

Факторы риска ПОУГ: Подход с точки зрения доказательной медицины

Несосудистые	Сосудистые
<ul style="list-style-type: none"> ВГД Суточные колебания ВГД Возраст Раса Семейный анамнез Генетические факторы Миопия ТЦЗР Женский пол ТЦЗР, толщина центральной зоны роговицы 	<ul style="list-style-type: none"> Диабет Системная гипертензия Мигрень Кровоизлияния на ДЗН Ночная системная гипотония Низкое перфузионное давление глаза

Drance S, et al. Am J Ophthalmol. 2001;131(6):699-708; Mitchell P, et al. Ophthalmology. 1999;106(10):2010-2015; Mitchell P, et al. Ophthalmology. 1997;104(4):712-718; Moore D, et al. Clin Ophthalmol. 2008;2(4):849-851; Ocular Hypertension Treatment Study Group and the European Glaucoma Prevention Study Group. Ophthalmology. 2008;115(11):2030-2036; Park S, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50(4):1522-1530; Wu J, et al. Arch Ophthalmol. 2006;124(7):950-954.

Низкое диастолическое перфузионное давление: фактор риска для белых и латиноамериканцев

Егна-Neumarkt (Белые, Италия)

- 4297 участников

Проекто VER (Латиноамериканцы, США)

- 4774 участников
- Увеличение частоты при понижении ПД

Bonomi L, et al. Ophthalmology. 2000;107(7):1287-1293; Quigley HA, et al. Arch Ophthalmol. 2001;119(12):1819-1826.

Факторы риска развития ПОУГ: The Barbados Eye Studies

Частота развития ПОУГ 4,4% за 9 лет

Факторы, влияющие на частоту развития ПОУГ	Относительный риск*
Возраст	1.04
Глаукома в семейном анамнезе	2.4
Повышение ВГД (на mm Hg)	1.12
Понижение систолического АД (≤ 116 mm Hg)	0.91 ^a
Понижение систолического, диастолического и среднего перфузионного давления глаза	0.66 ^b , 2.6 ^c

*Скорректированный для ВГД и АД

^aна 10 mmHg; ^bна 10 mmHg повышения среднего перфузионного давления; ^cнизкое среднее перфузионное давление (<40 mmHg) N=3222.

АД – артериальное давление; ВГД – внутриглазное давление

* Основано на моделях регрессии Cox, скорректированных для возраста, пола, ВГД, системной и местной гипотензивной терапии. Leske MC, et al. Ophthalmology. 2008;115(1):85-93.

Предвестники отдаленного прогрессирования : Исследование ранних проявлений глаукомы (EMGT)

11 лет – прогрессирование 67%

Предвестники прогрессирования	Относительный риск
Для всех пациентов:	
Низкое систолическое ПД	1.42
Кровоизлияния на ДЗН	1.02
Для пациентов с высоким исходным ВГД:	
Сердечно-сосудистые заболевания	2.75
Тонкая роговица	1.42
Для пациентов с низким исходным ВГД:	
Низкое систолическое АД	0.46

→ Роль сосудистого фактора в прогрессировании глаукомы

Leske MC, et al. Ophthalmology 2007;114(11):1965-1972.

Глазной кровоток 3/Утверждение 3(20)

- Более низкое перфузионное давление глаза (ПДГ=АД – ВГД) является фактором риска для первичной открытоугольной глаукомы

Weinreb RN, Harris A. Ocular Blood Flow in Glaucoma: Consensus Series 6. The Netherlands: Kugler Publications; 2009.

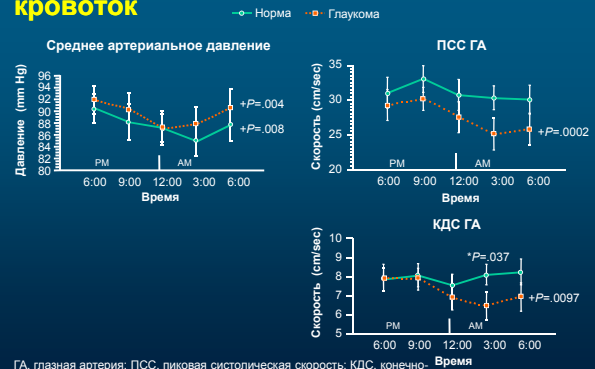
Ночное системное АД и ВГД

Adapted from Hayreh SS, et al. Ophthalmologica. 1999;213(2):76-96, and Liu JH, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999;40(12):2912-2917.

Физиологическая связь между перфузионным давлением и кровотоком при глаукоме: Дисфункция сосудистой ауторегуляции

13

Ночное артериальное давление и кровоток



ГА, глазная артерия; ПСС, пиковая систолическая скорость; КДС, конечно-диастолическая скорость
Adapted from Harris A, et al. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240(5):372-378.

14

Кровоток 5/Утверждение 4(33)

- Гипотеза о том, что лечение перфузионного давления глаза (ПДГ), а не только ВГД, дает положительный результат при глаукоме, требует подтверждения

Weinreb RN, Harris A. *Ocular Blood Flow in Glaucoma: Consensus Series 6*. The Netherlands: Kugler Publications; 2009.

15

Эпидемиологические факторы риска прогрессирования НТГ: CNTGS

- Кровоизлияния на ДЗН : 2.72 risk ratio
- Мигрень: 2.58 risk ratio
- Женский пол: 1.85 risk ratio

Drance S, et al. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(6):699-708.

16

Кровоизлияния на ДЗН при НТГ бывают чаще, и они крупнее

17

Пекинское глазное исследование (Beijing Eye Study): кровоизлияния на ДЗН, наблюдение в динамике

Из 10 глаз с выявленными при первичном осмотре кровоизлияниями на ДЗН через 5 лет в 8 глазах (80%) было отмечено прогрессирование глаукомы

Кровоизлияния на ДЗН при глаукоме в значительной степени связаны с прогрессированием заболевания

*Xu L, Wang Y, Jonas JB. The Beijing Eye Study. *Acta Ophthalmol* 2009;87:235

18

Постоянные в пространстве локальные выпадения поля зрения до и после кровоизлияний на ДЗН

- **ЦЕЛЬ:** Оценить частоту и расположение прогрессирования дефектов в поле зрения до и после выявления кровоизлияний на ДЗН
- **МЕТОДЫ:** Анализ фотографий ДЗН последовательных пациентов с глаукомой с > или = 5 SITA-Standard 24-2 исследованиями поля зрения
 - Для оценки локальных признаков прогрессирования и прогрессирования в целом до и после кровоизлияний на ДЗН был использован автоматизированный линейный регрессионный анализ

C. Gustavo, et al. IOVS. Oct 2009, vol. 50, No. 10; 4727-33.¹⁹

Постоянные в пространстве локальные выпадения поля зрения до и после кровоизлияний на ДЗН

ЗАКЛЮЧЕНИЯ:

- Постоянные в пространстве локальные изменения поля зрения возникали в местах, соответствующих возникающим в последующем кровоизлияниям на ДЗН
- Зоны, в которых происходили кровоизлияния на ДЗН, продолжали являться причиной более быстрого ухудшения поля зрения
- Предполагается, что быстрое локальное прогрессирование ухудшения поля зрения при ПОУГ предрасполагает к появлению кровоизлияний на ДЗН, а прогрессирование дефектов в поле зрения связано с продолжающимся повреждением прилежащих тканей

C. Gustavo, et al. IOVS. Oct 2009, vol. 50, No. 10; 4727-33. 20

Кровоизлияния на ДЗН (КДЗН) Патогенез

Кровоизлияния на ДЗН – признак повреждения стенки мелких сосудов (мельчайших вен/капилляров)

Предполагаемый патогенез:

(I) Сосудистые факторы:

- 1) Микроинфаркты в ГЗН¹⁻³
 - КДЗН, в целом, на ассоциированы с ватообразными очагами
- 2) Дисбаланс – периоды когда ВГД > венозного давления, скорости кровотока, и нестабильное давление закрытия вызывает коллапс капилляров + снижение капиллярной перфузии мельчайших сосудов в ГЗН^{1,3}
- 3) Колебание пульсового давления и резкое снижение давления в ригидной склере⁴

¹ Sonniqo B et al Arguments for a vascular glaucoma etiology. Acta Ophthalmologica 1993;71:433-444
² Quigley HA et al Optic nerve damage in human glaucoma. The site of injury an susceptibility to damage. Arch Ophthalmol 1981;99:434-49
³ Kraker et al The glaucoma theory updated. Acta Ophthalmol 1983;61:737-41
⁴ Jonas JB et al Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. Surv Ophthalmol 1999;43:293-320 21
⁵ Silko LZ et al Impact of IOP on venous outflow from the globe. J Glaucoma 1996;5:127-134

Кровоизлияния на ДЗН (КДЗН) Патогенез

(I) Сосудистые факторы (продолжение):

- Первичная сосудистая дисрегуляция – характеризуется неадекватным сужением артериол и неадекватным расширением венул при запуске механизма

4) Теория ПСД в патогенезе КДЗН¹

- Повышение уровня ET-1 и матричной металлопротеиназы -9 (MMP-9)²
- ET-1 приводит к повышению выработки простагландина E2-> уменьшается барьерная функция на уровне плотных контактов в эндотелии³
- MMP-9 разрушает базальную мембрану сосудистой стенки -> облегчается выход эритроцитов

¹ Grieshaber MC et al The pathogenesis of optic disc splinter haemorrhages: a new hypothesis. Acta Ophthalmol Scand 2005;94:62-68
² Flammer J et al Vasospasm, its role in the pathogenesis of diseases with particular reference to the eye. Prog Ret Eye Res 2001;20:319-349
³ Shimada K et al The effect of ET-1 on LPS induced COX-2 expression in association with PGE2. Eur J Pharma 2000;388:187-194 22

Кровоизлияния на ДЗН (КДЗН) Патогенез

- **(II) Механические факторы:**
 - Растяжение капилляров в передних отделах ГЗН в сочетании с прогибом решетчатой мембраны кзади¹⁻³

¹ Sonniqo B et al Arguments for a vascular glaucoma etiology. Acta Ophthalmologica 1993;71:433-444
² Quigley HA et al Optic nerve damage in human glaucoma. The site of injury an susceptibility to damage. Arch Ophthalmol 1981;99:435-49
³ Kraker et al The glaucoma theory updated. Acta Ophthalmol 1983;61:737-41 23

Связаны ли перфузионное давление и глазной кровоток со структурой головки зрительного нерва при глаукоме?

24

Ретинальный кровоток и повреждение ГЗН при глаукоме

- Структурные повреждения головки зрительного нерва коррелируют с понижением ретинального кровотока

Logan JF, et al. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(8):1049-1054.

25

Ретинальный кровоток и повреждение нейроретинального ободка при глаукоме

- Более тонкий слой нервных волокон ассоциирован с усилением ретинального кровотока у пациентов с ранними стадиями ПОУГ
- «Снижение скорости и коэффициентов кровотока при ПОУГ возникает достаточно рано при развитии ГОН»

ГОН – глаукомная оптическая нейропатия
Berisha F, et al. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(3):466-472.

26

Глазное исследование в Салониках (Thessaloniki Eye Study)

Связь между артериальным давлением и структурой диска зрительного нерва у лиц без глаукомы: перекрестное популяционное исследование

Topouzis F, et al. *Am J Ophthalmol.* 2006;142(1):60-67.

27

Результаты Глазного исследования в Салониках (Thessaloniki Eye Study)

- Использование гипотензивных препаратов позитивно ассоциировано с:
 - Площадью экскавации ($P=.03$)
 - Соотношением Э/Д ($P=.045$)
- Результаты измерения ВГД были ниже в группе DBP-WNL-Tx, чем в группах DBP-WNL и DBP-Htn ($P=.04$)
- Низкое перфузионное давление было ассоциировано с:
 - Увеличением площади экскавации ($P=.045$)
 - Уменьшением площади нейроретинального ободка ($P=.045$)
 - Большим отношением Э/Д ($P=.035$)

Topouzis F, et al. *Am J Ophthalmol.* 2006;142(1):60-67.

28

Связь между артериальным давлением и структурой ДЗН

Jost B. Jonas. Editorial AJO, 2006.

Глазное исследование в Салониках (Thessaloniki Eye Study)*

- Два возможных механизма повреждения
 - Ишемия ткани
 - Трансламинарная разница давления

Jonas JB. *Am J Ophthalmol.* 2006;142(1):144-145; *Topouzis F, et al. *Am J Ophthalmol.* 2006;142(1):60-67.

29

Сопутствующие факторы, связанные с развитием ПОУГ в Европейском исследовании по предотвращению глаукомы (EGPS)

	Коэффициент риска	P
Системная гипертензия	0.70-1.03	.52-.96
1 гипотензивный препарат, кроме диуретиков	0.83-1.07	.78-.94
≥ 2 гипотензивных препарата, кроме диуретиков	2.36-3.06	.16-.28
Только диуретики	2.32-3.43	.08-.23
Диуретик + любой другой гипотензивный препарат	2.58-3.64	.03-.11

Miglior S, et al. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(2):266-275.

30

Связан ли **глазной кровоток** со зрительными функциями при глаукоме?

31

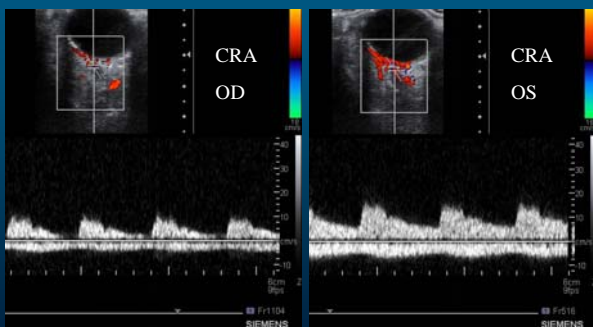
Асимметричные выпадения поля зрения (ПЗ) и глазной кровотока

- У пациентов с асимметричным выпадением ПЗ определяется *соответствующая* асимметрия глазного кровотока

Plange N, et al. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(8):978-983.

32

Асимметрия глазного кровотока у пациента с ПОУГ



33

Снижение показателей ретробульбарной гемодинамики: фактор риска глаукомного повреждения?

- 44 пациента с впервые выявленной глаукомой наблюдали в течение **7 лет**
- Показатели отклонения при периметрии в группе с высоким индексом резистентности (ИР) были в 6 раз выше таковых в группе с низким ИР

Galassi F, et al. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(12):1711-1715.

34

Кровоток 5/Утверждение 3(32)

- Для подтверждения того факта, что нарушение кровотока приводит к возникновению дефектов поля зрения и коррелирует со степенью их тяжести, необходимы долговременные исследования

Weinreb RN, Harris A. *Ocular Blood Flow in Glaucoma: Consensus Series 6*. The Netherlands: Kugler Publications; 2009.

35

Возможно ли точно измерить **глазной кровоток** и метаболизм у человека?

36



Сканирующий лазерный офтальмоскоп (СЛО)

- Принципы действия
 - Сканирующая лазерная ангиография
 - конфокальная = четкость и ясность
 - видео = быстро! (30 изображений за секунду)

Флюоресцентная ангиография и ангиография с индоцианином зеленым с помощью СЛО (за и против)

- Относительно инвазивная
- Необходимо расширение зрачка
- Чувствительна к введению красителя
- Необходимо быстрое и четкое расположение по оси
- Сложный и долгий анализ (40 мин)

Исследование кровотока является суррогатом измерения метаболизма ткани

Можем ли мы измерить утилизацию кислорода сетчаткой?

Системы для неинвазивной ретиальной оксиметрии у человека, разработанные на основе закона Beer-Lambert :

Авторы	Техника	Длина волны (nm)
Hickam	Фотографическая	640,800
Tiedeman, Beach	Цифровая	640,505, 600,569
Delori	Фотоэлектрическая	586, 569,558
Schweitzer	Спектроскопия	510 to 586
Nelson	Изображения с частотой 20 Hz	
Harris	Цифровая	542, 558, 586 605

Harris A et al. A review of methods for human retinal oximetry. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. Mar-Apr 2003

Интравакулярное измерение сатурации кислородом в ретиальных сосудах в норме и при ПОУГ

- 58 здоровых, 49 пациентов с НТГ and 45 с ПОУГ
- Сатурация кислородом (O₂) в ретиальных артериолах/венулах измерялась с помощью спектрометра
- Внутрикласовый коэффициент надежности составил 0,82
- У пациентов с НТГ была снижена сатурация O₂ в артериолах по сравнению с контрольной группой (p=0,006)

McMahon and Scior. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006;84:289-295.

Спектральная доплеровская ОКТ

- Дает возможность сопоставлять измерение кровотока и структурные данные
 - Количественный анализ фазы позволяет оценить Допплеровский сдвиг
 - Допплеровский сигнал от ретинальных сосудов можно наложить на изображение ОКТ

Bower BA, et al. *J Biomed Optics*. 2007;12(4):041214.

43

Спектральная доплеровская ОКТ: преимущества

- Высокая скорость позволяет получать измерения в реальном времени трехмерной структуры живой ткани
- Измеряет кровотоки в ветвях ретинальных сосудов в абсолютных единицах мкл/мин
- Плотность васкуляризации и локализация сосудов оказывают влияние на анализ регионального кровотока
- Дает прямые измерения размеров сосудов через поперечный срез профиля скорости
- Не требуется дополнительного времени для обработки данных

Kagemann L, et al. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2008;39(suppl 4):S126-S131; Bower BA, et al. *J Biomed Optics*. 2007;12(4):041214.

44

Спектральная доплеровская ОКТ: недостатки

- Новая технология, имеется ограниченная информация из клинических исследований
- Пока не продемонстрировано измерение кровотока капиллярного ложа
- Требуется повторное получение А-сканов, что увеличивает время сканирования
 - Учащается движение глаза, ухудшается визуализация
 - Обычно приходится жертвовать плотностью сканирования

Kagemann L, et al. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2008;39(suppl 4):S126-S131; van Veltoven ME, et al. *Prog Retin Eye Res*. 2007;26(1): 57-77.

45

Кровоток 3 / Утверждение 5(23)

- Некоторые лекарства, даже в форме глазных капель, могут оказывать влияние на глазной кровотоки и его регуляцию
- Комментарий: Влияние изменений глазного кровотока, связанных с применением глазных капель, на развитие и прогрессирование глаукомы неизвестно
- Комментарий: Существуют данные о том, что, помимо ожидаемого гипотензивного эффекта, ингибиторы карбоангидразы приводят к усилению кровотока и улучшению его регуляции

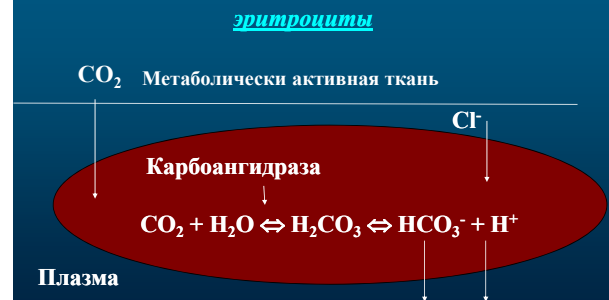
46

Объяснение с точки зрения физиологии

Ингибиторы карбоангидразы

47

Ингибирование карбоангидразы



Shields BM. *Shield's Textbook of Glaucoma: Carbonic Anhydrase Inhibitors*. 5th Ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA. 2005.

48

КОСОПТ по сравнению с комбинацией Ксалатана с Тимололом ВГД и глазной кровотока

- 16 пациентов с ПОУГ
 - 63.5 ± 11 лет, 9 мужчин, 7 женщин
- 2 недели тимолол 2 раза в день, наблюдение в течение 4 недель:
 - Ксалатан 1 раз в день и тимолол 2 раза в день, или
 - Плацебо 1 раз в день и Косопт 2 раза в день
- Через две недели тимолол отменяли, остальные препараты оставались прежними
- До и после каждого варианта лечения контролировалось ВГД, Э/Д и выполнялась ангиография с помощью СЛО

Siesky, Harris et al, *J Ocul Pharmacol Ther.* 2006 Oct;22(5):353-61.

49

КОСОПТ по сравнению с комбинацией Ксалатана с Тимололом ВГД и глазной кровотока

- Не было отмечено достоверного различия в снижении ВГД между группами, получавшими Косопт и комбинацию Ксалатан+Тимолол после четырех недель лечения (p=0,5533)

Siesky, Harris et al. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2006 Oct;22(5):353-61.

50

КОСОПТ по сравнению с комбинацией Ксалатана с Тимололом ВГД и глазной кровотока

- Косопт ускорил 15 из 16 параметров времени заполнения хориоидальных сосудов по сравнению с комбинацией Ксалатан+Тимолол (p в диапазоне от 0,0002 до 0,034)
 - 10% исследований
 - 63% исследований
- ТРСА ПСС и КДС были значительно ниже при применении Косопта (p=0,0309 и 0,0326, соответственно)
 - Комбинация Ксалатан+Тимолол снижала ТРСА КДС (p=0,0082)

Siesky, Harris et al, *J Ocul Pharmacol Ther.* 2006 Oct;22(5):353-61.

51

КОСОПТ по сравнению с комбинацией Ксалатана с Тимололом ВГД и глазной кровотока

- И Косопт, и Ксалатан эффективно снижают ВГД
- Косопт значительно улучшает хориоидальную гемодинамику по сравнению с комбинацией Ксалатан-Тимолол
 - Были ускорены множественные параметры времени заполнения хориоидальных сосудов
- Увеличились временные показатели кровотока по задним цилиарным артериям
 - Одновременное увеличение ПСС и КДС

Siesky, Harris et al., *J Ocul Pharmacol Ther.* 2006 Oct;22(5):353-61.

52

Мета-анализ эффектов местных ингибиторов карбоангидразы на глазной кровотока

Центра исследования и диагностики
глаукомы

SURVEY OF OPHTHALMOLOGY 2009

53

Методы

- 35 статей были отобраны и оценены в соответствии с критериями включения для мета-анализа
- 13 статей отвечали требованиям для статистического анализа
- Окончательная оценка мета-результатов основана на количественных данных, полученных с помощью визуализирующих технологий

54

Мета-результаты по СЛО

- Мета-анализ исследований, в которых использовалась сканирующая лазерная офтальмоскопия, позволяет сделать вывод, что применение ингибиторов карбоангидразы уменьшает время артерио-венозного пассажа (т.е. улучшает кровоток) в крупных ретинальных артериях
- Уменьшение времени артерио-венозного пассажа отмечается как при обобщенной оценке кровотока по ретинальным артериям первого порядка, так и (особенно) в верхне-височном квадранте сетчатки

55

Заключение

- Местные ингибиторы карбоангидразы (ИКА) усиливают глазной кровоток на уровне ретробульбарных сосудов
- Местные ингибиторы карбоангидразы увеличивают скорость глазного кровотока в ретинальных сосудах

56

Итоги

- Доказательные исследования позволяют предположить, что лечение местными ИКА приводит к вазодилатации и усилению глазного кровотока
- Косопт (комбинация дорзоламид/тимолол) сохраняет вазоактивные свойства дорзоламида

57

ИТОГИ

- Существуют ли доказательства сосудистых изменений при глаукоме?
ДА!
- Являются гемодинамические нарушения причиной или следствием повреждения при глаукоме?
И тем, и другим?
- Правомерно ли назначение сосудистой терапии при глаукоме?
Для некоторых пациентов

58