hypertension, diabetes mellitus and glaucoma.

key words: hypertension treatment, hypotension, diabetes mellitus, glaucoma

Arterial Hypertension 2009, vol. 13, no 2, pages 133–138.

W aktualnych wytycznych jako cel leczenia w tej grupie chorych zaleca się ciśnienie tętnicze poniżej 130/80 mm Hg. W najnowszych wytycznych Europejskiego i Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego zaleca się także, aby nocne ciśnienie tętnicze kontrolowane za pomocą automatycznego całonocnego pomiaru ciśnienia (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) było w populacji ogólnej niższe od 120/70 mm Hg. Natomiast w piśmiennictwie okulistycznym podkreśla się, że obniżenie do tych wartości ciśnienia tętniczego w nocy (związane z leczeniem hipotensyjnym) istotnie zwiększa ryzyko progresji neuropatii jaskrowej.

Niezauważany w piśmiennictwie hipertensjologicznym problemem intensywnego leczenia nadciśnienia tętniczego u chorych z jaskrą współistniejącą z cukrzycą wymaga bliższego wyjaśnienia.

Wstęp

U 70–80% pacjentów z cukrzycą występuje nadciśnienie tętnicze. Udowodniono, że redukcja ciśnienia tętniczego u tych chorych prowadzi do zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.

Cukrzyca a nadciśnienie tętnicze

Obecnie obserwuje się dynamiczny wzrost chorobowości i zapadalności na cukrzycę. Szacuje się, że w roku 2030 liczba chorych na cukrzycę na świecie osiągnie 366 mln, a być może nawet przekroczy 500 mln [1, 2]. Istotnym problemem jest częste współwystępowanie nadciśnienia tętniczego w tej grupie chorych, którego częstość ocenia się na 70–80% [3]. Również pacjenci z nadciśnieniem tętniczym cechują się 2,5 razy większym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 w porównaniu z populacją bez nad-

Adres do korespondencji: lek. Waldemar Olszewski
ul. Świętego Jana 9, 62–200 Gniezno
tel. (061) 426 44 61 w. 219, faks (061) 426 32 33

 Copyright © 2009 Via Medica, ISSN 1428–5851

ciśnienia [4]. Wiele badań klinicznych wskazuje, że redukcja podwyższonego ciśnienia tętniczego wpływa na poprawę rokowania w tej grupie chorych. Na podstawie badania *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) stwierdzono, że obniżenie ciśnienia tętniczego o 10 mm Hg przyczynia się do redukcji ryzyka udaru o 19%, zawału o 11%, a nefropatii i retinopatii o 13% [5]. Po analizie badania UKPDS uważa się, że redukcja ciśnienia tętniczego jest co najmniej tak ważna, jak uzyskanie normoglikemii. Obniżenie ciśnienia rozkurczowego do 81,1 mm Hg w badaniu *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) spowodowało istotne, znaczne zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i śmiertelności u chorych z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą. W niedawno zakończonym badaniu *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Dimicron MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) obniżenie ciśnienia tętniczego do wartości 131/78 mm Hg spowodowało dalszą redukcję śmiertelności spowodowanej przyczynami sercowo-naczyniowymi o 18%, śmiertelności całkowitej o 14% i zmniejszenie powikłań sercowo-naczyniowych o 21%. W najnowszych wytycznych ESH/ESC dotyczących postępowania w nadciśnieniu tętniczym zaleca się, aby jako cel terapeutyczny u pacjentów z cukrzycą przyjąć wartości ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg. W wytycznych podkreśla się również istotność nocnego spadku ciśnienia tętniczego w aspekcie zmniejszania ryzyka sercowo-naczyniowego oraz dążenie do jego wartości w ABPM poniżej 120/70 mm Hg [3].

Jaskra a nadciśnienie tętnicze

Na podstawie danych z literatury można wskazać na nadciśnienie tętnicze jako czynnik ryzyka wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP, *intraocular pressure*), ale nie można jednoznacznie wykazać takiej zależności dla jaskry otwartego kąta (pierwotnej; OAG, *open angle glaucoma*) [6]. Obecnie uważa się, że podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe jest tylko najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju neuropatii jaskrowej, a nie elementem niezbędnym do rozpoznania jaskry [7].

Dotychczasowe badania wskazują na korelację wzrostu IOP ze wzrostem skurczowego ciśnienia tętniczego. Wykazano, że wzrost ciśnienia tętniczego o każde 10 mm Hg powoduje wzrost IOP o 0,23 do 0,44 mm Hg [6, 8, 9]. Korelację taką obserwuje się zarówno u pacjentów z OAG, jak i w zdrowej populacji [6]. Natomiast wpływ rozkurczowego ciśnienia tętniczego powoduje zwiększenie IOP tylko u pa-

cjentów z OAG o 0,19–0,6 mm Hg na każde 10 mm Hg wzrostu ciśnienia tętniczego. Nie stwierdzono takiej zależności IOP od wartości ciśnienia tętniczego u osób bez jaskry. Patomechanizm tego zjawiska nie jest do końca poznany. Uważa się, że wzrost ciśnienia tętniczego prowadzi to zwiększenia przepływu przez tętnice rzęskowe, co nasila sekrecję cieczy wodnistej [6].

Dotychczas brakuje jednoznacznych danych precyzujących wpływ nadciśnienia tętniczego na ryzyko rozwoju OAG. Iloraz szans (OR, *odds ratio*) rozwoju OAG wraz ze wzrostem ciśnienia o 10 mm Hg jest niewielki i wynosi: dla ciśnienia skurczowego — 1,08–1,12, a dla rozkurczowego — 1,00–1,09 [6]. Uważa się, że korelacja ta może być silniejsza w przypadku wyższych wartości ciśnienia tętniczego (> 145 mm Hg) [6, 10]. Część badań epidemiologicznych wskazuje, że nadciśnienie tętnicze jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju OAG [11–13]. Wiąże się ono z 50–100% większym ryzykiem rozwoju OAG u osób z nadciśnieniem w porównaniu z populacją osób z prawidłowym ciśnieniem [6]. Jednak analizy nowszych badań wskazują, że nadciśnienie tętnicze nie jest związane z ryzykiem rozwoju OAG, które się zwiększa, ale ze spadkiem głównie skurczowego ciśnienia tętniczego [6, 14].

W aspekcie patogenetycznym nadciśnienie tętnicze i OAG łączą również zaburzenia transportu Na^+ . Stwierdzono zwiększone wydzielanie Na^+ do cieczy wodnistej przez nabłonek rzęskowy [15].

Jaskra a cukrzyca

Obecnie uważa się, że cukrzyca jest niezależnym czynnikiem ryzyka OAG [16, 17]. Zależność tą potwierdzono w większości badań epidemiologicznych. Ryzyko to wzrasta wraz z czasem trwania cukrzycy i jest o 40% większe niż w populacji bez cukrzycy [17]. W zależności od czasu trwania cukrzycy i wieku chorych, OAG stwierdza się u 3,7–11,8% pacjentów [18].

W przebiegu cukrzycy dochodzi do nadmiernej produkcji fibronektyny w wyrostkach rzęskowych oraz glikacji białek ich macierzy pozakomórkowej, co upośledza krążenie cieczy wodnistej oraz wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego [19]. W patomechanizmie neuropatii jaskrowej bierze się pod uwagę również rolę czynników naczyniowych, glejowych oraz neuronalnych. Efektem narażenia na przewlekłą hiperglikemię jest dysfunkcja śródbłonna naczynióweczki nerwu wzrokowego oraz zwiększona podatność komórek gleju i neuronów na czynniki uszkadzające (np. podwyższone IOP, zmniejszoną perfuzję oczną) [20, 21].

Ciśnienie perfuzji ocznej

Ciśnienie perfuzji ocznej (OPP, *ocular perfusion pressure*) jest niezwykle istotnym wskaźnikiem w patomechanizmie rozwoju jaskry. Przyjęto następujące zależności [6]:

- Skurczowe ciśnienie perfuzji ocznej (SPP, *systolic perfusion pressure*) — $SPP = SBP - IOP$
- Rozkurczowe ciśnienie perfuzji ocznej (DPP, *diastolic perfusion pressure*) — $DPP = DBP - IOP$
- Średnie ciśnienie perfuzji ocznej (MPP, *mean perfusion pressure*) — $MPP = 2/3 MBP - IOP$
 $MBP = DBP + 1/3 [SBP - DBP]$

Ponieważ prawidłowe wartości ciśnienia w gałce ocznej mieszczą się w granicach 10–21 mm Hg (średnio 16 mm Hg), to rozkurczowe ciśnienie perfuzji dla osoby z rozkurczowym ciśnieniem tętniczym 70 mm Hg będzie wynosiło 50–60 mm Hg. U chorych z jaskrą i wysokim ciśnieniem wewnątrzgałkowym ciśnienie rozkurczowe perfuzji będzie niższe od 50 mm Hg.

Obecnie uważa się, że ciśnienie perfuzji ocznej może być bardziej klinicznie i patogenetycznie uzasadnionym czynnikiem ryzyka rozwoju OAG niż tylko samo ciśnienie tętnicze. U pacjentów z upośledzoną autoregulacją „krążenia ocznego” z towarzyszącym podwyższonym IOP spadek ciśnienia tętniczego i towarzyszące mu obniżenie OPP prowadzi do niedokrwienia i uszkodzenia nerwu wzrokowego [6].

Leczenie hipotensyjne a jaskra

O ile samo nadciśnienie tętnicze ma stosunkowo niewielki wpływ na ryzyko rozwoju OAG, to intensywne leczenie nadciśnienia może je zwiększyć [6, 22–27]. Jako niekorzystny efekt leczenia hipotensyjnego podkreśla się przede wszystkim nocny spadek ciśnienia tętniczego i wtórne obniżenie ciśnienia perfuzji ocznej. Powtarzające się epizody spadku ciśnienia tętniczego prowadzą do niedokrwienia nerwu wzrokowego i jego neuropatii [24–26, 28]. Mimo że istnieją mechanizmy autoregulacji przepływu ocznego, to mogą być one niesprawne w przebiegu takich chorób, jak nadciśnienie tętnicze, czy cukrzyca [24–26]. Podobnemu „uszkodzeniu” ulegają również naczynia krwionośne w innych narządach.

Hipotensja nocna wynika oczywiście z wpływu wielu czynników, a leczenie nadciśnienia tętniczego może ją tylko nasilać. Około 2/3 populacji ogólnej doświadcza nocnych spadków ciśnienia tętniczego o 5–10%, a grupę tę określa się mianem *dippers*. Osoby niedoświadczające takiego spadku to *non-dippers*, a ci, u których przekracza ona przyjęte normy — *over-*

dippers. U osób spoza grupy *dippers* wykazano istotnie większe ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Verdecchia i wsp. u chorych z nadciśnieniem *non-dippers* obserwowali większą grubość lewej komory serca niż u chorych *dippers*, mimo porównywalnych wartości ciśnienia tętniczego w ciągu dnia [29]. U chorych *non-dippers* stwierdzano również zmniejszoną podatność ściany naczyniowej i większą ilość blaszek miażdżycowych w ścianie tętnicy szyjnej [30]. Bardziej zaawansowane uszkodzenie nerek (m.in. zwiększone wydalanie albumin z moczem) stwierdzał Bianchi i wsp. u chorych *non-dippers* [31]. W badaniu prospektywnym, obejmującym ponad 1000 osób i trwającym ponad 7 lat, wykazano zwiększone ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego u *non-dippers*, w przeciwieństwie do *dippers*, a podobne zależności obserwowano w badaniu *The Omaha Study* oraz badaniu *Syst-Eur*, a O'Brien i wsp. notowali u takich chorych częstsze występowanie udarów mózgu [32, 33]. W piśmiennictwie hipertensjologicznym nie wspomina się natomiast o zwiększonym ryzyku niedokrwienia nerwu wzrokowego u chorych *dippers* i zaleca się tak prowadzić terapię hipotensyjną, aby nocne spadki ciśnienia tętniczego były zachowane. Łatwo wówczas zbyt mocno obniżyć ciśnienie w godzinach nocnych, co może spowodować wystąpienie objawów niedokrwienych ośrodkowego układu nerwowego, a także niedokrwienie nerwu wzrokowego. U wielu chorych najwyższe wartości ciśnienia tętniczego w ciągu doby występują w godzinach porannych tuż po przebudzeniu się [31, 34]. W wielu pracach wykazano, że wielkość wzrostu porannego ciśnienia koreluje istotnie ze stopniem uszkodzenia narządów (przerostem lewej komory serca, zmianami naczyniowymi) [35–38]. Skłoniło to niektórych autorów do zaleceń stosowania leków hipotensyjnych na noc tak, aby ich działanie obniżające ciśnienie tętnicze zapobiegało porannemu wzrostowi ciśnienia [39]. Podawanie leków hipotensyjnych wieczorem może jednak nadmiernie obniżyć ciśnienie tętnicze w godzinach nocnych i zwiększać ryzyko niedokrwienia nerwu wzrokowego [40, 41].

Grunwald i wsp. oceniali przepływ krwi przez naczynia nerwu wzrokowego i wykazali, że jest on o 29% mniejszy u osób jaskrą (*primary open-angle glaucoma*) niż u osób zdrowych [42]. U osób z nadciśnieniem tętniczym przepływ ten normalizował się, natomiast o 26% był niższy u osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Cytowani autorzy wykazali znamienne dodatnią korelację między przepływem krwi przez nerw wzrokowy a ciśnieniem tętniczym i uważają, że leczenie nadciśnienia tętniczego prowadzi do pogorszenia przepływu krwi przez nerw wzrokowy. Istotnie częstsze nocne spadki ciśnienia

tętniczego notowali też Graham i Drance u chorych z jaskrą i postępującym, w ciągu 5 lat obserwacji pogorszeniem widzenia [40]. W okulistycznym piśmiennictwie polskim Muzyka i wsp. obserwowali ponad 20-procentowe nocne spadki ciśnienia u 92% chorych z jaskrą i tylko u 8% osób zdrowych [43]. W ciągu nieco ponad rocznej obserwacji progresja ubytków perymetrycznych pojawiła się u tych 30% chorych z jaskrą, u których stwierdzano największe spadki ciśnienia w godzinach nocnych. Największe badanie w Polsce dotyczące 14 000 chorych przeprowadzili w 2002 roku Czajkowski i wsp. W ich materiale niedociśnienie występowało u 15% chorych z jaskrą [44].

Nieco odmienne wyniki uzyskali Tokunaga i wsp., którzy w czasie 4-letniej obserwacji notowali częstsze pogorszenie wzroku u chorych z jaskrą i brakiem fizjologicznego nocnego spadku ciśnienia oraz u chorych z nadmiernym (> 20%) spadkiem ciśnienia. Natomiast u chorych z fizjologicznym spadkiem ciśnienia w godzinach nocnych istotnie rzadziej dochodziło do progresji zaburzeń widzenia [45].

Niezależnie od nocnego stopnia spadku ciśnienia również nadmierna dobową zmienność ciśnienia tętniczego (oceniana wielkością odchylenia standardowego) wiąże się, zdaniem niektórych autorów, ze zwiększonym ryzykiem OAG [28].

Analiza badań epidemiologicznych dowodzi istotności wpływu DPP bardziej niż SPP na rozwój OAG. W badaniu *Egna-Neumarkt Study* wykazano zwiększone ryzyko OAG przy DPP już powyżej 70 mm Hg [13], zaś analiza *Baltimore Eye Survey* wskazała, że OAG wzrasta gwałtownie dopiero wraz ze spadkiem DPP poniżej 50 mm Hg [46]. Również w badaniu *Rotterdam Study* potwierdzono, że u pacjentów z DPP mniejszym niż 50 mm Hg OAG występuje istotnie częściej niż w grupie z DPP powyżej 65 mm Hg [11]. Należy podkreślić, że nadcisnienie tętnicze wywołuje przesunięcie autoregulacji przepływu wewnątrzgałkowego na wyższy poziom, co stwarza taką możliwość, że nawet fizjologiczne obniżenie ciśnienia tętniczego w nocy może łatwiej przekraczać dolną granicę możliwości kompensacyjnych autoregulacji [41, 42, 47].

Dane na temat istotności obniżonego SPP nie są jednoznaczne. Analiza części badań wskazuje na podwyższone SPP jako czynnik ryzyka, pozostałe zaś wskazują na istotny wpływ obniżonego SPP. Jako punkt odcięcia podaje się wartości SPP poniżej 125 mm Hg [48] i mniejsze niż 101 mm Hg [14].

Obecnie uważa się, że najbezpieczniejszymi lekami hipotensyjnymi, które nie wiążą się ze wzrostem ryzyka wystąpienia i progresji OAG, są β -adrenolityki. Z kolei większość badań wskazuje na wzrost takiego ryzyka u osób leczonych antagonistami wap-

nia i inhibitorami konwertazy angiotensyny [11, 15, 49, 50]. Bezpieczeństwa stosowania β -adrenolityków dowiedziono również, nie stwierdzając, obecności receptorów β -adrenergicznych w naczyniach krążenia ocznego [51]. Niektóre badania dowodzą z kolei, że nieselektywne β -adrenolityki, w porównaniu z selektywnymi, zmniejszają perfuzję oczną, prowadząc do neuropatii jaskrowej. Jednak zależność ta traciła istotność statystyczną po 24–48 miesiącach leczenia [49].

Niewiele jest dotychczas badań oceniających wpływ jednego leku na perfuzję oczną. Stwierdzono, że w populacji osób z nadcisnieniem tętniczym trandolapril zwiększa perfuzję, zaś efekt losartanu u osób z prawidłowym ciśnieniem pozostaje neutralny [52, 53].

Uważa się, że leczenie hipotensyjne jest bezpieczniejsze, jeśli nie zaleca się stosowania leków na noc, szczególnie, jeśli ich mechanizm opiera się na obwodowej wazodylatacji [24–26].

Wnioski

W ogólnie zalecanych i powszechnie akceptowanych rekomendacjach ESH/ESC, dotyczących postępowania w nadcisnieniu tętniczym, zaleca się rygorystyczne docelowe wartości ciśnienia tętniczego u pacjentów ze współwystępującą cukrzycą. Wykazano, że przestrzeganie tych zaleceń istotnie zmniejsza ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i ogólną śmiertelność. Nawet w populacji nieobciążonej cukrzycą zaleca się uzyskiwanie ciśnienia tętniczego w nocy poniżej 120/70 mm Hg. Jednak osiągnięcie takich wartości, szczególnie w nocy, może się wiązać z podwyższonym ryzykiem rozwoju lub progresji jaskry. Problem ten powinien być szczególnie dostrzegany zwłaszcza wśród chorych na cukrzycę, ponieważ współwystępuje u nich jeszcze większa dysfunkcja autoregulacji przepływu ocznego. Oczywiście, nie powinno się rezygnować z leczenia hipotensyjnego u pacjentów z cukrzycą, ale terapia ta nie powinna być związana z dużymi dobowymi zmianami wartościami ciśnienia tętniczego. Do tej pory brakuje jednoznacznych przesłanek o lekach hipotensyjnych szczególnie bezpiecznych w kontekście jaskry, zdaje się, że najmniejsze ryzyko wiąże się z terapią opartą na β -adrenolitykach.

Streszczenie

Według najnowszych wytycznych *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* (ESC/ESH) u pacjentów z cukrzycą i nadcisnieniem tętniczym powinno się dążyć do uzyskania docelowych war-

tości ciśnienia tętniczego poniżej 130/80 mm Hg. Jeszcze niższe wartości są zalecane w nocy. Istotnym, ale niedocenianym problemem związanym z leczeniem hipotensyjnym u osób z cukrzycą są polekowe nocne spadki ciśnienia tętniczego. Są one związane z ryzykiem rozwoju lub progresji jaskry, zwłaszcza u pacjentów z dysfunkcją autoregulacji krążenia ocznego. Szczególnym ryzykiem obarczone są osoby z cukrzycą. Brak dotychczas jednoznacznych zaleceń co do doboru leków w tym zakresie, ale przesłanki wskazują na większe bezpieczeństwo terapii opartej na lekach β -adrenolitycznych. Konieczne są dalsze randomizowane badania, które ostatecznie wyjaśnią rolę nocnej hipotonii w progresji jaskry u chorych na cukrzycę. Badania te powinny ustalić bezpieczne wartości ciśnienia, zwłaszcza rozkurczowego w godzinach nocnych, do jakich można obniżyć ciśnienie tętnicze u chorych z jaskrą, cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym.

słowa kluczowe: leczenie nadciśnienia tętniczego, hipotonia, cukrzyca, jaskra

Nadciśnienie Tętnicze 2009, tom 13, nr 1, strony 133–138.

Piśmiennictwo

- King H., Aubert R.E., Herman W.H. i wsp. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diab. Care* 1998; 21: 1414–1431.
- Wild S., Roglic G., Green A. i wsp. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diab. Care* 2004; 27: 1047–1053.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 2007 Guidelines for management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1105–1187.
- Sowers J.R., Epstein M., Frohlich E.D. Diabetes, hypertension and CVD. *Hyperten.* 2001; 37: 1053–1059.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–713.
- Deokule S., Weinreb R.N., Relationship among systemic blood pressure, intraocular pressure, and open-angle glaucoma. *Can. J. Ophthalmol.* 2008; 43: 302–307.
- Nizankowska M.H., Podstawy okulistyki. Volumed, Wrocław 2000: 225–253.
- Hennis A., Wu S.Y., Nemesure B. i wsp. Barbados Eye Studies Group. Hypertension, diabetes and longitudinal changes in intraocular pressure. *Ophthalmology* 2003; 110: 908–14.
- Klein B.E., Klein R., Knudtson M.D. Intraocular pressure and systemic blood pressure: longitudinal perspective: the Beaver Dam Study. *Br. J. Ophthalmol.* 2007; 91: 56–61.
- Hulsman C.A., Vingerling J.R., Hofman A. i wsp. Blood pressure, arterial stiffness and open-angle glaucoma: the Rotterdam Study. *Arch. Ophthalmol.* 2007; 125: 805–812.
- Dielemans I., Vingerling J.R., Algra D. i wsp. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and systemic blood pressure in the general elderly population. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995; 102: 54–60.
- Bonomi L., Marchini G., Marraffa M. i wsp. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 2000; 107: 1287–1293.
- Mitchell P., Lee A.J., Rochtchina E. i wsp. Open angle glaucoma and systemic hypertension: the blue mountains eye study. *J. Glaucoma* 2004; 13: 319–326.
- Leske M.C., Wu S.Y., Hennis A. i wsp. Risk factors for incident open-angle glaucoma. The Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2008; 115: 85–93.
- Langman M.J.S., Lancashire R.J., Cheng K.K. i wsp. Systemic hypertension and glaucoma: mechanisms in common and co-occurrence. *Br. J. Ophthalmol.* 2005; 89: 960–963.
- Bonovas S., Peponis V., Filioussi K. Diabetes mellitus as a risk factor for primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Diabet. Med.* 2004; 21: 609–614.
- Chopra V., Varma R., Francis B.A. i wsp. Type 2 diabetes mellitus and the risk of open-angle glaucoma. The Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2008; 115: 227–232.
- Klein B.E., Klein R., Moss S.E. Incidence of self reported glaucoma in people with diabetes mellitus. *Br. J. Ophthalmol.* 1997; 81: 743–747.
- Pasquale L.R., Kang J.H., Manson J.E. i wsp. Prospective study of type 2 diabetes mellitus and risk of primary open-angle glaucoma in women. *Ophthalmology* 2006; 113: 1081–1086.
- Pemp B., Schmetterer L., Ocular blood flow in diabetes and age-related macular degeneration. *Can. J. Ophthalmol.* 2008; 43: 295–301.
- Nakamura M., Knamori A., Negi A., Diabetes mellitus as a risk factor for glaucomatous optic neuropathy. *Ophthalmologica* 2005; 219: 1–10.
- Punjabi O.S., Stamper R.L., Bostrom A.G. i wsp. Does treated systemic hypertension affect progression of optic nerve damage in glaucoma suspects? *Curr. Eye. Res.* 2007; 32: 153–160.
- Lesk M.R., Wajszilber M., Deschenes M.C. The effect of systemic medications on ocular blood flow. *Can. J. Ophthalmol.* 2008; 43: 351–355.
- Hayreh S.S., Podhajsky P., Zimmerman M.B. i wsp. Role of nocturnal arterial hypotension in optic nerve head ischemic disorders. *Ophthalmologica* 1999; 213: 76–96.
- 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.
- 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. J. Ophthalmol.* 1994; 117: 603–624.
- Bresson-Dumont H., Bechetoille A., Arterial hypotension in glaucoma of normal or moderately high pressure. *J. Fr. Ophthalmol.* 1995; 18: 128–134.
- Choi J., Jeong 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.
- Verdecchia P., Schillaci G., Guerrieri M. i wsp. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528–536.
- Sihm I., Schroeder A.P., Aalkjaer C. i wsp. The relation between peripheral vascular structure, left ventricular hypertrophy, and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Am J. Hypertens.* 1995; 8: 987–996.
- Bianchi S., Bigazzi R., Baldari G. i wsp. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1994; 7: 23–29.
- Staessen J.A., Thijs L., Fagard R. i wsp. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999; 282: 539–546.

33. O'Brien E., Sheridan J., O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2: 397.
34. Roman M.J., Pickering T.G., Schwartz J.E. i wsp. Is the absence of a normal nocturnal fall in blood pressure (nondipping) associated with cardiovascular target organ damage? *J. Hypertens.* 1997; 15: 969–978.
35. Berrut G., Bouhanick B., Fabbri P. i wsp. Loss of the nocturnal decline in blood pressure in subjects with essential hypertension and microalbuminuria. *Blood Press. Monit.* 1996; 1: 469–473.
36. Muller J.E., Tofler G.H., Stone P.H. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989; 79: 733–743.
37. Shimada K., Kawamoto A., Matsubayashi K. i wsp. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J. Hypertens.* 1992; 10: 875–878.
38. White W.B. Circadian variation of blood pressure: clinical relevance and implications for cardiovascular chronotherapeutics. *Blood Press. Monit.* 1997; 2: 47–51.
39. Mancia G., Zanchetti A., Agabiti-Rosei E. i wsp. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation* 1997; 95: 1464–1470.
40. Graham S.L., Drance S.M., Nocturnal hypotension: role in glaucoma progression. *Surv. Ophthalmol.* 1999; 43 (supl. 1): S10–S16.
41. Hayreh S.S., Factors influencing blood flow in the optic nerve head. *Glaucoma* 1997; 6: 412–425.
42. 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.
43. Muzyka M., Nizankowska M.H., Koziorowska M., Zajac-Pytrus H. Występowanie nocnej hipotonii tętniczej u chorych na jaskrę pierwotną otwartego kąta i jaskrę z normalnym ciśnieniem. *Klinika Oczna* 1997; 99: 109–114.
44. Czajkowski J., Depczyńska M., Hein K., Brzoska P. Rola naczyniowych czynników ryzyka i ich występowanie w polskiej populacji chorych na jaskrę. Wyniki 14 208 badań ankietowych. *Okulistyka* 2003; 1: 1.
45. Tokunaga T., Kashiwagi K., Tsumura T., Taguchi K., Tsukahara S. Association between nocturnal blood pressure reduction and progression of visual field defect in patients with primary open-angle glaucoma or normal-tension glaucoma. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2004; 48 (4): 380–385.
46. Tielsch J.M., Katz J., Sommer A., Hypertension, perfusion pressure and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch. Ophthalmol.* 1995; 113: 216–221.
47. Emre M., Orgul S., Gugleta K. i wsp. Ocular blood flow alteration in glaucoma is related to systemic vascular dysregulation. *Br. J. Ophthalmol.* 2004; 88: 662–666.
48. Leske M.C., Hielj A., Hyman L. i wsp. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007; 114: 1965–1972.
49. Muskens R.P., de Voogd S., Wolfs R.C. i wsp. Systemic antihypertensive medication and incident open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2007; 114: 2221–2226.
50. 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.
51. Hoste A.M. In vitro studies of the effects of beta-adrenergic drugs on retinal and posterior ciliary microarteries. *Surv. Ophthalmol.* 1999; 43 (supl.): S183–S190.
52. Steigerwalt R.D. Jr, Belcaro G.V., Laurora G. i wsp. Ocular and orbital blood flow in patients with essential hypertension treated with trandolapril. *Retina* 1998; 18: 539–545.
53. Matulla B., Streit G., Pieh S. i wsp. Effects of losartan on cerebral and ocular circulation in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 44: 369–375.