

## Glaucoma e malattie sistemiche. Un approccio integrato

Prof. Luciano Quaranta  
USVD "Centro per lo studio del Glaucoma"  
Cattedra di malattie dell'apparato visivo  
Università degli studi di Brescia

Il glaucoma è una neurotticopatia progressiva, caratterizzato da una progressiva e lenta perdita delle cellule ganglionari.

La malattia è quindi associata ad una modificazione di varie strutture oculari, quali la testa del nervo ottico e la retina, che produce i caratteristici segni clinici ad essa associati: aumento della fisiologica escavazione della testa del nervo ottico, rimodellamento del bordo neurale papillare e corrispettive alterazioni della capacità visiva spaziale (campo visivo).

Nonostante continue ed approfondite ricerche, ancora oggi la patogenesi del glaucoma primario ad angolo aperto (GPAA) non è stata ancora completamente chiarita. Infatti, se da un lato numerosi studi clinici e di popolazione hanno in parte spiegato il ruolo della pressione oculare (PO) nel determinismo e nella progressione del glaucoma, ancora molta strada rimane da percorrere per comprendere in maniera più completa gli altri fattori di rischio patogenetici ed il loro peso come con-causa della degenerazione delle cellule ganglionari e dei loro assoni.

Negli ultimi anni la definizione stessa del GPAA è stata modificata, nel senso che originariamente il termine glaucoma veniva immancabilmente associato ad un aumento della PO. Ancora oggi, sebbene da un punto di vista clinico vengano distinte le forme di glaucoma associate o meno ad iperbarismo oculare, la PO viene valutata come uno dei fattori di rischio causali, insieme ad altri fattori che possono essere classificati in oculari e sistemiche.

Tra i fattori di rischio oculari, oltre alla PO, altri fattori additivi sono stati chiaramente identificati: un ridotto spessore corneale, la presenza di pseudoesfoliatio, l'emorragie della testa del nervo ottico. Anche se appare evidente che, da un punto di vista strettamente clinico, la PO rimane ad oggi l'unico fattore correggibile con la terapia medica.

Esistono peraltro tutta una serie di patologie sistemiche che sono state dimostrate essere in correlazione con il GPAA. Questo gruppo di patologie è generalmente, in via diretta o indiretta, a carico dell'apparato cardio-vascolare.

Ad ulteriore supporto del rapporto tra patologie sistemiche e GPAA, i dati che numerosi studi di popolazione condotti negli Stati Uniti ed Europa hanno messo in evidenza che una ridotta pressione di perfusione oculare è in forte correlazione con un aumento della prevalenza ed incidenza del GPAA. Risulta quindi evidente, che tutte quelle condizioni patologiche che possono alterare il flusso ematico oculare devono essere viste come un ulteriore fattore di rischio.

L'obiettivo di questa revisione critica della letteratura è quello di fornire i dati disponibili tra GPAA e fattori di rischio vascolari oculari e sistemiche. Inoltre verranno analizzati i dati presenti in letteratura sull'influenza dei farmaci antiglaucomatosi sulla pressione di perfusione oculare.

## **FATTORI DI RISCHIO VASCOLARI NEL GLAUCOMA**

Recentemente la ricerca, coadiuvata dai progressi ottenuti dalla diagnostica per immagini non invasiva, si è orientata verso i fattori di rischio vascolari (alterazione della perfusione oculare e perdita dell'autoregolazione) in seguito a diverse evidenze cliniche.

Nel 1950, quando fu introdotta la riduzione farmacologica della pressione arteriosa sistemica, pazienti glaucomatosi stabili, ai quali venne somministrata una terapia antiipertensiva sistemica, mostrarono una progressione del danno a livello del campo visivo<sup>(3)</sup>.

Il trattamento dell'ipertensione arteriosa sistemica può accelerare lo sviluppo del danno perimetrico in quanto episodi ipotensivi sistemiche possono danneggiare la testa del nervo ottico<sup>(5)</sup>.

## **IPERTENSIONE ARTERIOSA E VASOSPASMO**

Il ruolo dell'ipertensione arteriosa sistemica è controverso: nel Barbados Eye Study e nell'Egna-Neumarkt Study non è stata segnalata alcuna correlazione con tale patologia mentre nel Baltimore Eye Study e nel Rotterdam Study un'elevata pressione arteriosa sistemica è associata ad un incremento di prevalenza del glaucoma ad angolo aperto, in realtà aggiustando i dati per età si presume che l'ipertensione sistemica possa avere un effetto protettivo sui soggetti con età inferiore a 60 anni ed un effetto negativo su quelli con più di 70 anni. Si ipotizza che, nelle fasi precoci dell'ipertensione sistemica, prima che tale patologia causi un danno a livello dei piccoli vasi, l'aumento della pressione arteriosa possa favorire un incremento del flusso o aumentare la resistenza idrostatica alla

chiusura dei piccoli vasi e quindi proteggere le cellule ganglionari ed i loro assoni dal danno. Più tardi, quando si manifesta un danno a livello dei piccoli vasi ed aumenta la resistenza al flusso, può essere giustificata un'associazione positiva tra ipertensione e danno a livello del nervo ottico<sup>(2,6,7,8)</sup>.

E' stato dimostrato che esiste anche una correlazione tra pressione arteriosa sistemica e PO<sup>(6,7,8)</sup>.

Un incremento di 10 mm Hg della pressione arteriosa sistolica e diastolica è associato ad un aumento della pressione intraoculare che va da 0,24 a 0,25 e da 0,19 a 0,40 mm Hg rispettivamente, a seconda dei diversi studi.

Questa correlazione tra l'incremento della pressione arteriosa ed un incremento della pressione intraoculare è stato osservato in tutti i soggetti di ampi studi di popolazione<sup>(6,7,8)</sup> ed è indipendente dalla presenza di glaucoma.

L'incremento della pressione intraoculare è però di così modeste proporzioni da non rivestire significativo rilievo clinico nella patogenesi della malattia glaucomatosa come nell'Egna-Neumarkt Study<sup>(7)</sup>.

Ben più importante è l'evidenza che patologie a patogenesi ischemica, come l'emigrania, sono più frequenti nei soggetti affetti da glaucoma a bassa pressione rispetto ai soggetti normali.

Questo suggerisce che il vasospasmo può avere un ruolo nella patogenesi del danno glaucomatoso<sup>(9)</sup>.

Drance ha dimostrato che la presenza di vasospasmo in alcuni pazienti con glaucoma a pressione normale<sup>(10)</sup>.

Tra i fattori di rischio vascolari sono infatti compresi episodi di vasospasmo che danneggiano l'autoregolazione (il circolo del nervo ottico e quello retinico sono dotati di autoregolazione<sup>(11,12)</sup>)<sup>(13)</sup>

Il vasospasmo riduce il calibro dei vasi sanguigni causando un aumento della resistenza con una riduzione del flusso ematico, quindi è in grado di interferire con l'autoregolazione, che dipende dalla capacità delle arteriole di dilatarsi quando si verifica un aumento della pressione intraoculare o la riduzione della pressione sanguigna. Nelle persone con vasospasmo l'autoregolazione può essere poco efficace e portare ad un'insufficienza circolatoria<sup>(14)</sup>.

## ALTERAZIONI DEL FLUSSO EMATICO E PRESSIONE DI PERFUSIONE OCULARE

Altri studi hanno evidenziato tramite l'utilizzo dell'eco-doppler alterazioni circolatorie nei soggetti glaucomatosi.

In pazienti con glaucoma asimmetrico ed alterazioni del campo visivo monolaterali, entrambi gli occhi mostravano una riduzione della velocità di flusso ed un aumento dell'indice di resistività nell'arteria centrale della retina e nelle arterie ciliari posteriori brevi, alterazioni queste non presenti in soggetti sani utilizzati come controllo.

Inoltre i valori di velocità di flusso nell'arteria centrale della retina risultavano inferiori nell'occhio con danno perimetrico maggiore<sup>(15)</sup>.

Questo suggerisce che le alterazioni del flusso possono manifestarsi precocemente, piuttosto che come conseguenza del danno, a livello del nervo ottico glaucomatoso<sup>(3)</sup>.

Il flusso ematico a livello oculare dipende dalla pressione di perfusione e dalle resistenze al flusso (secondo la legge di Laplace il flusso ematico è direttamente proporzionale alla pressione di perfusione ed inversamente proporzionale alle resistenze vascolari). La pressione di perfusione oculare media si ottiene dalla differenza tra la pressione arteriosa media (pressione arteriosa sistolica-1/3[pressione sistolica-pressure diastolica]) a livello orbitario e la pressione venosa. Per convenzione la pressione venosa può essere rappresentata dalla pressione intraoculare (IOP): quest'ultima deve essere necessariamente appena superiore alla pressione venosa per evitare il collasso delle vene:

Pressione di perfusione media = Pressione arteriosa media – IOP

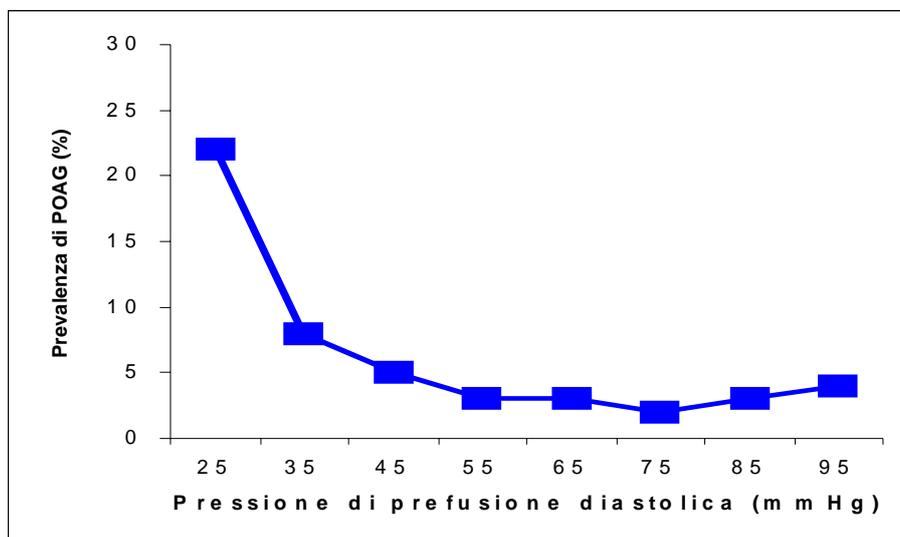
Si possono inoltre identificare una pressione di perfusione sistolica e una diastolica:

Pressione di perfusione sistolica = Pressione arteriosa sistolica – IOP

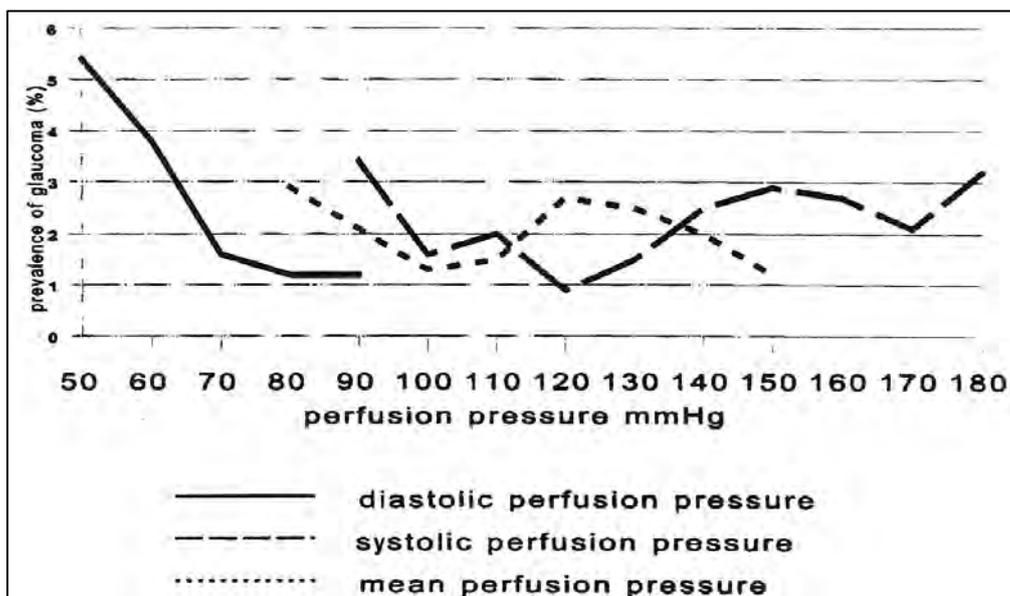
Pressione di perfusione diastolica = Pressione arteriosa diastolica – IOP

Quanto più elevata è la pressione di perfusione tanto maggiore sarà il flusso sanguigno in un determinato distretto corporeo.

Come emerge da grandi studi di popolazione una ridotta pressione di perfusione diastolica è associata ad un marcato e progressivo incremento nella frequenza del glaucoma primario ad angolo aperto<sup>(2,7,8)</sup>.



Nel Baltimore Study la prevalenza di glaucoma aumenta quando la pressione di perfusione diastolica raggiunge valori al di sotto dei 50 mm Hg, mentre nello studio condotto sulla popolazione di Egna-Neumarkt la prevalenza inizia ad aumentare nettamente per valori di pressione di perfusione diastolica inferiori a 70 mm Hg.



Nel Barbados Eye Study la pressione di perfusione diastolica media era di  $63 \pm 14.9$  mm di mercurio nei soggetti sani, mentre era di  $53.8 \pm 14.9$  mm di mercurio nei soggetti glaucomatosi. Bonomi attribuisce queste differenze al fattore razziale. Infatti approssimativamente metà della popolazione del Baltimore Study era Afro Americana, la maggior parte dei partecipanti al Barbados study era di razza Africana mentre i partecipanti all'Egna-Neumarkt Study erano di razza Caucasica.

Si può comunque concludere che un importante aumento del rischio di sviluppare glaucoma si abbia quando la pressione di perfusione diastolica oculare è inferiore a 55 mm Hg<sup>(7)</sup>.

Anche il Framingham Eye Study ha confermato l'importanza del rapporto tra la pressione arteriosa sistemica e la pressione intraoculare nell'influenzare la malattia glaucomatosa, infatti tra i pazienti afferenti allo studio il rapporto pressione sanguigna/pressione intraoculare era significativamente più basso tra i soggetti con difetti del campo visivo attribuibili a glaucoma, rispetto ai soggetti senza difetti del campo visivo<sup>(8)</sup>.

Alla riduzione della pressione di perfusione oculare può essere associato, come detto precedentemente, un aumento dell'incidenza di glaucoma primario ad angolo aperto.

La pressione di perfusione oculare dipende direttamente dalla pressione arteriosa sistemica, quindi una riduzione di quest'ultima è in grado di ridurre il flusso sanguigno a livello del nervo ottico.

L'evoluzione nelle tecniche del monitoraggio ambulatoriale della pressione sanguigna ha permesso di ottenere un profilo completo delle variazioni della pressione arteriosa sistemica nelle 24-ore, consentendo così di evitare la misurazione isolata della pressione nello studio medico, che può essere responsabile della cosiddetta "ipertensione da camice bianco"<sup>(18)</sup>.

Tale monitoraggio mediante uno sfigmo-manometro automatico computerizzato (holter pressorio) è utilizzato per identificare e monitorare pazienti affetti da ipertensione sistemica, ipertensione episodica (ad esempio quella causata dal feocromocitoma), ipotensione episodica come quella che si manifesta nell'ipotensione ortostatica<sup>(20,21,22,23)</sup>.

Inoltre è possibile monitorare l'efficacia dei farmaci antiipertensivi sistemici e la durata del loro effetto<sup>(24)</sup>.

Dalle misurazioni ottenute tramite il monitoraggio della pressione arteriosa sistemica in popolazioni di soggetti sani ed ipertesi è stato definito un caratteristico profilo delle modificazioni della pressione sanguigna nelle 24-ore<sup>(19)</sup>.

Si è evidenziato che sia la pressione sistolica che la diastolica subiscono un decremento durante il sonno.

Il meccanismo in causa per la riduzione dei valori pressori notturni sembra essere una riduzione dell'attività simpatica cui fa seguito una diminuzione delle catecolamine che produce bradicardia, diminuito output cardiaco e riduzione delle resistenze periferiche<sup>(19)</sup>.

Nel profilo pressorio è evidente un "trough" approssimativamente tra le 2 e le quattro di notte, mentre il valore di pressione più elevato si osserva comunemente come uno "spike" transitorio immediatamente dopo il risveglio la mattina, o come un "peak" a metà pomeriggio<sup>(19)</sup>.

I pazienti possono essere divisi nei cosiddetti “dippers” o “non-dippers” in base al criterio che, sia il valore medio diurno della pressione sistolica, sia quello della diastolica, si riducano di più del 10% durante la notte<sup>(25)</sup>.

In base a diversi studi effettuati su soggetti sani è stato evidenziato che la riduzione pressoria che si verifica durante la notte può variare tra il 7 e il 19% per la pressione sistolica e tra il 13 e il 21% per la pressione diastolica, rispetto alla pressione diurna<sup>(26,27,28)</sup>.

I soggetti “dippers” sono approssimativamente due terzi della popolazione sana<sup>(25)</sup>.

È possibile che fluttuazioni giornaliere molto ampie, causando una marcata caduta della pressione arteriosa notturna, siano in grado di compromettere l’apporto ematico alla testa del nervo ottico.

Questo potrebbe essere clinicamente rilevante in pazienti con un’alterazione dell’autoregolazione<sup>(19)</sup>.

Le patologie vascolari a livello oculare frequentemente si manifestano nelle ore notturne, infatti spesso la riduzione visiva che si manifesta nella neuropatia ottica ischemica anteriore o nella occlusione della vena centrale della retina si rende evidente al momento del risveglio<sup>(29)</sup>.

È possibile che un’ipotensione notturna severa possa essere un fattore scatenante per tali patologie<sup>(29)</sup>.

A supporto di questa teoria, si può evidenziare come ampi “dips” pressori notturni siano stati implicati in patologie ischemiche anche a livello sistemico ad esempio infarti miocardici manifestatisi di notte, soprattutto l’infarto subendocardico, che è correlato ad una perfusione cardiaca ridotta piuttosto che ad una trombosi o gli accidenti cerebrovascolari che frequentemente si manifestano durante le ore notturne o durante il riposo<sup>(30,31,32,33)</sup>.

È stato dimostrato che l’ipotensione notturna è un fattore in grado di influenzare il dolore ischemico a livello degli arti inferiori a riposo e lo sviluppo di gangrena nei pazienti con insufficienza arteriosa severa<sup>(34,35)</sup>.

Monitorando la perfusione locale e sistemica, si è evidenziato un picco ischemico e la manifestazione dei sintomi durante i “dips” pressori notturni<sup>(34)</sup>. Nei soggetti glaucomatosi la progressione della malattia è lenta, quindi modesti insulti ischemici ripetuti che si manifestino durante la notte potrebbero essere responsabili di un danno a livello della testa del nervo ottico, soprattutto in pazienti con fattori di rischio vascolare noti<sup>(19)</sup>.

Diversi studi hanno evidenziato che tra i pazienti glaucomatosi sono molto frequenti i cosiddetti soggetti “dippers” e i loro dips nella pressione arteriosa notturna sono più ampi

rispetto a quelli dei soggetti non glaucomatosi (Hayreh ha dimostrato una riduzione significativa ( $P < .0001$ ) del 26% dei valori della pressione sistolica media e del 33% nella pressione diastolica media durante la notte)<sup>(29,36,37)</sup>.

Inoltre ci sono significativamente più “dippers” tra i soggetti con progressione del danno glaucomatoso rispetto a quelli in cui il difetto del campo visivo è stabile, come dimostrato da Graham<sup>(19)</sup>. Ovviamente l'aumento della pressione intraoculare può causare una riduzione della pressione di perfusione, ma questi studi hanno trovato simili alterazioni anche nei soggetti in cui la pressione intraoculare non era elevata<sup>(14)</sup>.

Vista l'importanza che questa marcata ipotensione notturna sembra avere nella patogenesi della malattia glaucomatosa, è lecito chiedersi come si comporta il profilo pressorio dei pazienti glaucomatosi affetti da ipertensione arteriosa che assumono una terapia antiipertensiva.

Quando i pazienti affetti da ipertensione arteriosa sono trattati con farmaci antiipertensivi sistemici, l'abbassamento dei valori pressori riduce la mortalità e la morbilità cardiovascolare.

Studi clinici hanno dimostrato che se la pressione diastolica è ridotta al di sotto di un livello critico, l'effetto benefico si perde e si assiste ad un aumento del tasso di mortalità e morbilità. Questo è chiamato “J-shaped curve phenomenon”<sup>(45)</sup>.

Anche Floras<sup>(32)</sup> ha valutato gli effetti del trattamento con betabloccanti sistemici sull'ipotensione notturna, in 34 pazienti asintomatici affetti da ipertensione arteriosa.

Undici di questi pazienti che assumevano terapia, durante il sonno, avevano valori di pressione diastolica pari a 50 mm Hg o inferiori, valori simili erano riscontrabili in soli due pazienti prima dell'inizio del trattamento.

In alcuni dei pazienti che assumevano betabloccanti, è stata rilevata una pressione diastolica media pari o inferiore a 30 mm Hg durante 7 ore di monitoraggio notturno e tra 30 e 40 mm Hg durante 10 ore di monitoraggio notturno, mentre il valore medio più basso rilevato durante il sonno, prima dell'inizio della terapia sistemica, era 48 mm Hg.

Floras conclude che durante il sonno, il trattamento antiipertensivo sistemico può causare una riduzione della pressione di perfusione a livello delle arterie coronarie in pazienti con stenosi critiche con ridotta riserva vasodilatatoria.

Quindi l'ipotensione notturna non riconosciuta potrebbe essere il motivo per cui il trattamento farmacologico non diminuisce il rischio di infarto miocardico in alcuni pazienti affetti da ipertensione arteriosa sistemica.

Valutando quindi l'effetto della riduzione farmacologica della pressione arteriosa dal punto di vista degli effetti a livello oculare, in uno studio condotto da Hayreh<sup>(46)</sup> è stato evidenziato che in pazienti affetti da ipertensione arteriosa sistemica un' improvvisa ed ampia riduzione della pressione arteriosa può causare una otticopatia ischemica anteriore. Inoltre, come dimostrato sempre da Hayreh<sup>(29)</sup>, tra pazienti glaucomatosi affetti da ipertensione sistemica, in terapia con farmaci ipotensivi per via orale, che mostravano un deterioramento progressivo del campo visivo, era evidente una significativa riduzione notturna percentuale della pressione arteriosa, rispetto ai pazienti glaucomatosi senza progressione del danno perimetrico (28.7%  $\pm$ 1.4% paragonato al 22.2%  $\pm$ 1.7% per la pressione sistolica e 36.3%  $\pm$  1.6% rispetto al 31.1%  $\pm$  2.0% per la pressione diastolica).

### Studi che valutano la pressione arteriosa nelle 24 h in pazienti glaucomatosi

<b>Autore</b>	<b>Pazienti</b>	<b>Controlli</b>	<b>Risultati</b>
<b>Kaiser</b> <sup>(37)</sup>	POAG 78 NTG 39	32	↓ PA negli NTG e nei POAG progressivi
<b>Kaiser</b> <sup>(38)</sup>	POAG 4		↓ PA notturna
<b>Bechetolle</b> <sup>(39)</sup>	POAG 16 NTG 16		↓ PA negli NTG Ampia variabilità notturna PA sistolica
<b>Yazici</b> <sup>(40)</sup>	OH 19 HTG 22 NTG 18		Nessuna differenza di PA e % di dip notturni ↑ Drop notturni (< 90 mmHg) in NTG
<b>Detry</b> <sup>(41)</sup>	POAG 36		↓ Dip in POAG progressivi (se presenti + ampi)
<b>Muzyka</b> <sup>(42)</sup>	POAG 15 NTG 20	11	↑ Big dippers tra i glaucomi Dip + ampi in NTG
<b>Collignon</b> <sup>(43)</sup>	POAG 51 NTG 19		↑ Dip notturni sistolici nei glaucomi progressivi
<b>Graham</b> <sup>(19)</sup>	POAG 46 NTG 38	11	↓ Pa notturna + ampia e dip + ampi nei glaucomi progressivi
<b>Gherghel</b> <sup>(44)</sup>	POAG 193		Parametri di flusso retrobulbare più alterati tra i big dippers
<b>Hayreh</b> <sup>(29)</sup>	POAG 21 NTG 67 AION 53		↓ PA diastolica notturna soprattutto in NTG con dip diastolici più ampi ↑ Big dippers

## **INFLUENZA SULLA PRESSIONE ARTERIOSA SISTEMICA E SULLA PRESSIONE DI PERFUSIONE OCULARE DELLA TERAPIA ANTIGLAUCOMATOSA TOPICA**

Anche la terapia topica per il glaucoma, visto il noto assorbimento sistemico dei colliri attraverso i vasi congiuntivali e la mucosa nasale, potrebbe influire sulla pressione arteriosa, considerando che tra i farmaci antiglaucomatosi ci sono diverse molecole utilizzate per la riduzione farmacologica della pressione arteriosa sistemica (betabloccanti, alfa-agonisti, inibitori dell'anidrasi carbonica).

Alvan<sup>(47)</sup> ha dimostrato che, dopo somministrazione di timololo 0.5% collirio (equivalente a 0.8 mg di timololo maleato 2 volte al giorno) per due settimane, più dell'88% della dose era stata assorbita nella circolazione sistemica e la concentrazione plasmatica era superiore a 5 ng per ml.

Un'ulteriore conferma dell'assorbimento sistemico dei farmaci oculari topici viene da un lavoro di Kaila<sup>(48)</sup> che ha valutato l'assorbimento sistemico di 20 microlitri di timololo 0.5% instillato nel fornice congiuntivale inferiore di 6 volontari sani. Già dopo tre minuti tutti i soggetti tranne uno mostravano concentrazioni di timololo misurabili (uguali o maggiori di 215 pg/ml) nel plasma. Il rapido assorbimento sistemico del timololo instillato topicamente in questo studio spiega la rapida comparsa degli effetti collaterali sistemici riportati in seguito alla terapia topica con timololo. Numerosi studi hanno infatti valutato gli effetti sistemici, e nella fattispecie a livello del sistema cardiovascolare, della terapia antiglaucomatosa topica. Come evidenziato nei vari studi citati sia la brimonidina che il timololo per uso topico sono in grado di influenzare la pressione arteriosa sistemica e di conseguenza la pressione di perfusione oculare andando ad agire non solo sulla pressione intraoculare ma anche sulla perfusione oculare che è in rapporto alla pressione arteriosa sistemica. Nella maggior parte degli studi rinvenibili in letteratura i dati relativi alla pressione arteriosa sistemica dopo somministrazione di colliri antiglaucomatosi sono stati ottenuti con singole rilevazioni durante il giorno e pochi studi prospettici valutano la pressione arteriosa nelle 24 ore tramite monitoraggio dinamico.

## Effetti sistemici dopo somministrazione topica di farmaci antiglaucomatosi oculari

Autore	Pazienti	Farmaco	Effetto sistemico
<b>Sebastiani<sup>(49)</sup></b>	POAG 32	Brimonidina	Non altera la PA media Pressione di perfusione oculare
<b>Yuksel<sup>(50)</sup></b>	OHT 20	Brimonidina	↓ FC ↓ PA
<b>Nordlund<sup>(51)</sup></b>	Sani 24	Timololo Brimonidina	↓ FC ↓ PA sistolica
<b>Stewart<sup>(52)</sup></b>	Sani 20	Timololo Brimonidina	↓ FC ↓ PA sistolica
<b>Nino<sup>(53)</sup></b>	Sani 24	Timololo	↓ FC
<b>Korte<sup>(54)</sup></b>	Sani 8	Timololo gocce vs endovena	↓ FC e ↓ BP =
<b>Stewart<sup>(55)</sup></b>	Sani 30	Timololo	↓ FC

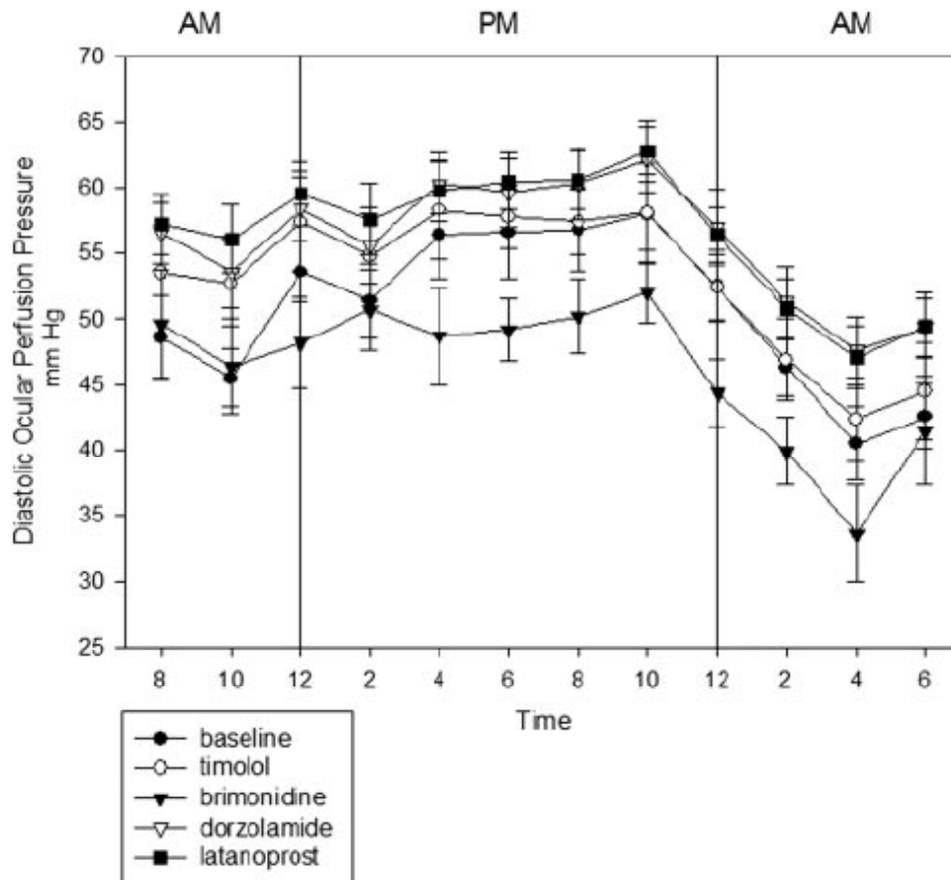
Con la finalità di determinare l'effetto dei farmaci antiglaucomatosi sulla PO nictemerale e sulla pressione arteriosa misurata nelle 24 ore, Quaranta e collaboratori hanno realizzato uno studio clinico randomizzato su 27 pazienti glaucomatosi alla prima diagnosi e in assenza di trattamenti cardiovascolari sistemici, valutando queste variabili dopo la somministrazione per via topica di Brimonidina, Dorzolamide, Timololo e Latanoprost.<sup>(69)</sup>

I risultati dello studio hanno evidenziato: che latanoprost è stato in grado di indurre una riduzione uniforme della PO nelle 24 ore, inoltre timololo ha indotto una riduzione della PO sovrapponibile a latanoprost nelle ore diurne e dorzolamide sovrapponibile a latanoprost durante le ore notturne; brimonidina ha indotto una riduzione di PO simile a dorzolamide nelle ore diurne e timololo nelle ore notturne. Per quanto riguarda la pressione arteriosa latanoprost e dorzolamide non hanno mostrato effetto sulla pressione arteriosa nictemerale; timololo ha indotto una significativa riduzione della pressione arteriosa nella media delle 24 ore, sebbene non in tutti i punti esaminati; brimonidina ha indotto una riduzione altamente significativa della pressione diastolica e sistolica nelle 24 ore quando confrontata con il valore di baseline e con gli altri farmaci. Solo latanoprost e dorzolamide

<b>Vuori<sup>(56)</sup></b>	Sani 45 (con cataratta)	Timololo	↓ FC
<b>Dorigo<sup>(57)</sup></b>	POAG 15	Timololo	↓ FC ↓ PA diastolica
<b>Kuba<sup>(58)</sup></b>	Sani 15 in terapia Controlli 15	Latanoprost	Nessun effetto sistemico
<b>Camras<sup>(59)</sup></b>	Glaucomi 198 (OHT+POAG)	Latanoprost	Nessun effetto sistemico
<b>Watson<sup>(60)</sup></b>	POAG 277	Latanoprost	Nessun effetto sistemico
<b>Biollaz<sup>(61)</sup></b>	Sani 12	Dorzolamide	Nessun effetto sistemico
<b>Harris<sup>(62)</sup></b>	NTG 20	Dorzolamide	Nessun effetto sistemico
<b>Adamsons<sup>(63)</sup></b>	Glaucomi 304 (OHT+POAG)	Dorzolamide	Nessun effetto sistemico
<b>Strahlman<sup>(64)</sup></b>	Glaucomi 523 (OHT+POAG)	Dorzolamide	Nessun effetto sistemico
<b>Wilkerson<sup>(65)</sup></b>	Glaucomi 28 (OHT+POAG)	Dorzolamide	Nessun effetto sistemico

sono stati in grado di indurre un aumento significativo della pressione diastolica per fusione diastolica nelle 24 ore; timololo ha indotto un aumento sebbene non significativo della

pressione di perfusione diastolica, brimonidina ha invece indotto un decremento significativo della pressione di perfusione diastolica notturna.



## Conclusioni

Da quanto abbiamo visto in questa rassegna della letteratura, sembra evidente che il glaucoma è una malattia oculare in stretta correlazione con malattie sistemiche, che ne possono influenzare sia l'insorgenza, ma anche la velocità di progressione del danno anatomico e funzionale. Vari studi hanno chiaramente dimostrato che alcuni farmaci anti-glaucomatosi possono influenzare in maniera favorevole la pressione di perfusione oculare, riducendo la PO e non riducendo la pressione arteriosa.

Ulteriori studi si rendono comunque necessari, per capire l'importanza delle fluttuazioni della PO nelle 24 ore e della pressione di perfusione notturna per modificare a lungo termine la prognosi della patologia glaucomatosa.

Una valutazione globale del paziente glaucomatoso si rende quindi indispensabile per meglio inquadrare ogni singolo paziente, per decidere quali strategie terapeutiche

intraprendere, non solo in relazione alla patologia oculare, ma nell'ambito di una visione più ampia della "sindrome glaucomatosa".

PO=pressione oculare

IOP=Intra-Ocular Pressure

GPAA=Glaucoma Primario ad Angolo Aperto

POAG=Primary Open-Angle Glaucoma

OHT oppur OH =Ocular Hyper-tension

NTG=Normal Tension Glaucoma

PA=Pressione Arteriosa

AION=Anterior Ischemic Optic Neuropathy

FC=Frequenza Cardiaca

### BIBLIOGRAFIA

- 1) Gherghel D, Orgul S, Gugleta K, Gekkieva M, Flammer J: Relationship between ocular perfusion pressure and retrobulbar blood flow in patients with progressive damage. *Am J Ophthalmol* 2000;130:597-605.
- 2) Leske MC, Connel MS, Wu SY, Hyman L, Schachat AP: Risk factors for open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1995;113:918-924.
- 3) Drance SM: Glaucoma: A look beyond intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 1997; 123(6):817-9.
- 4) Lundberg L, Wettrell K, Linner E: Ocular hypertension. A prospective twenty-year follow-up study. *Acta ophthalmol (Copenh)* 1987;65(6):705-8.
- 5) Goldberg I, Hollows FC, Kass A, Becker B: Systemic factors in patients with low-tension glaucoma. *Br. J. Ophthalmol* 1981; 65:56-62.
- 6) Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley Ha, Javitt JC: Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1995;113:216-221.
- 7) Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A: Vascular risk factors for primary open angle glaucoma (The Egna-Neumarkt study). *Ophthalmology* 2000;107(7):1287-1293.
- 8) Dielemans I, Vingerling JR, Algra D, Hofman A, Grobbee DE, De Jong PTVM: Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and systemic blood pressure in the general elderly population (The Rotterdam study). *Ophthalmology* 1995;102:54-60.
- 9) Phelps CD, Corbett JJ: Migraine and low-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1105-1108.
- 10) Drance SM, Douglas GR, Wijsman K, Schulzer M, Britton RJ: Response of blood flow to warm and cold in normal and low-tension glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 1988;105(1):35-9.
- 11) Weinstein JM, Duckrow RB, Beard D, Brennan RW: Regional optic nerve blood flow and its autoregulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983 ;24 :1599-1565.
- 12) Riva CE, Sinclair SH, Grunwald JE: Autoregulation of retinal circulation in response to decrease of perfusion pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981 ;21 :34-8.
- 13) Fenton S, O'brien C: Flusso ematico oculare nel glaucoma. *Glaucoma World* 1988; N°17

- 14) Drance SM: The concept of chronic open-angle glaucoma: a personal view. *Ophthalmologica* 1996;210:251-256.
- 15) Nicoletta MT, Drance SM, Rankin SJ, Buckley AR, Walman BE: Color doppler imaging in patients with asymmetric glaucoma and unilateral visual field loss. *Am J Ophthalmol* 1996;121(5):502-10.
- 16) Kerr J, Nelson P, O'Brien C: a comparison of ocular blood flow in untreated primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 1998;126:42-51.
- 17) Findl O, Rainer G, Dallinger S, Dorner G, Polak K, Kiss B, Georgopoulos M, Vass C, Schmetterer L: Assessment of optic disc blood flow in patients with open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2000;130:589-596.
- 18) Pickering TG, James GD, Boddie C, et al.: How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988;259:225-8.
- 19) Graham SL, Drance S, Wijsman K, Douglas GR, Mikelberg FS: Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma (The nocturnal dip). *Ophthalmology* 1995;102:61-69.
- 20) Pickering TG. Ambulatory monitoring and blood pressure variability. London:Science Press, 1991.
- 21) O'Brien E, Cox J, O'Malley K: The role of twenty-four-hour ambulatory blood pressure measurement in clinical practice. *J Hypertens* 1991;9(8):S63-5.
- 22) Imai Y, Abe K, Miura Y, et al. : Hypertensive episodes and circadian fluctuations of blood pressure in patients with pheochromocytoma : studies by long-term blood pressure monitoring based on a volume-oscillometric method. *J Hypertens* 1988;6:9-15.
- 23) Zacharian PK, Krier J, Schwartz GL: Orthostatic Hypotension and ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1991;9(8):S78-80.
- 24) Tochikubo O, Minamisawa K, Miyakawa T, et al.: Blood pressure during sleep: antihypertensive medication. *Am J Cardiol* 1991;67:18B-25B.
- 25) Verdecchia P, Schillaci G, Porcellati C: Dippers versus non dippers. *J Hypertens* 1991;9(8):S42-4.
- 26) Kennedy HL, Horan MJ, Sprague MK, Padgett NE, Shriver KK: Ambulatory blood pressure in healthy normotensive males. *Am Heart J* 1983;106:717.
- 27) Wallace JM, et al. : Ambulatory blood pressure in 199 normal subjects, a collaborative study. In Weber MA and Drayer JIM: Ambulatory blood pressure monitoring. Darmstadt; Steinkopff Verlag, 1984, pp. 117-127.
- 28) Drayer JIM, Weber MA, Chard ER: Non-invasive automated blood pressure monitoring in ambulatory normotensive men. In Weber MA and Drayer JIM: Ambulatory blood pressure monitoring. Darmstadt; Steinkopff Verlag, 1984, pp. 129-135.
- 29) Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WLM: Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol* 1994;117:603-624.
- 30) Caplan LR, Stein RW: Stroke. A clinical approach. Boston, Butterworths; 1986, p. 11.
- 31) Marsh EE, Biller J, Love BB, Gordon DL: Circadian variation in onset of acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 1990;47:1178.
- 32) Floras JS: Antihypertensive treatment, myocardial infarction, and nocturnal myocardial ischaemia. *Lancet* 1988;2:994-6.
- 33) Kleiman N, Schechtman K, Young P, et al.: Diltiazem reinfarction study. Lack of diurnal variation in the occurrence of non-Q wave infarction. *Circulation* 1990;81:548-55.

- 34) Jelnes R, Bulow J, Tonnesen KH, et al.: Why do patients with severe arterial insufficiency get pain during sleep? *Scand J Clin Lab Invest* 1987;447:649-54.
- 35) Jelnes R: Development of gangrene during sleep. *Scand J Clin Lab Invest* 1990 ;50 :351-61.
- 36) Graham SL, Drance S, Wijsman K, Douglas GR, Mikelberg FS: Nocturnal hypotension in glaucoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34(suppl.):1286.
- 37) Kaiser HJ, Flammer J, Graf T, Stumpfig D: Systemic blood pressure in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993; 231:677-680.
- 38) Kaiser HJ, Flammer J: Systemic hypotension: risk factor for glaucomatous damage? *Ophthalmologica* 1991;203:105-108.
- 39) Bechettille A, Bresson-Dumont H: Diurnal and nocturnal blood pressure drops in patients with focal ischemic glaucoma. *Graefes Arch-Clin Exp Ophthalmol* 1994;232:675-679.
- 40) Yazici B, Usta E, Erturk H, Dilek K: Comparison of ambulatory blood pressure values in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Eye* 2003;17(5):593-8.
- 41) Detry M, Boschi A, Ellinghaus G, De Plaen JF: Simultaneous 24-hour monitoring of intraocular pressure and arterial blood pressure in patients with progressive and non-progressive primary open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 1996;6(3):273-8.
- 42) Muzycza M, Nizankowska MH, Kozirowska M, Zajac-Pytrus H: Occurrence of nocturnal arterial hypotension in patients with primary open-angle glaucoma and normal tension glaucoma. *Klin Oczna* 1997;99(2):109-13.
- 43) Collignon N, Dewe W, Guillaume S, Collignon-Brach J: Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma patients. The nocturnal systolic dip and its relationship with disease progression. *Int Ophthalmol* 1988;22(1):19-25.
- 44) 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.
- 45) Farnett L, Mulrow CD, Lin WD, Lucey C, Tuley MR: the J-curve phenomenon and treatment of hypertension. Is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAMA* 1991;265:489.
- 46) Hayreh SS, Servais GE, Virdi PS: Fundus lesions in malignant hypertension. V. Hypertensive optic neuropathy. *Ophthalmology* 1986;93(1):74-87.
- 47) Alvan G, Calissendorf B, Seideman P, Widmark K, Widmark G: Absorption of ocular timolol. *Clin Pharmacokinet* 1980;5:95-100.
- 48) Kaila T, Salminen L, Huupponen R: Systemic absorption of topically applied ocular timolol. *J Ocul Pharmacol* 1985;1(1):79-83.
- 49) Sebastiani A, Parmeggiani F, Costagliola C, Ciancaglini M, D'Oronzo E, Mastropasqua L: Effects of acute topical administration of clonidine 0.125%, apraclonidine 1.0% and brimonidine 0.2% on visual field parameters and ocular perfusion pressure in patient with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2002;236:29-30.
- 50) Yuksel N, Karabas L, Altintas O, Yildirim Y, Caglar Y: A comparison of the short term hypotensive effects and side effects of unilateral brimonidine and apraclonidine in patients with elevated intraocular pressure. *Ophthalmologica* 2002;216(1):45-9.

- 51) Nordlund JR, Pasquale LR, Robin AL, Rudikoff MT, Ordman J, Chen KS, Walt J: The cardiovascular, pulmonary, and ocular hypotensive effects of 0.2% brimonidine. *Arch Ophthalmol* 1995;113(1):77-83.
- 52) Stewart WC, Stewart JA, Jackson AL: Cardiovascular effects of timolol maleate, brimonidine or brimonidine/timolol maleate in concomitant therapy. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80(3):277-81.
- 53) Nino J, Tahvanainen K, Uusitalo H, et al.: Cardiovascular effects of ophthalmic 0.5% timolol aqueous solution and 0.1% timolol hydrogel. *Clin Physiol Funct imaging* 2002;22(4):271-8.
- 54) Korte JM, Kaila T, Saari KM: Systemic bioavailability and cardiopulmonary effects of 0.5% timolol eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240(6):430-5.
- 55) Stewart WC, Stewart JA, Crockett S, Kubilus C, Brown A, Shams N: Comparison of the cardiovascular effects of unoprostone 0.15%, timolol 0.5% and placebo in healthy adults during exercise using a treadmill test. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80(3):272-6.
- 56) Vuori ML, Ali-Melkkila T, Lisalo E, Saari KM: Plasma and aqueous humour concentrations and systemic effects of topical betaxolol and timolol in man. *Acta Ophthalmol (Copenh.)* 1993;71(2):201-6.
- 57) Dorigo MT, Cerin O, Fracasso G, Altafini R: Cardiovascular effects of befunolol, betaxolol and timolol eye drops. *Int J Clin Pharmacol Res* 1990;10(3):163-6.
- 58) Kuba GB, Kurnatowski-billion M, austermann P: effect of latanoprost on ocular Hemodynamics and contrast sensitivity. 97<sup>th</sup> DOG Annual meeting 1999.
- 59) Camras CB, Alm A, Watson P, Stjernschantz J: Latanoprost, a prostaglandin analog, for glaucoma therapy. Efficacy and safety after 1 year of treatment in 198 patients. Latanoprost Study Groups. *Ophthalmology* 1996;103(11):1916-24.
- 60) Watson PG: Latanoprost. Two years' experience of its use in the United Kingdom. Latanoprost Study Group.
- 61) Biollaz J, Munafo A, Buclin T, Gervasoni JP, magnin JL, Jaquet F, Brunner-ferber F: Whole-blood pharmacokinetics and metabolic effects of the topical carbonic anhydrase inhibitor dorzolamide. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;47(5):455-60.
- 62) Harris A, Migliardi R, Rechtman E, Cole CN, Yee Ab, Garzosi HJ: Comparative analysis of the effects of Dorzolamide and Latanoprost on ocular hemodynamics in normal tension glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol* 2003;13(1):24-31.
- 63) Adamsons IA, Polis A, Ostrov CS, Boyle JE: Two-year safety study of Dorzolamide as monotherapy and with timolol and pilocarpine. Dorzolamide Safety Study. *Journal of Glaucoma* 1998;7(6):395-401.
- 64) Strahlman E, Tipping R, Vogel R: A double-masked, randomized 1-year study comparing Dorzolamide (Trusopt), Timolol, and Betaxolol. *Arch Ophthalmol* 1995;113(8):1009-16.
- 65) Wilkerson M, Cyrilin M, Lippa EA, Esposito D, Deasy D, Panebianco D, Fazio R, Yablonski M, Shields MB: Four-week safety and efficacy study of Dorzolamide, a novel, active topical carbonic anhydrase inhibitor. *Arch Ophthalmol* 1993;111(10):1343-50.
- 66) Heijl A, Leske MC, Bengtsson B et al.: Measuring visual field progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81(3):286-93.

- 67) Leske MC, Hejil A, Hussein M et al.: Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial. Arch Ophthalmol 2003;121(1):48-56.
- 68) Konstas AGP, Papapanos P, Tersis I et al.: Twenty-four-hour diurnal curve comparison of commercially available Latanoprost 0.005% versus the Timolol and Dorzolamide fixed combination. Ophthalmology 2003;110:1357-60.
- 69) Quaranta L, Gandolfo F, Turano R, Rovida F et al: The effect of topical hypotensive drugs on circadian IOP, blood pressure and calculated ocular perfusion pressure in patients with glaucoma. Inv Ophthalmol Vis Sci 2006;47:2917-23.

Servizio scientifico offerto da Merck Sharp & Dohme - "Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze dell'Autore e non necessariamente quelli dell'Azienda. Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto fornito dalla ditta produttrice".

Dep. AIFA 05/03/2008