

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com	
--	--	---

Impact of systemic arterial blood pressure in patients with glaucoma

Lina Matukynaitė¹, Ignė Urbonavičiūtė¹

¹ *Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy*

Abstract

Glaucoma is optic neuropathy caused by progressive retinal ganglion cell death, leading to narrow field of vision and second cause of blindness in the world. Increased intraocular pressure plays significant role in process of glaucoma's development. Despite the fact, increased systemic arterial blood pressure (BP) has also negative impact to optic nerve function. Arterial hypertension (AH) is a risk factor of glaucoma, though too high BP reduction could be harmful due to decreased ocular perfusion pressure and lead to optic nerve ganglion cell death. AH treatment significantly reduces development of glaucoma. According to practical recommendations, optimal BP should be maintained to prevent glaucoma's progression due to BP variability, especially, night dipping is a risk factor. 24 hours BP monitoring and assessment of BP variability is a key to detect patients with increased risk of glaucoma's progression.

Keywords: glaucoma, hypertension, hypotension.

Sisteminio arterinio kraujospūdžio įtaka glaukoma sergantiems pacientams

Lina Matukynaitė¹, Ignė Urbonavičiūtė¹

¹ Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos Akademija

Santrauka

Glaukoma – tai optinė neuropatija, sukelta progresuojančios tinklainės ganglinių ląstelių žūties, lemianti regėjimo lauko siaurėjimą ir antra pagal dažnumą aklumo priežastis pasaulyje. Padidėjęs intraokulinis spaudimas (IOS) užima kliniškai reikšmingą vaidmenį glaukomos vystymosi procese, tačiau yra įrodymų, jog ne tik IOS, bet ir sisteminio arterinio kraujospūdžio (AKS) padidėjimas turi neigiamą įtaką optinio nervo funkcijai. Arterinė hipertenzija (AH) didina riziką atsirasti glaukomi, o per didelis AKS sumažinimas gydant AH gali būti žalingas, kadangi sukeliama akies kraujotakos sumažėjimas gali lemti išeminius pokyčius bei glaukomos progresavimą dėl optinio nervo ganglinių ląstelių žūties. AH gydymas yra reikšmingas stabdant glaukomos vystymąsi. Literatūroje pateikiamos rekomendacijos, jog klinikinėje praktikoje svarbus optimalaus AKS palaikymas, kadangi AKS paros variabiliškumas, o ypač naktinis AKS sumažėjimas yra svarbus glaukomos progresavimui. Tikslinga atlikti paros arterinio kraujospūdžio stebėjimą ir vertinti variabiliškumą, nustatant pacientus su padidėjusia glaukomos progresavimo rizika.

Raktiniai žodžiai: glaukoma, hipertenzija, hipotenzija.

Įvadas

Glaukoma – tai optinė neuropatija, sukelta progresuojančios tinklainės ganglinių ląstelių žūties, lemianti regėjimo lauko siaurėjimą ir antra pagal dažnumą aklumo priežastis pasaulyje [1]. Padidėjęs intraokulinis spaudimas (IOS) užima kliniškai reikšmingą vaidmenį glaukomos vystymosi procese, tačiau yra įrodymų, jog ne tik IOS, bet ir sisteminio kraujospūdžio padidėjimas turi neigiamą įtaką optinio nervo funkcijai [2]. Arterinė hipertenzija (AH) gali padidinti IOS gamybą bei sutrikdyti akies skysčio nutekėjimą [3]. Nepaisant to, jog AH didina riziką atsirasti glaukomi, per didelis arterinio kraujospūdžio sumažinimas gydant AH gali būti žalingas, kadangi sukeliama akies kraujotakos sumažėjimas gali lemti išeminius pokyčius bei glaukomos progresavimą [1]. Šiuo metu trūksta įrodymais pagrįstos medicinos gairių, valdant AH pacientams, sergantiems glaukoma, todėl tikslingas oftalmologų bei kardiologų bendradarbiavimas [2].

Epidemiologija

Pasaulyje glaukoma sergančių pacientų yra apie 70 milijonų, o maždaug 10% jų diagnozuotas aklumas [4,5]. Be to, prognozuojama, jog 2040 metais bus nustatytas beveik dvigubas glaukomos atvejų skaičius - 111,8 milijonai [4,5]. Jungtinėse Amerikos Valstijose apie 80% atvejų nustatoma atviro kampo glaukoma (AKG), o uždaro kampo glaukoma (UKG) nors ir yra retesnė, tačiau dažniau susijusi su sunkesne ligos eiga bei aklumu [6]. Atviro ir uždaro kampo glaukomos gali būti pirminės bei antrinės, sukeltos traumos, vaistų vartojimo (pvz.: kortikosteroidų), uždegiminių ligų, navikų bei kitų būklių, be to, galima glaukoma esant ir normaliam kraujospūdžiui (NAG) [5]. NAG

apibrėžiama kaip pirminė AKG su būdingais regos nervo disko ir akipločio pakitimais, tačiau išlikusiu normaliu IOS. Net 92% pacientų Japonijoje, Tajimi nustatytas normalus akispūdis esant AKG požymiams, tai parodo didelį sergamumą NAG Azijoje [7]. Europoje šie skaičiai žymiai mažesnis – apie 30-40% [8,9]. Pacientai, kuriems diagnozuota sisteminė arterinė hipertenzija, labiau linkę sirgti AKG nei pacientai, kurių arterinis kraujo spaudimas (AKS) normalus [10]. Nustatyta, jog vyrai dažniau nei moterys serga AKG, tačiau atsižvelgiant į tai, jog moterų vidutinė gyvenimo trukmė yra didesnė nei vyrų, moterims nustatoma didesnė glaukomos bei aklumo rizika [11]. Atliktoje literatūros apžvalgoje įvertinta, jog UKG dažniau serga moterys [12]. Rudnicka A. ir bendraautoriai nustatė [13], jog AKG dažniau pasireiškia tamsiaodžių populiacijoje, tačiau baltųjų rasei būdingas glaukomos atsiradimo rizikos didėjimas su amžiumi. Be to, reikšmingas rizikos veiksnys glaukomos vystymuisi yra miopija, susijusi ne tik su ligos vystymusi, bet ir progresavimu [14].

Glaukomos atsiradimo teorijos

Kraujagyslių nepakankamumo teorija remiasi nenormaliu kraujospūdžiu, kuris gali sąlygoti glaukomos vystymąsi [15]. Teigiama, jog arterinė hipertenzija sukelia mikrokraujagyslių akyje pažeidimus, ko pasekoje dėl pablogėjusios kraujotakos vystosi optinė neuropatija [16]. Be to, AH gali padidinti IOS gamybą bei sutrikdyti akies skysčio nutekėjimą [3]. Ši teorija aptaria net tik padidėjusio, tačiau ir sumažėjusio arterinio spaudimo įtaką glaukomos vystymuisi. Arterinė hipotenzija sukelia optinio disko pažeidimą dėl nepakankamos kraujotakos akies audiniuose [17].

Anot Schmidl D. ir bendraautorių [18],

nustatyta, jog glaukoma sergantiems pacientams būdinga sutrikusi perfuzijos autoreguliacija, tačiau to priežastys nėra aiškiai žinomos. **Sutrikusi autoreguliacija** pasireiškia, kai kintant sisteminiam kraujospūdžiui organizmas metaboliniais, miogeniniais ir neurogeniniais faktoriais nėra palaikomas pastovus akies perfuzijos spaudimas (APS) [19]. Kraujagyslinės reguliacijos sutrikimas (kraujotakos reguliavimo būdas, kuris nėra pritaikytas atitinkamo audinio poreikiams) beveik neturi įtakos pradinei akių kraujotakai, tačiau veikia autoreguliacinius akies procesus, jiems sutrikus prastėja deguonies tiekimas ir tai gali lemti glaukominę optinę neuropatiją (GON) [20]. Pacientams, turintiems autoreguliacijos sutrikimų būdingos šaltos galūnės, žemas kraujospūdis, sumažėjęs troškulio pojūtis, pakitęs jautrumas vaistams bei skausmui, pailgėjęs miego laikas, oksidacinio streso požymiai, šiek tiek padidėjęs endotelino-1 kiekis plazmoje, mažas kūno masės indeksas ir dažnai difuziniai ir nepastovūs regėjimo lauko defektai [21]. Literatūroje aprašomas *Flammer* sindromas, kurį sąlygoja kraujagyslių disreguliacija ir žemas arterinis kraujo spaudimas, taip sutrikdantis kraujo tiekimą. *Flammer* sindromas yra glaukomos sukeltos optinės neuropatijos rizikos veiksnys, ypač NAG sergantiems pacientams [22]. Identifikuoti asmenis, kuriems sisteminei būdingas kraujagyslių spazmas, gali būti naudinga įvertinant glaukomos riziką prieš pasireiškiant regos simptomams. Manoma, jog sutrikusi autoreguliacija, esant glaukomi, daro didesnę įtaką kraujo pritekėjimui ir jo reguliacijai nei arterinio kraujospūdžio svyravimai [22].

Trečioji teorija remiasi *nenormaliu regos nervo akytosios plokštelės sienelių spaudimo skirtumo (APSSS) gradientu* [15]. Intrakranijinis spaudimas (IKS) ir akispūdis nustato slėgio gradientą per akytąją plokštelę ($APSSS = IOS - IKS$). Beveik 80% NAG sergančių pacientų IKS yra mažesnis [23]. Atviro kampo glaukomos atveju kuomet IOS ir IKS yra maži, gali būti pažeidžiamas regos nervas dėl transportavimo pokyčių aksonuose, todėl progresuoja optinė neuropatija ir regėjimo laukas siaurėja, o tai rodo, kad sumažėjęs IKS gali būti pagrindinis NAG rizikos veiksnys. [23,24]

Intraokulinio spaudimo ir sisteminio arterinio kraujospūdžio sąsajos

Glaukomos vystymąsi lemia daug veiksnių, sukeliančių negrįžtamą optinio nervo pažeidimą [25]. Svarbiausias patogenezės veiksnys yra pusiausvyra tarp akies skysčio gamybos ir nutekėjimo, lemiančio intraokulinį spaudimą: AKG būdingas sutrikęs nutekėjimas per trabekulinį tinklą, o UKG – sutrikęs nutekėjimas dažniausiai dėl rainelės patologijos [5]. Taip pat galima ir normalaus akispūdžio glaukoma, jos metu IOS pokyčiai nėra reikšmingi, tačiau manoma, jog didelę įtaką turi kardiovaskuliniai veiksniai, įskaitant kraujagyslių reguliacijos bei perfuzijos sutrikimus [26]. Esant sutrikusiai autoreguliacijai, dėl sumažėjusios akies perfuzijos, sukeltos padidėjusio IOS arba žemo arterinio kraujospūdžio, sutrikdoma hemodinamika [26]. Taip pat manoma, jog NAG priežastys gali būti per žemas kraujospūdis naktį [13] ar nenormalus regos nervo akytosios plokštelės sienelių spaudimuo skirtumo (APSSS) gradientas [27].

Rizika atsirasti glaukomi didėja su amžiumi bei kitomis ligomis, susijusiomis su senėjimu, pavyzdžiui, aklosios dėmės degeneracija,

miego apnėja, migrena, Reino fenomenu ar kraujagyslinėmis ligomis [26,28]. Vertinant kraujagyslinės patologijos įtaką, nėra vieningos nuomonės, jog tik padidėjęs arterinis kraujospūdis lemia glaukomos vystymąsi, kadangi literatūroje aprašoma ir per mažo arterinio kraujospūdžio įtaka glaukomos vystymuisi bei progresavimui [1]. Per žemas kraujospūdis labiausiai susijęs su glaukomos progresavimu esant NAG, ligos eigą ypač blogina per žemas kraujospūdis naktį [13]. Naktinis kraujospūdžio sumažėjimas yra fiziologinis procesas, apibūdinamas sistolinio kraujospūdžio sumažėjimu 10-12%, o diastolinio – 14 – 17% nakties metu [18]. Labiausiai glaukomos pakenkiama optinio nervo dalis yra optinio nervo galvutė, maitinama trumpųjų užpakalinių krumpyninių arterijų tinklo bei centrinės tinklainės arterijos smulkių šakų, kurių kraujotaka yra menka [3]. Atsiradus sisteminei hipotenzijai, galimai sutrinka optinio nervo mityba, dėl to vystosi optinio nervo ganglinių ląstelių žūtis [3]. Atliktoje studijoje nustatyta, jog net esant glaukomai su gerai kontroliuojamu IOS, kai glaukoma diagnozuota naujai, nustatytas ligos progresas buvo susijęs su naktine hipotenzija [29], o didelės progresavimo rizikos glaukomos pacientams nustatytas sumažėjęs diastolinis spaudimas, kai IOS buvo gerai kontroliuojamas [30].

Literatūroje aprašoma, jog nustatytas arterinės hipertenzijos ir padidėjusio akispūdžio ryšys, sergant AKG [31]. Atlikus meta-analizę nustatyta, jog sistolinio AKS padidėjimas 10 mmHg arba diastolinio AKS padidėjimas 5 mmHg buvo susijęs su IOS padidėjimu, atitinkamai 0,26 mmHg ir 0,17 mmHg [32]. Be to, sistolinio AKS padidėjimas 10 mmHg arba diastolinio AKS padidėjimas 5 mmHg buvo susijęs su padidėjusia

pirminės atviro kampo glaukomos rizika, atitinkamai 1% ir 2% [32]. Lindemann F. Ir bendraautorai [26] nustatė, jog glaukoma sergantiems pacientams būdingi ne tik arterinio kraujospūdžio, bet ir širdies susitraukimo dažnio sutrikimai. Kohortinėje retrospektyvinėje studijoje nustatyta, jog sistolinio AKS variabilškumas yra reiškingas prognostinis veiksnys pirminei atviro kampo glaukomai vystytis [33].

Diagnostika

Norint sumažinti progresuojančio ir negrįžtamo regėjimo praradimo riziką itin svarbi ankstyva diagnostika ir gydymas. Diagnozuojant glaukomą svarbu atlikti detalų ištyrimą rizikos grupėse esantiems žmonėms, siekiant kuo ilgiau išvengti aklumo [34,35]. Tačiau ankstyvose stadijose atviro kampo glaukomą sunku diagnozuoti, kadangi ji kliniškai nepasireiškia, tyrimų duomenimis, tik 10 – 50 % pacientų žino, jog serga glaukoma [5]. Regos perimetrijos tyrimas akipločio defektus parodo tik žuvus apie pusei regos nervo skaidulų, tyrimuose matoma būdingas iš periferijos į centrą siaurėjantis regėjimo laukas, o galutinei stadijai – negrįžtamas aklumas [4,5,34]. Taip pat svarbu įvertinti pacientų regos aštrumą, jų priekinės kameros kampo anatomiją. Pagrindiniu glaukomos diagnostikos morfologiniu požymiu laikomas regos nervo galvutės ir tinklainės ganglinių ląstelių sluoksnio pokyčiai dėl tinklainės ganglinių ląstelių žūties [36]. Šiuos pokyčius galima nustatyti oftalmoskopijos ir OKT tyrimuose [34]. Pacientams atliekama tonometrija - akispūdžio matavimas, padidėjusiu laikomas didesnis nei 21 mmHg, tačiau reikėtų nepamiršti, jog IOS kiekvienam gali būti labai labai individualus, taip pat būdingi akispūdžio svyravimai dienos eigoje ir yra gali kisti

priklausomai nuo sisteminio kraujo spaudimo [37]. Kaip minėta anksčiau, esminis veiksnys, lemiantis sąsają tarp glaukomos ir arterinio kraujospūdžio, yra paros arterinio kraujospūdžio svyravimas, ypač naktį [21]. Lindemann F. ir kiti [15] atliktoje studijoje nustatė arterinio kraujospūdžio svyravimų įtakai glaukomos vystymuisi ir progresavimui bei pateikė rekomendacijas, jog esant glaukomai, svarbu ne tik matuoti AKS įprastais praktikoje naudojamais metodais, tačiau registruoti paros arterinio kraujospūdžio svyravimus, ypatingą dėmesį skiriant NAG pacientam, tikslu pradėti savilaikį gydymą ir sumažinti ligos progresavimo riziką. Teigiama, jog glaukoma sergantiems pacientams tikslingas vidutinis paros AKS neturėtų būti didesnis nei 130/80 mmHg [22]. Nepaisant to, kai nustatomas mažesnis nei 60 mmHg diastolinis kraujospūdis bei daugiau nei 20% sumažėjęs sistolinis AKS, didėja glaukomos progresavimo rizika [22].

Gydymas

Neseniai atliktose studijose nustatyta, jog savalaikis antihipertenzinis gydymas gali padėti išvengti glaukomos vystymosi. Atliktoje studijoje, buvo vertinti 41235 pacientų, sergančių arterine hipertenzija duomenys [38]. Nustatyta, jog laiku paskyrus antihipertenzinį gydymą, sumažėjo vaistų, reikalingų glaukomai gydyti paskyrimas. Nepaisant to, ši tendencija atidedant glaukomos gydymą buvo reikšminga tik pirmuosius dvejus metus nuo antihipertenzinių vaistų paskyrimo [38]. Galima daryti išvadą, jog AH gydymas nors neilgam laikui, bet yra reikšmingas stabdant glaukomos vystymąsi. Literatūroje pateikiamos rekomendacijos, jog klinikinėje praktikoje svarbus optimalaus AKS

palaikymas, kadangi glaukomos eigą blogina tiek hipertenzija, tiek hipotenzija [39].

Glaukomos gydymo pagrindinis tikslas sumažinti IOS, jis dažniausiai skiriamas medikamentinis bei kompleksinis gydymas taikant lazerinę trabekuloplastiką ir chirurginius metodus [5,25]. Tačiau apie 30-40% Europoje serga NAG [8,9] ir, nepaisant gydymo, regos funkcija prastėja. Todėl gydant glaukomą, kuri yradiagiaveiksniė, reikėtų atsižvelgti į pacientų sisteminį arterinį kraujo spaudimą. Tam tikri medikamentai gali būti skiriami tiek glaukomos, tiek AH gydymui, pavyzdžiui, beta adrenoblokatoriai (BAB) yra naudojami lokaliai (lašais) akispūdžiui mažinti, ir sistemiškai – gydyti AH, nors BAB nėra pirmo pasirinkimo antihipertenzinis vaistas. Tačiau naujos studijos paneigia jų tarpusavio ryšį ir sako, jog sisteminis BAB vartojimas neturi įtakos IOS [40]. KKB plačiai naudojami AH gydymui, manoma, jog sergantiems glaukoma pacientams turintiems kraujagyslių disfunkciją dėl neuroprotekcinio poveikio gali gerėti regos perimetrija [41–43]. Svarbu vartoti mažas KKB dozes, jog būtų išvengiama vazospastinio poveikio bei hipotenzijos [44]. Literatūroje pateikiamos rekomendacijos, jog klinikinėje praktikoje svarbus optimalaus AKS palaikymas, kadangi glaukomos eigą blogina tiek hipertenzija, tiek hipotenzija [23] Kitos studijos patvirtina, jog visi antihipertenziniai vaistai (išskyrus vazodilatatorius, tokius kaip hidralazina) atitolina glaukomos išsivystymą [38]. Nepaisant to, svarbus ne tik vaisto vartojimas, bet ir AKS reguliavimas ir jo pastovumas visą parą, ypač esant naktinės hipotenzijos tikimybei. Nustatyta, jog vaistų arterinei hipertenzijai gydyti įtaka sergant pirmine atviro kampo hipertenzija priklauso nuo vaisto vartojimo laiko (ryte ar vakare); po 6 mėnesių

grupėje, kuri antihipertenzinius vaistus vartojo vakarais, naktinis APS buvo mažesnis, nustatyti didesni regos lauko pažeidimai ir sumažėjusi regos sukeltųjų potencialų amplitudė [45].

Apibendrinimas

Nors daug etiopatofiziologinių mechanizmų nėra visiškai aiškūs, tačiau vis tik manoma, jog akies neuroprotekcija ir hemodinamikos pagerinimas bus vienos svarbiausių ateities gydymo krypčių. Svarbu prisiminti, jog arterinio kraujospūdžio pokyčiai gali paskatinti glaukomos vystymąsi, todėl reikia būti budriems bei esant rizikos veiksniams taikyti ankstyvą glaukomos

diagnostiką ir gydymą. Tikslinga atlikti paros arterinio kraujospūdžio stebėjimą, nustatant pacientus su padidėjusia glaukomos progresavimo rizika. Išskirtinis dėmesys turėtų būti skiriamas naktiniam arterinio kraujospūdžio sumažėjimui ir jo valdymui, todėl gydant šias dvi patologijas reikalingas oftalmologų ir kardiologų bendradarbiavimas. Šios literatūros apžvalgos tikslas pagilinti žinias ir geriau suvokti sisteminio kraujospūdžio ir glaukomos ryšį, pagerinti pacientų, sergančių AH ir glaukoma, priežiūros kokybę, o tikslui pasiekti pateikiame praktines rekomendacijas (1 lentelė)

1 lentelė. Praktinės rekomendacijos

Praktinės rekomendacijos
Išsiaiškinkinus, jog pacientas serga glaukoma skirkite ypatingą dėmesį turintiems didelius AKS svyravimus ar kuriems pasireiškia ryški naktinė hipotenzija
Skirkite kraujospūdį mažinančius vaistus pacientams, sergantiems glaukoma, atsižvelgiant į nakties kraujospūdžio rodmenis; venkite didelių kraujospūdžio svyravimų nakties metu
Pacientams, sergantiems tuo pačiu glaukoma ir hipertenzija, apsvarstykite 24 valandų ambulatorinį kraujospūdžio stebėjimą, kad nustatytumėte tuos pacientus, kuriems būdinga ryški naktinė hipotenzija
Svarbus kardiologų ir glaukomos specialistų bendradarbiavimas sudarant gydymo strategiją, kad veiksmingai būtų sprendžios abi paciento turimos patologijos

* *Adaptuota pagal Levine, R. 2017 [13]*

Literatūros šaltiniai

1. Chung HJ, Hwang H Bin, Lee NY. The Association between Primary Open-Angle Glaucoma and Blood Pressure: Two Aspects of Hypertension and Hypotension. *Biomed Res Int.* 2015;2015:1–7.
2. Skrzypecki J, Ufnal M, Szaflik JP, Filipiak KJ. Blood pressure and glaucoma: At the crossroads between cardiology and ophthalmology. *Cardiol J.* 2019 Mar 14;26(1):8–12.
3. Caprioli J, Coleman AL. Blood Pressure, Perfusion Pressure, and Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2010 May;149(5):704–12.
4. Tham Y-C, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng C-Y. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040. *Ophthalmology.* 2014 Nov;121(11):2081–90.
5. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma. *JAMA.* 2014 May 14;311(18):1901.
6. Day AC, Baio G, Gazzard G, Bunce C, Azuara-Blanco A, Munoz B, et al. The prevalence of primary angle closure glaucoma in European derived populations: a systematic review. *Br J Ophthalmol.* 2012 Sep;96(9):1162–7.
7. Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese. *Ophthalmology.* 2004 Sep;111(9):1641–8.
8. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, De Franco I, Perfetti S, et al. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population. *Ophthalmology.* 1998 Feb;105(2):209–15.
9. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RCW, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PTVM. The Prevalence of Primary Open-angle Glaucoma in a Population-based Study in The Netherlands. *Ophthalmology.* 1994 Nov;101(11):1851–5.
10. Rim TH, Lee SY, Kim SH, Kim SS, Kim CY. Increased incidence of open-angle glaucoma among hypertensive patients. *J Hypertens.* 2017 Apr;35(4):729–36.
11. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in Primary Open-Angle Glaucoma Prevalence by Age, Gender, and Race: A Bayesian Meta-Analysis. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2006 Oct 1;47(10):4254.
12. Vajaranant TS, Nayak S, Wilensky JT, Joslin CE. Gender and glaucoma: what we know and what we need to know. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010 Mar;21(2):91–9.
13. Levine RM, Yang A, Brahma V, Martone JF. Management of Blood Pressure in Patients with Glaucoma. *Curr Cardiol Rep.* 2017 Nov 19;19(11):109.
14. Marcus MW, de Vries MM, Montolio FGJ, Jansonius NM. Myopia as a Risk Factor for Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology.* 2011 Oct;118(10):1989-1994.e2.
15. Wey S, Amanullah S, Spaeth GL, Ustaoglu M, Rahmatnejad K, Katz LJ. Is primary open-angle glaucoma an ocular manifestation of

- systemic disease? Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol. 2019 Apr 15;257(4):665–73.
16. Piltz-seymour JR, Grunwald JE, Hariprasad SM, Dupont J. Optic nerve blood flow is diminished in eyes of primary open-angle glaucoma suspects. Am J Ophthalmol. 2001 Jul;132(1):63–9.
17. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Dong L, Yang Z. Predictors of Long-term Progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. Ophthalmology. 2007 Nov;114(11):1965–72.
18. Schmidl D, Garhofer G, Schmetterer L. The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow – Relevance for glaucoma. Exp Eye Res. 2011 Aug;93(2):141–55.
19. Luo X, Shen Y, Jiang M, Lou X, Shen Y. Ocular Blood Flow Autoregulation Mechanisms and Methods. J Ophthalmol. 2015;2015:1–7.
20. Grieshaber MC, Mozaffarieh M, Flammer J. What Is the Link Between Vascular Dysregulation and Glaucoma? Surv Ophthalmol. 2007 Nov;52(6):S144–54.
21. Flammer J, Konieczka K, Flammer AJ. The primary vascular dysregulation syndrome: implications for eye diseases. EPMA J. 2013 Dec 7;4(1):14.
22. Binggeli T, Schoetzau A, Konieczka K. In glaucoma patients, low blood pressure is accompanied by vascular dysregulation. EPMA J. 2018 Dec 12;9(4):387–91.
23. Wang NL, Friedman DS, Zhou Q, Guo L, Zhu D, Peng Y, et al. A Population-Based Assessment of 24-Hour Intraocular Pressure among Subjects with Primary Open-Angle Glaucoma: The Handan Eye Study. Investig Ophthalmology Vis Sci. 2011 Oct 4;52(11):7817.
24. Ren R, Jonas JB, Tian G, Zhen Y, Ma K, Li S, et al. Cerebrospinal Fluid Pressure in Glaucoma. Ophthalmology. 2010 Feb;117(2):259–66.
25. Jonas JB, Aung T, Bourne RR, Bron AM, Ritch R, Panda-Jonas S. Glaucoma. Lancet. 2017 Nov;390(10108):2183–93.
26. Lindemann F, Kuerten D, Koch E, Fuest M, Fischer C, Voss A, et al. Blood Pressure and Heart Rate Variability in Primary Open-Angle Glaucoma and Normal Tension Glaucoma. Curr Eye Res. 2018 Dec 2;43(12):1507–13.
27. Lam DSC, Tham CCY, Ritch R. Normal Pressure Glaucoma. Asia-Pacific J Ophthalmol. 2019 Nov;8(6):419–21.
28. McMonnies CW. Glaucoma history and risk factors. J Optom. 2017 Apr;10(2):71–8.
29. Morreale Bubella R, S C. The Role of Plasma Lipid Profile in Patients with Type A Behavior Pattern with POAG. Int J Ophthalmic Res. 2018;4(1):268–71.
30. Suić SP, Skegro I, Jandroković S, Kordić R KM. Influence of Diastolic Blood Pressure on Glaucoma Progression in Glaucoma Patients with Systemic Hypertension. Coll Antropol. 2015;39(3):719–22.
31. Mitchell P, Lee AJ, Rochtchina E, Wang JJ. Open-Angle Glaucoma and Systemic

- Hypertension. *J Glaucoma*. 2004 Aug;13(4):319–26.
32. Aschard H, Kang JH, Iglesias AI, Hysi P, Cooke Bailey JN, Khawaja AP, et al. Genetic correlations between intraocular pressure, blood pressure and primary open-angle glaucoma: a multi-cohort analysis. *Eur J Hum Genet*. 2017 Nov 30;25(11):1261–7.
33. Lee NY, Jung Y, Han K, Park CK. Fluctuation in systolic blood pressure is a major systemic risk factor for development of primary open-angle glaucoma. *Sci Rep*. 2017 Mar 6;7(1):43734.
34. Tatham AJ, Medeiros FA, Zangwill LM, Weinreb RN. Strategies to improve early diagnosis in glaucoma. In 2015. p. 103–33.
35. Peters D, Bengtsson B, Heijl A. Lifetime Risk of Blindness in Open-Angle Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2013 Oct;156(4):724–30.
36. Tatham AJ, Miki A, Weinreb RN, Zangwill LM, Medeiros FA. Defects of the Lamina Cribrosa in Eyes with Localized Retinal Nerve Fiber Layer Loss. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):110–8.
37. Wang YX, Xu L, Wei W Bin, Jonas JB. Intraocular pressure and its normal range adjusted for ocular and systemic parameters. The Beijing Eye Study 2011. Acott TS, editor. *PLoS One*. 2018 May 17;13(5):e0196926.
38. Horwitz A, Klemp M, Jeppesen J, Tsai JC, Torp-Pedersen C, Kolko M. Antihypertensive Medication Postpones the Onset of Glaucoma. *Hypertension*. 2017 Feb;69(2):202–10.
39. He Z, Vingrys AJ, Armitage JA, Bui B V. The role of blood pressure in glaucoma. *Clin Exp Optom*. 2011 Mar;94(2):133–49.
40. Höhn R, Mirshahi A, Nickels S, Schulz A, Wild PS, Blettner M, et al. Cardiovascular medication and intraocular pressure: results from the Gutenberg Health Study. *Br J Ophthalmol*. 2017 Dec;101(12):1633–7.
41. AZ, Gaspar, Flammer J HP. Influence of nifedipine on the visual fields of patients with optic-nerve-head diseases. *Eur J Ophthalmol*. 1994;4(1):24–8.
42. Koseki N, Araie M, Tomidokoro A, Nagahara M, Hasegawa T, Tamaki Y, et al. A Placebo-Controlled 3-Year Study of a Calcium Blocker on Visual Field and Ocular Circulation in Glaucoma with Low-Normal Pressure. *Ophthalmology*. 2008 Nov;115(11):2049–57.
43. Araie M, Mayama C. Use of calcium channel blockers for glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2011 Jan;30(1):54–71.
44. Strenn K, Matulla B, Wolzt M, Findl O, Bekes M-C, Lamsfuss U, et al. Reversal of endothelin-1—induced ocular hemodynamic effects by low-dose nifedipine in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 1998 Jan;63(1):54–63.
45. Krasieńska B, Karolczak-Kulesza M, Krasieński Z, Pawlaczyk-Gabriel K, Łopatka P, Głuszek J, et al. Effects of the time of antihypertensive drugs administration on the stage of primary open-angle glaucoma in patients with arterial hypertension. *Blood Press*. 2012 Aug 19;21(4):240–8.