



*Доклад при поддержке компании Pfizer*

# Роль коррекции суточных колебаний ВГД в мониторинге глаукомы

Е.В. Карлова, Самара



REVIEW

## Diurnal and 24-h Intraocular Pressures in Glaucoma: Monitoring Strategies and Impact on Prognosis and Treatment

Anastasios G. Konstas · Malik Y. Kahook · Makoto Araie ·  
Andreas Katsanos · Luciano Quaranta · Luca Rossetti ·  
Gábor Holló · Efstathios T. Detorakis · Francesco Oddone ·  
Dimitrios G. Mikropoulos · Gordon N. Dutton

Received: August 9, 2018 / Published online: October 20, 2018  
© The Author(s) 2018

# СТРАТЕГИЯ МОНИТОРИНГА ВГД

СУТОЧНЫЙ МОНИТОРИНГ ВГД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ РУТИННЫМ  
ИССЛЕДОВАНИЕМ, ОДНАКО ОН НЕОБХОДИМ ДЛЯ  
НЕСКОЛЬКИХ КАТЕГОРИЙ ПАЦИЕНТОВ

# Кому необходим суточный мониторинг ВГД?



Пациенты с  
Подозрением на  
глаукому



Пациенты с  
прогрессиров  
анием  
глаукомы



Пациенты с  
продвинутым  
и стадиями



Выбор вида  
терапии и  
времени  
закапывания

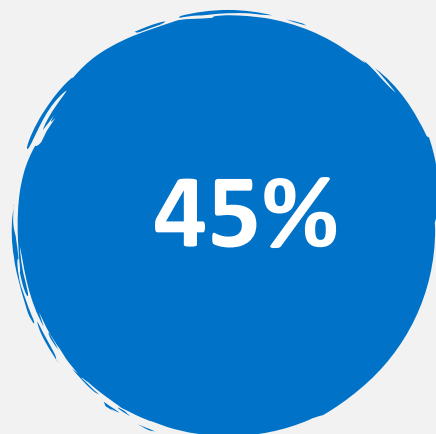


Принятие  
решения о  
смене тактики



22,5%

ПОУГ



45%

ПЭГ

## Пики ВГД во внеофисные часы (6.00-9.00)

Чаще всего такие пики не  
могут быть выявлены при  
приглашении пациента в  
разное время суток в  
течение недели

CLINICAL AND EXPERIMENTAL  
**OPTOMETRY**

REVIEW

The importance of and potential for continuous monitoring of  
intraocular pressure

*Clin Exp Optom* 2016

DOI:10.1111/ceo.12497

Charles W McMonnies DSc

School of Optometry and Vision Science, The  
University of New South Wales, Kensington, New  
South Wales, Australia  
E-mail: c.m.monnie@unsw.edu.au

Monitoring intraocular pressure (IOP) is a critically important part of glaucoma management; however, clinical tonometry predominantly involves sitting postures and is unable to detect variations in response to posture changes, muscular effort, deep respirations and during a wide range of activities, such as playing high wind-resistance instruments and wearing swimming goggles in addition to eye touching and rubbing. For example, the usefulness of 24-hour tonometric phasing may be increased, if nocturnal assessments included side and prone sleeping postures rather than being limited to supine posture tonometry. Continuous monitoring of IOP, which allows unrestricted involvement in a full range of sleep and non-sleep IOP elevating activities would provide an ideal method of quantifying the frequency, duration and degree of episodes of elevation in addition to physiological and pathological circadian rhythmic variations due to treatment. Apart from the degree of exposure to episodes of elevation of IOP, genetic influences and family history of glaucoma, other factors which are or could be associated with increased susceptibility to develop or progress glaucomatous pathology include age, frailty, race, type and degree of refractive error, systemic hypotension and hypertension, vasospasm, migraine, pigmentary dispersion syndrome, pseudoexfoliation syndrome, obstructive sleep apnoea syndrome, diabetes as well as medication interactions and side effects. Such information, when combined with all details relating to episodes of elevation of IOP, appears likely to be a strong basis for the detection, diagnosis and treatment of glaucoma. This review examines the limitations of methods of longitudinal monitoring of IOP with reference to their validity and the varying degrees of invasiveness involved. Also mentioned is the potential value of knowing the frequency, duration and level of variations of optic nerve subarachnoid space pressure, as the interaction of such changes with IOP and their potential influence on the lamina cribrosa, may help determine pathological significance.

Submitted: 24 May 2016

Revised: 28 June 2016

Accepted for publication: 30 June 2016

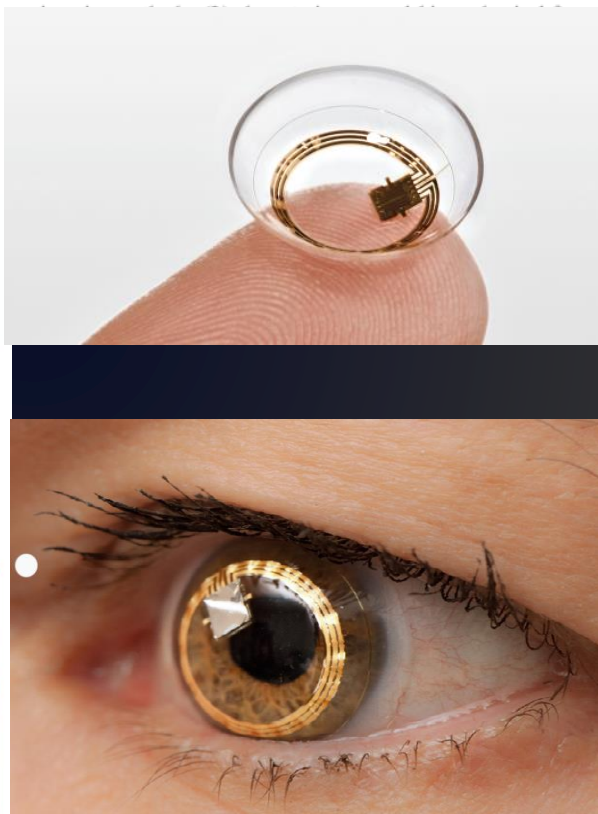
# Прогрессирование глаукомы

**1/3 всех случаев прогрессирования  
связана с наличием невыявленных  
пигов ВГД**

## Fundamentals and Advances in Tonometry

*Brenda Nuyen, MD\* and Kaweh Mansouri, MD, MPH†‡*

**Abstract:** According to the World Health Organization, glaucoma is the leading cause of irreversible blindness worldwide. Although intraocular pressure (IOP) is not considered any more to be a defining feature of the disease, its lowering remains the only treatment option for glaucoma. Therefore, accurate and precise measurement of IOP is the



# Методы суточного мониторинга ВГД

Контактная линза  
Triggerfish измерение  
мелких флуктуаций  
геометрии фиброзной  
капсулы глаза (288  
измерений за 24 часа)

## **Circadian intraocular pressure patterns in healthy subjects, primary open angle and normal tension glaucoma patients with a contact lens sensor**

Luca Agnifili,<sup>1</sup> Rodolfo Mastropasqua,<sup>2</sup> Paolo Frezzotti,<sup>3</sup> Vincenzo Fasanella,<sup>1</sup> Ilaria Motolese,<sup>3</sup> Emilio Pedrotti,<sup>2</sup> Angelo Di Iorio,<sup>4</sup> Peter A. Mattei,<sup>1</sup> Eduardo Motolese<sup>3</sup> and Leonardo Mastropasqua<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine and Aging Science, Ophthalmology Clinic, University G. d'Annunzio of Chieti-Pescara, Chieti, Italy

<sup>2</sup>Ophthalmology Unit, Department of Neurological Neuropsychological, Morphological and Movement Sciences, University of Verona, Verona, Italy

<sup>3</sup>Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, Ophthalmology Clinic, University of Siena, Siena, Italy

<sup>4</sup>Department of Medicine and Aging Science, Laboratory of Clinical Epidemiology and Aging, University G. d'Annunzio of Chieti-Pescara, Chieti, Italy

**ИЗУЧЕНИЕ  
ЦИРКАДИАНЫХ  
РИТМОВ ВГД  
ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И  
ПАЦИЕНТОВ С  
ГЛАУКОМОЙ**

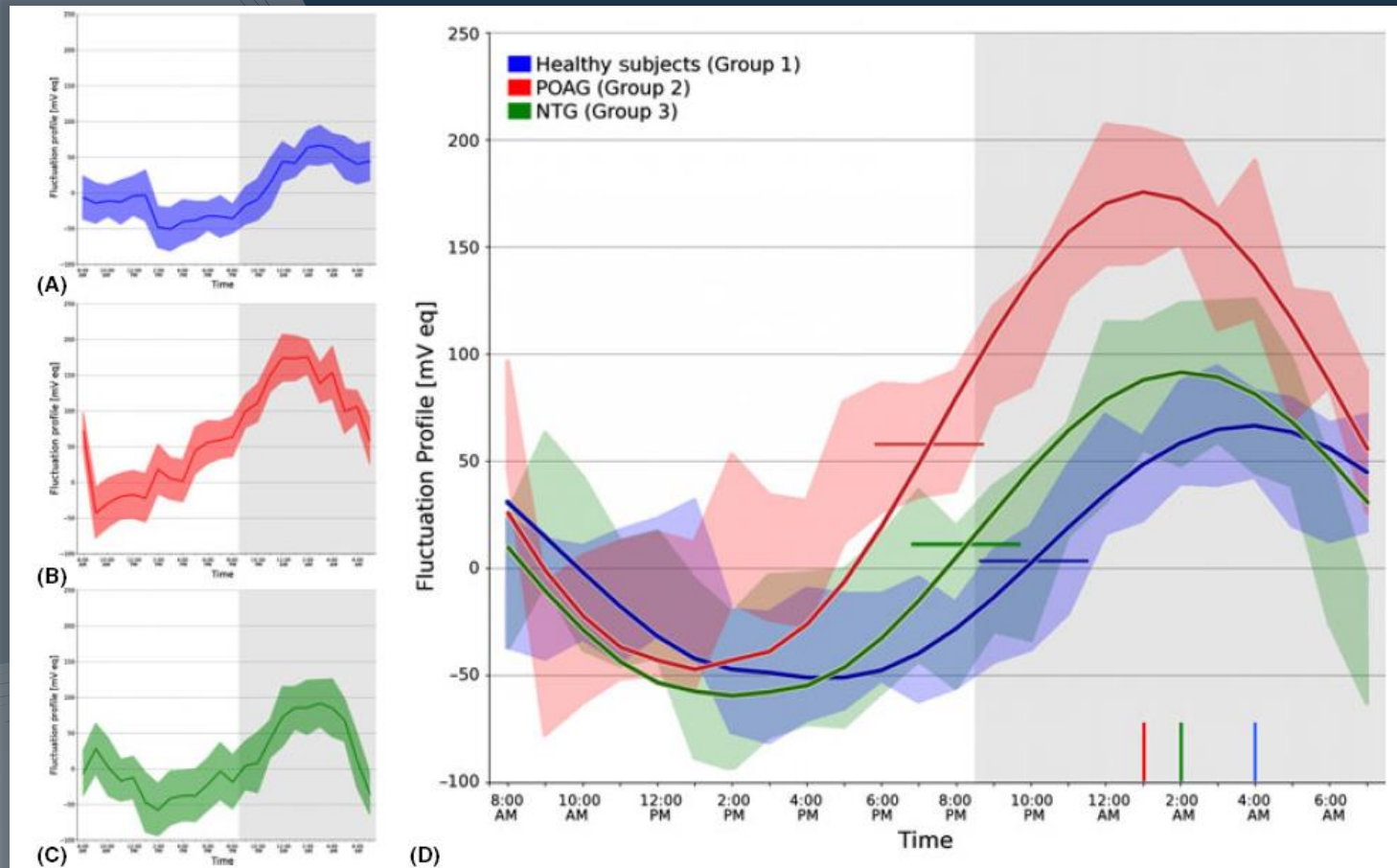
**10 ЗДОРОВЫХ ЛИЦ (10 ГЛАЗ)**

**- 10 ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ  
ГЛАУКОМОЙ (10 ГЛАЗ)**

**10 ПАЦИЕНТОВ С НОРМОТЕНЗИВНОЙ ГЛАУКОМОЙ  
(10 ГЛАЗ)**

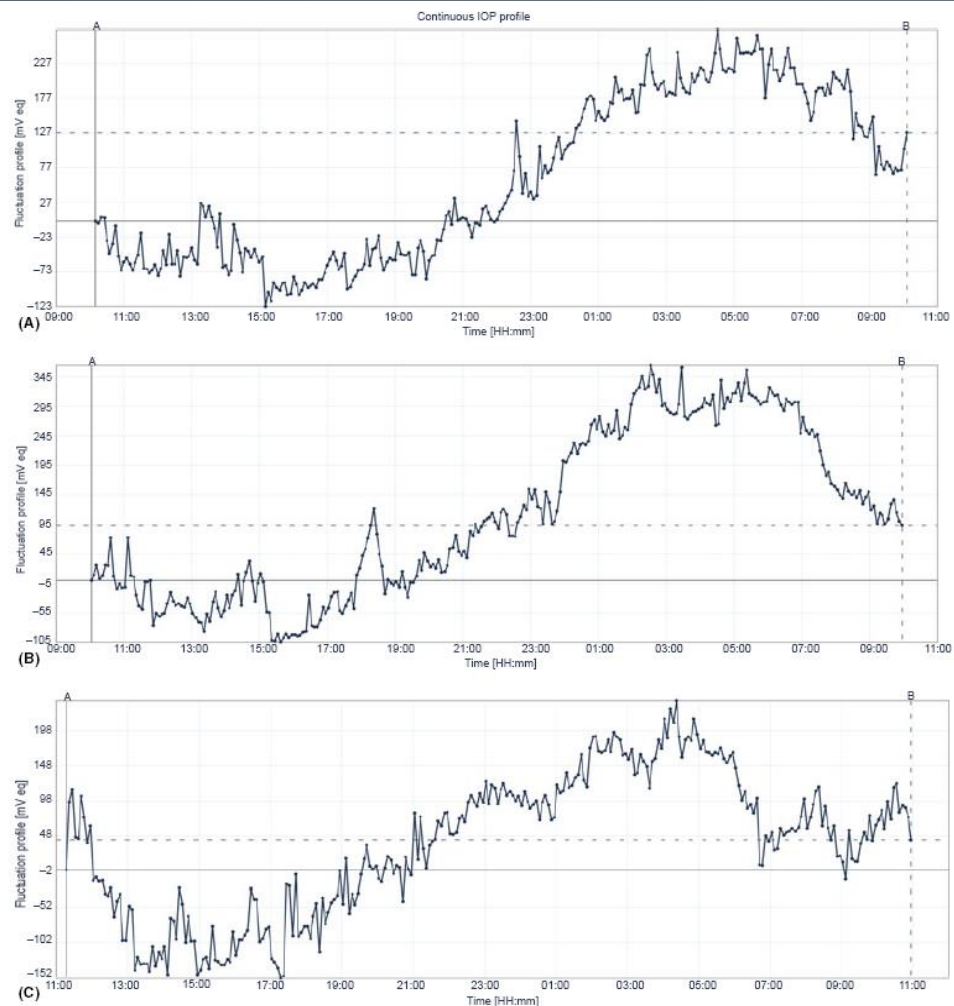
# Виды суточных кривых

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНЫЕ ПИКИ ПОДЪЕМА ВГД ЧАЩЕ НАБЛЮДАЛИСЬ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛАУКОМОЙ ПО СРАВНЕНИЮ СО ЗДОРОВЫМИ ЛИЦАМИ (14/20 И 3/10 СООТВЕТСТВЕННО)



**Fig. 2.** The three curves on the left show the mean and standard deviation of group IOP fluctuation profiles (expressed in mV eq) for healthy subjects (A), POAG (B) and NTG (C). The three sine curves that best model the group data are shown in the larger plot (D). Colour-coded vertical lines on the x-axis indicate the peak time for each group. The horizontal lines indicate the mesor (average cycle value) for each model. All groups show a nocturnal acrophase with peak value occurring earlier in patients with POAG.

# Виды суточных кривых



**Fig. 1.** Raw representative graphs show the 24-hr IOP curves of a healthy subject (A), a patient with POAG (B) and NTG (C). The curves decreased during the morning showing a relatively stable profile in the early afternoon. Oppositely, curves tended to progressively increase during the evening and night, presenting a nocturnal acrophase. IOP peaked between 2:30 and 4:30 AM (earlier in the patient with POAG). A prolonged peak is evident at 6 PM in the patient with POAG.

- Ночные подъемы ВГД отмечены у 70% здоровых лиц

- У 90% пациентов с ПОУГ

- У 80% пациентов с нормотензивной глаукомой

ORIGINAL STUDY

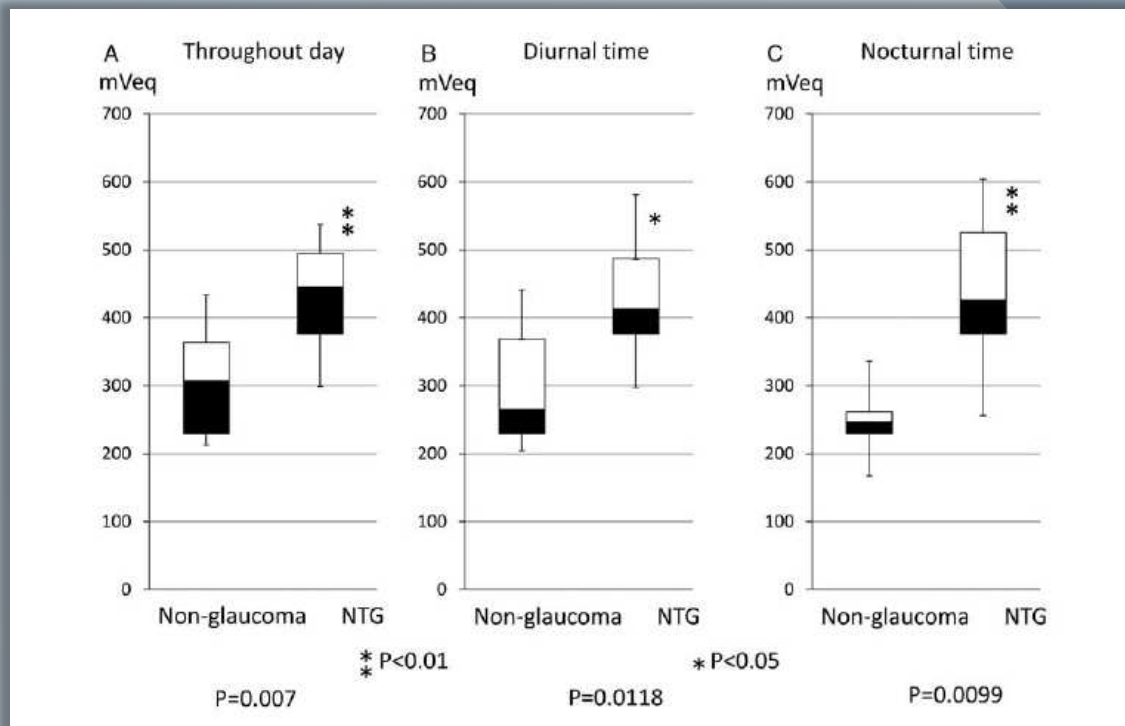
The Fluctuation of Intraocular Pressure Measured by a  
Contact Lens Sensor in Normal-Tension Glaucoma  
Patients and Nonglaucoma Subjects

*Naoki Tojo, MD, Shinya Abe, MD, Masaaki Ishida, MD,  
Takaaki Yagou, MD, and Atsushi Hayashi, MD*

МОНИТОРИНГ  
КОЛЕБАНИЙ ВГД  
ПРИ ГЛАУКОМЕ

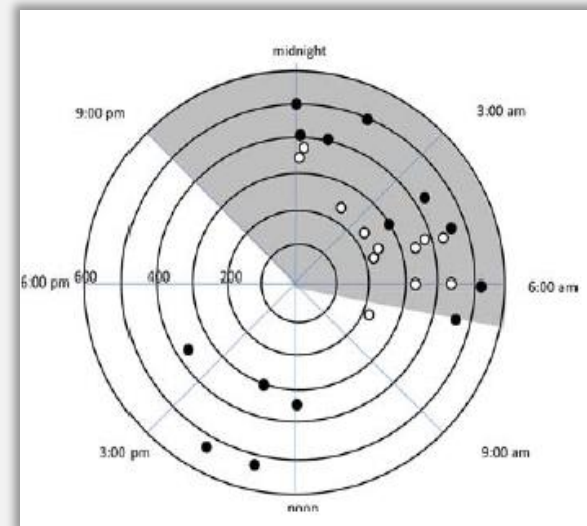
26 ПАЦИЕНТОВ (14 НТГ, 12 ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ)  
ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ ПОМОЩИ КОНТАКТНОЙ ЛИНЗЫ С  
СЕНСОРОМ ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ ВГД

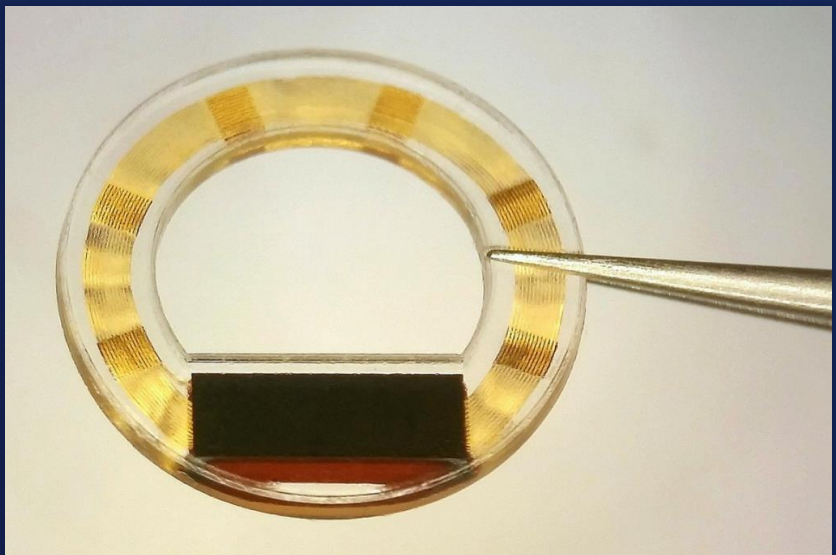
# Колебания ВГД в зависимости от вида глаукомы



**24 - часовой диапазон колебаний ВГД в группе с нормотензивной глаукомой был значительно больше, чем в группе без глаукомы (P=0.007)**

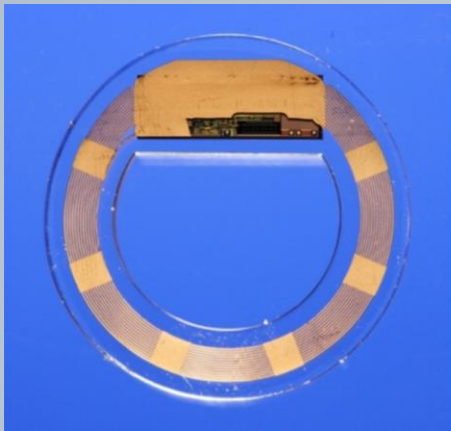
В группе пациентов с нормотензивной глаукомой у 8 из 14 пациентов (57,1%) пиковое значение ВГД приходится на ночной период



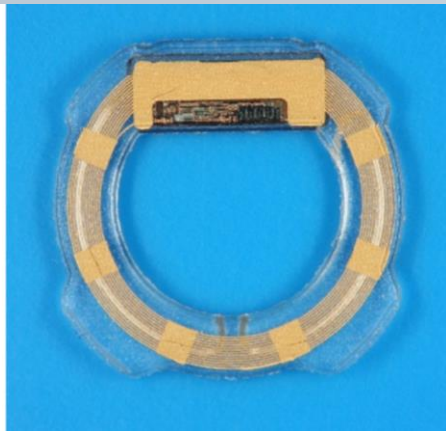


МОНИТОРИНГ  
КОЛЕБАНИЙ ВГД  
ПРИ ПОМОЩИ  
ИМПЛАНТИРУЕМЫХ  
УСТРОЙСТВ

# Виды имплантируемых устройств для мониторинга ВГД



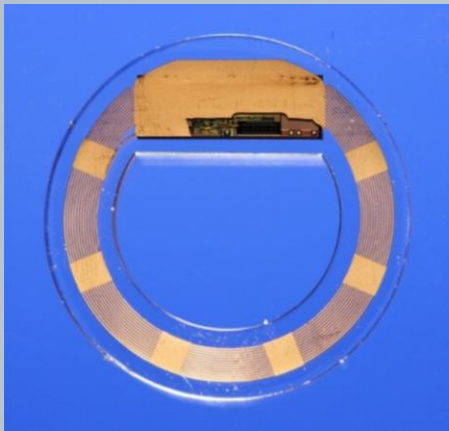
EyeMate  
ARGOS I



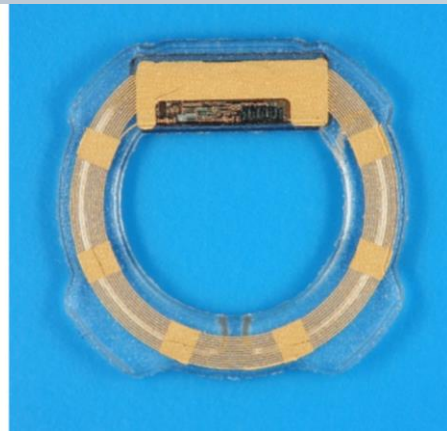
EyeMate  
ARGOS II



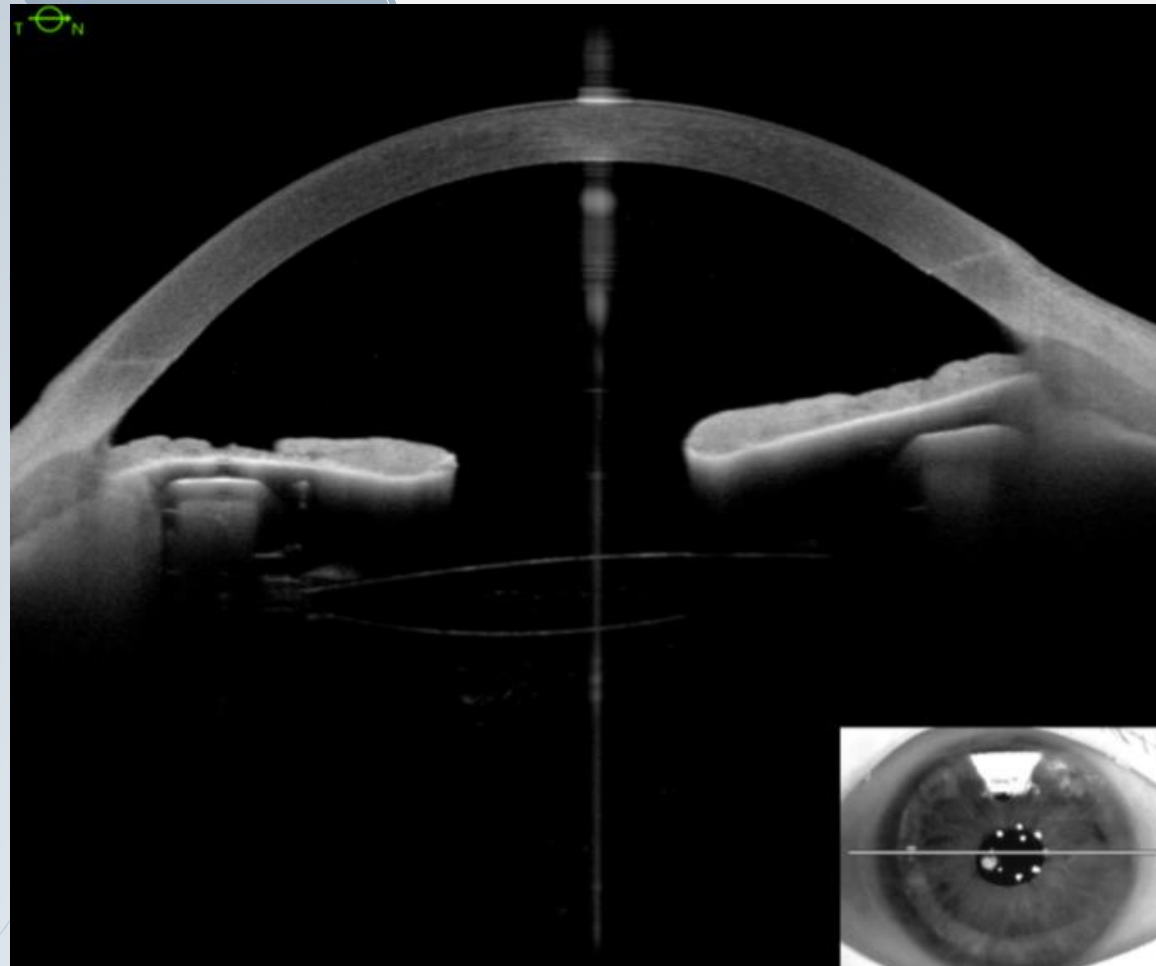
# Виды имплантируемых устройств для мониторинга ВГД



EyeMate  
ARGOS I



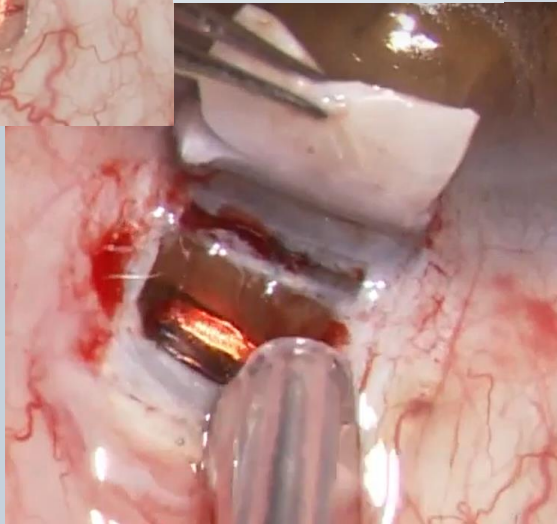
EyeMate  
ARGOS II



# Виды имплантируемых устройств для мониторинга ВГД



EyeMate  
SC



# СУТОЧНЫЙ МОНИТОРИНГ ВГД В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В ДОМАШНИХ УСЛОВИЯХ



# Self-monitoring of intraocular pressure using Icare HOME tonometry in clinical practice

This article was published in the following Dove Press journal:  
Clinical Ophthalmology

Barbara Cvenkel<sup>1,2</sup>  
Makedonka Atanasovska  
Velkovska<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology,  
University Medical Centre Ljubljana,  
Ljubljana, Slovenia; <sup>2</sup>Medical Faculty,  
University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia

**Purpose:** To determine the value of self-monitoring of diurnal intraocular pressure (IOP) by Icare Home rebound tonometer in patients with glaucoma and ocular hypertension.

**Methods:** Patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension, controlled IOP at office visits, and at least 3 years of follow-up in the glaucoma clinic were included. Progression of glaucoma was based on medical records and defined by documented structural and/or visual field change. Patients were trained to correctly perform self-tonometry and instructed to measure diurnal IOP in a home setting for 3 days. IOP characteristics (mean, peak IOP, fluctuation of IOP as range, and SD of IOP) were documented and compared between the progressive and stable eyes.



# Icare Home

Суточная тонометрия  
в домашних условиях



## Detecting IOP Fluctuations in Glaucoma Patients

Brenda Nuyen<sup>1</sup> and Kaweh Mansouri<sup>\*,2,3</sup>

<sup>1</sup> Hamilton Glaucoma Center and Department of Ophthalmology, University of California, San Diego, La Jolla, California, USA

<sup>2</sup> Glaucoma Center, Montchoisi Clinic, Genolier Swiss Vision Network, Lausanne, Switzerland

<sup>3</sup> Department of Ophthalmology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado, USA

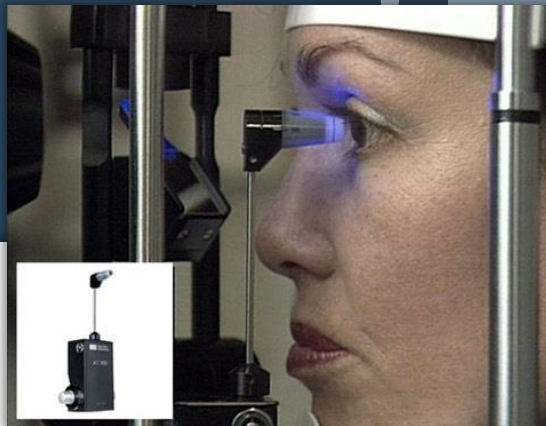
# Суточная тонометрия при нормотензивной глаукоме

## ORIGINAL STUDY

Self-Monitoring of Intraocular Pressure Outside of Normal Office Hours Using Rebound Tonometry: Initial Clinical Experience in Patients With Normal Tension Glaucoma

*Vaneeta Sood, FRCOphth and Uthaya S. Ramanathan, FRCOphth*

- Обследованы 18 пациентов с нормотензивной глаукомой на фоне лечения
- С 8 до 17 часов пациентам проводилась тонометрия по Гольдману и тонометрия Icare HOME каждые 2 часа
- Между 18 и 6 часами тонометрия проводилась пациентами самостоятельно при помощи Icare HOME каждые 2 часа

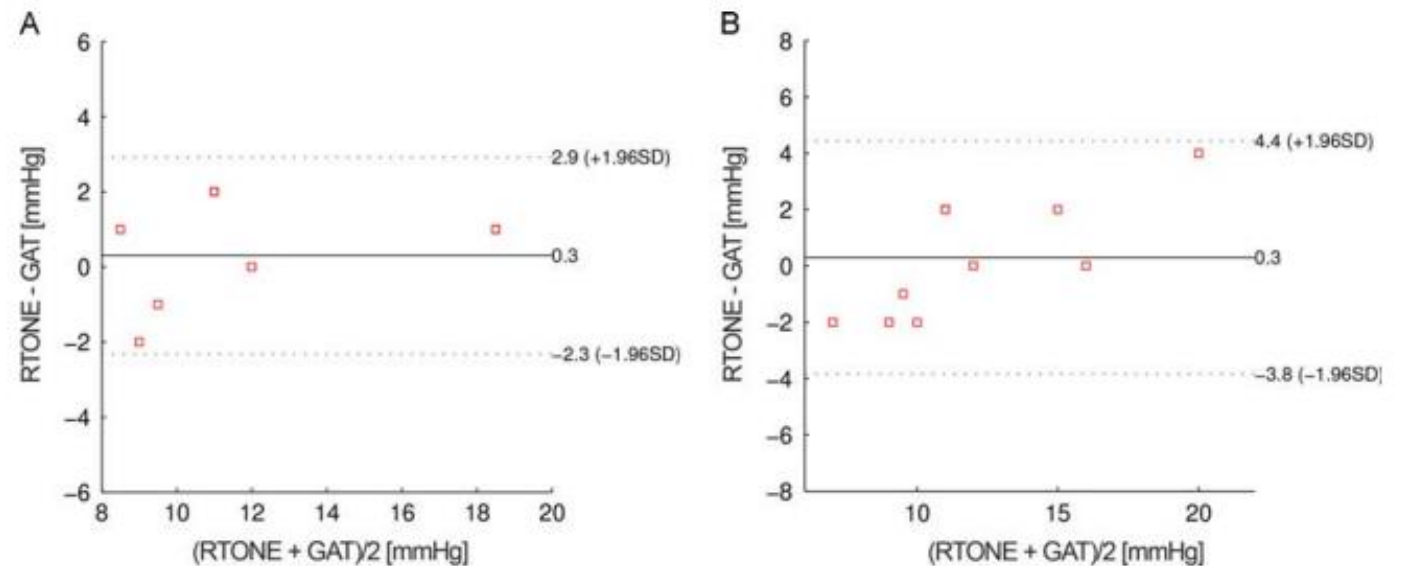


# Суточная тонометрия при нормотензивной глаукоме

Анализ Bland-Altman показал хорошую сопоставимость результатов тонометрии Icare и GAT

**TABLE 2.** Comparison of Magnitude of Intraocular Pressure Peaks Between Clinic Measurements and Phasing Measurements

| Magnitude of IOP Peak (mm Hg) | Between Daytime and Clinic (No. Eyes) | Between Nighttime and Clinic (No. Eyes) |
|-------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|
| < 4                           | 31                                    | 22                                      |
| ≥ 4                           | 5                                     | 14                                      |



**FIGURE 1.** Bland-Altman plots for right (A) and left (B) eyes for 10 patients tested at 4.00  $\mu$ m Goldmann applanation tonometer (GAT) corresponds to intraocular pressure (IOP) obtained by a trained nurse practitioner using GAT. Icare ONE rebound tonometry (RTONE) corresponds to IOP obtained by the patient using an Icare rebound tonometer. Solid line bias was 0.3 mm Hg for each eye line. The dotted lines represent 95% limits of agreement.

# Суточная тонометрия при помощи ICare Home

Обследованы 130  
пациентов в возрасте  
24-81 лет ( $57,5 \pm 13,1$ )

Тонометрия при  
помощи ICare Home  
Проводилась как  
самим пациентом, так  
и офтальмологом

Различий между  
этим измерениями  
не обнаружено

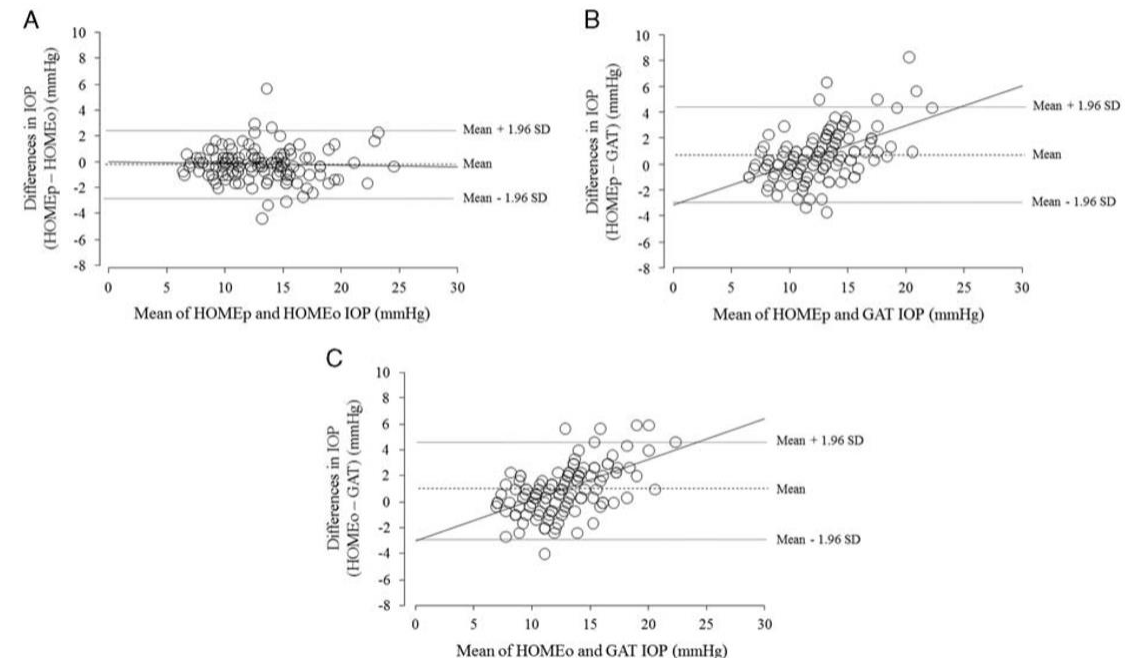
## ORIGINAL STUDY

### Evaluation of a New Rebound Self-tonometer, Icare HOME: Comparison With Goldmann Applanation Tonometer

*Daisuke Takagi, MD, Akira Sawada, MD, PhD,  
and Tetsuya Yamamoto, MD, PhD*

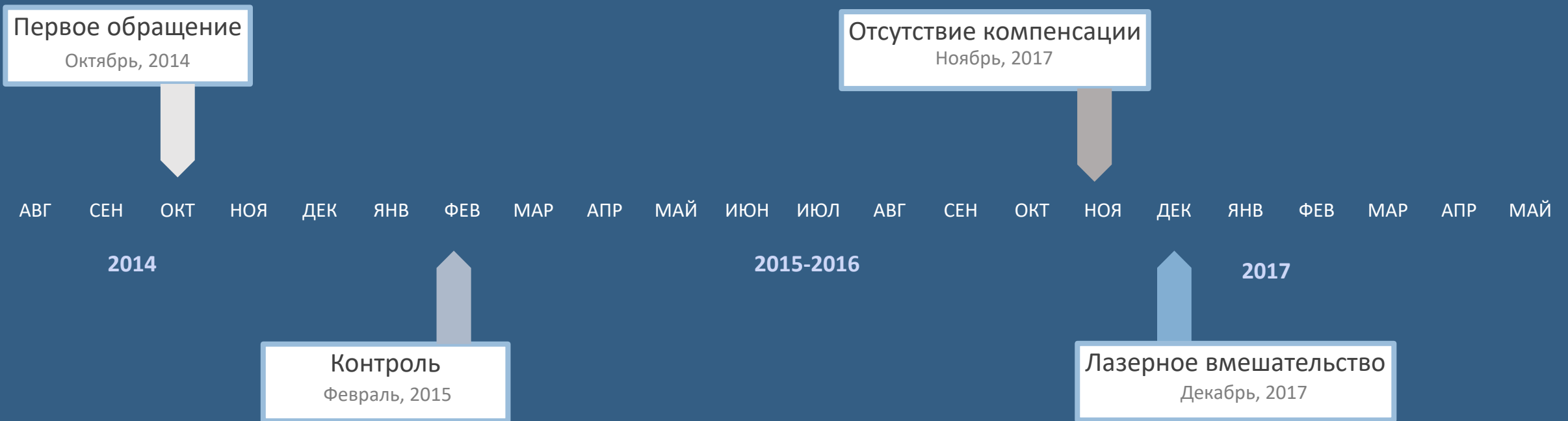
*Takagi et al*

*J Glaucoma • Volume 00, Number 00, ■■ 2017*



# Пациент З., 1954 г.р., суточный мониторинг ВГД более 5 лет

Примеры измерений



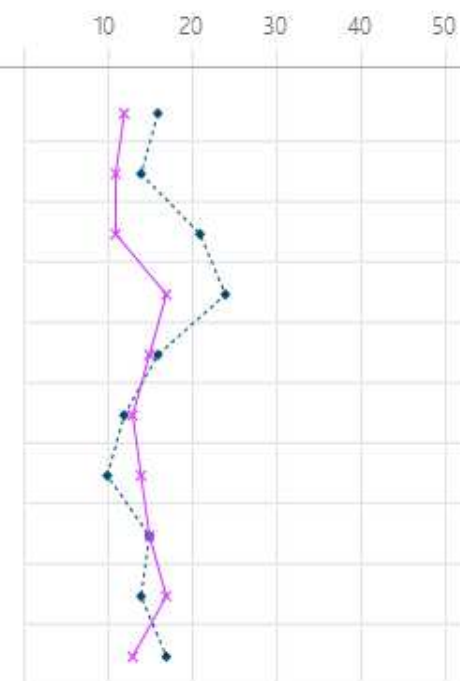
# Пациент З., 1954 г.р.

Первое обращение

## icare Eye pressures

SZ - Measurement period: **Sat 18/10/2014 - Sat 18/10/2014** Printed **Thu 14/03/2019 at 08:37**

| Date      | Time  | Device | Measurer | Right eye |          |          | Left eye |          |          |
|-----------|-------|--------|----------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|           |       |        |          | Attitude  | Pressure | Comments | Attitude | Pressure | Comments |
| 2014      |       |        |          |           |          |          |          |          |          |
| Sat 18/10 | 01:54 | ONE    |          | N/A       | 12       |          | N/A      | 16       |          |
|           | 03:24 | ONE    |          | N/A       | 11       |          | N/A      | 14       |          |
|           | 05:28 | ONE    |          | N/A       | 11       |          | N/A      | 21       |          |
|           | 07:51 | ONE    |          | N/A       | 17       |          | N/A      | 24       |          |
|           | 08:02 | ONE    |          | N/A       | 15       |          | N/A      | 16       |          |
|           | 10:42 | ONE    |          | N/A       | 13       |          | N/A      | 12       |          |
|           | 11:43 | ONE    |          | N/A       | 14       |          | N/A      | 10       |          |
|           | 15:26 | ONE    |          | N/A       | 15       |          | N/A      | 15       |          |
|           | 17:43 | ONE    |          | N/A       | 17       |          | N/A      | 14       |          |
|           | 21:37 | ONE    |          | N/A       | 13       |          | N/A      | 17       |          |



# Пациент З., 1954 г.р.

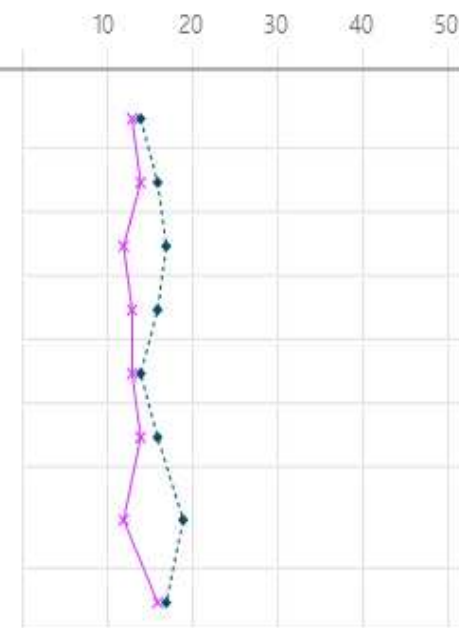
Контроль

## icare Eye pressures

SZ - Measurement period: **Wed 04/02/2015 - Wed 04/02/2015** Printed **Thu 14/03/2019 at 08:44**

| Date    | Time  | Device | Measurer | Right eye |          |          | Left eye |          |                              |
|---------|-------|--------|----------|-----------|----------|----------|----------|----------|------------------------------|
|         |       |        |          | Attitude  | Pressure | Comments | Attitude | Pressure | Comments                     |
| 2015    |       |        |          |           |          |          |          |          |                              |
| Wed 4/2 | 00:11 | ONE    |          | N/A       | 13       |          | N/A      | 14       |                              |
|         | 04:16 | ONE    |          | N/A       | 14       |          | N/A      | 16       |                              |
|         | 07:19 | ONE    |          | N/A       | 12       |          | N/A      | 17       |                              |
|         | 09:39 | ONE    |          | N/A       | 13       |          | N/A      | 16       |                              |
|         | 10:50 | ONE    |          | N/A       | 13       |          | N/A      | 14       |                              |
|         | 12:11 | ONE    |          | N/A       | 14       |          | N/A      | 16       |                              |
|         | 15:45 | ONE    |          | N/A       | 12       |          | N/A      | 19       | После 2-х часового совещания |
|         | 23:08 | ONE    |          | N/A       | 16       |          | N/A      | 17       |                              |

После 2-х часового  
совещания



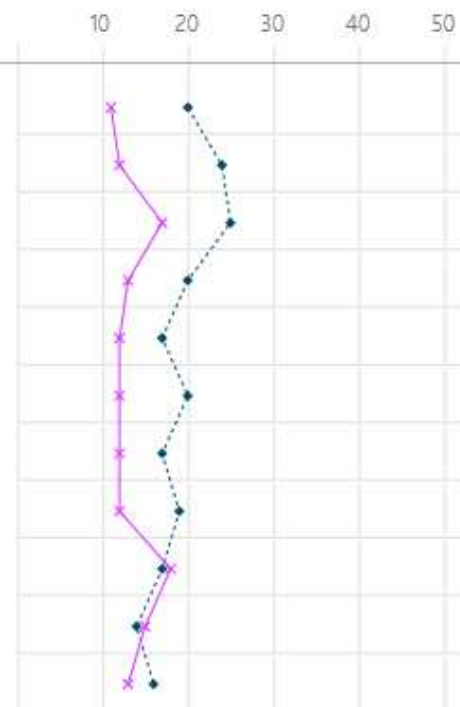
# Пациент З., 1954 г.р.

Показания к смене терапии – решение о проведении лазерного вмешательства

## icare Eye pressures

SZ - Measurement period: **Sat 04/11/2017 - Sat 04/11/2017** Printed **Wed 13/03/2019 at 06:51**

| Date     | Time  | Device | Measurer | Right eye |          | Left eye |          |          |          |
|----------|-------|--------|----------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|          |       |        |          | Attitude  | Pressure | Comments | Attitude | Pressure | Comments |
| 2017     |       |        |          |           |          |          |          |          |          |
| Sat 4/11 | 03:06 | ONE    |          | N/A       | 11       |          | N/A      | 20       |          |
|          | 04:53 | ONE    |          | N/A       | 12       |          | N/A      | 24       |          |
|          | 08:12 | ONE    |          | N/A       | 17       |          | N/A      | 25       |          |
|          | 08:56 | ONE    |          | N/A       | 13       |          | N/A      | 20       |          |
|          | 09:46 | ONE    |          | N/A       | 12       |          | N/A      | 17       |          |
|          | 11:06 | ONE    |          | N/A       | 12       |          | N/A      | 20       |          |
|          | 14:03 | ONE    |          | N/A       | 12       |          | N/A      | 17       |          |
|          | 15:17 | ONE    |          | N/A       | 12       |          | N/A      | 19       |          |
|          | 17:51 | ONE    |          | N/A       | 18       |          | N/A      | 17       |          |
|          | 20:59 | ONE    |          | N/A       | 15       |          | N/A      | 14       |          |
|          | 23:06 | ONE    |          | N/A       | 13       |          | N/A      | 16       |          |



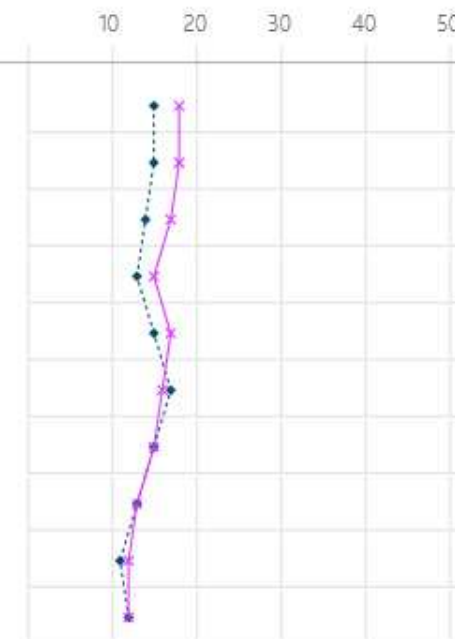
# Пациент З., 1954 г.р.

Состояние после лазерного вмешательства

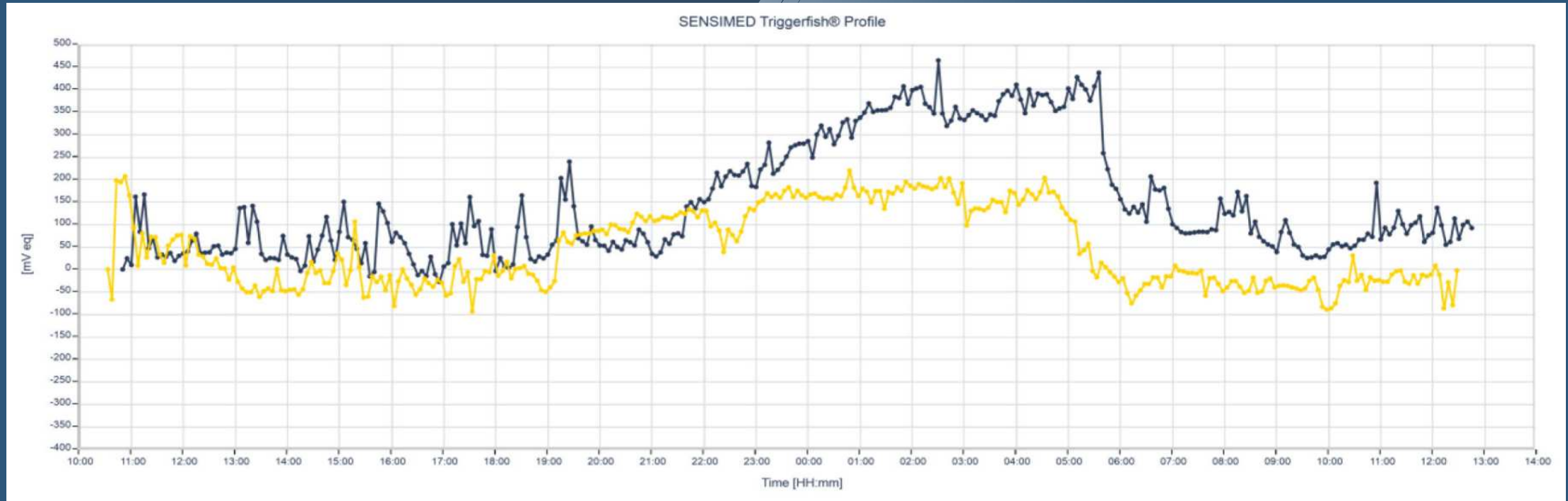
## icare Eye pressures

SZ - Measurement period: **Mon 25/12/2017 - Mon 25/12/2017** Printed **Wed 13/03/2019 at 06:58**

| Date      | Time  | Device | Measurer | Right eye |          |          | Left eye |          |          |
|-----------|-------|--------|----------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|           |       |        |          | Attitude  | Pressure | Comments | Attitude | Pressure | Comments |
| 2017      |       |        |          |           |          |          |          |          |          |
| Mon 25/12 | 05:14 | ONE    |          | N/A       | 18       |          | N/A      | 15       |          |
|           | 07:12 | ONE    |          | N/A       | 18       |          | N/A      | 15       |          |
|           | 08:02 | ONE    |          | N/A       | 17       |          | N/A      | 14       |          |
|           | 10:17 | ONE    |          | N/A       | 15       |          | N/A      | 13       |          |
|           | 12:30 | ONE    |          | N/A       | 17       |          | N/A      | 15       |          |
|           | 13:00 | ONE    |          | N/A       | 16       |          | N/A      | 17       |          |
|           | 14:38 | ONE    |          | N/A       | 15       |          | N/A      | 15       |          |
|           | 16:00 | ONE    |          | N/A       | 13       |          | N/A      | 13       |          |
|           | 17:15 | ONE    |          | N/A       | 12       |          | N/A      | 11       |          |
|           | 20:38 | ONE    |          | N/A       | 12       |          | N/A      | 12       |          |



# Суточные колебания: медикаментозная коррекция



- ПРОСТАГЛАНДИНЫ В ОТЛИЧИЕ ОТ ДРУГИХ ГРУПП ПРЕПАРАТОВ УМЕНЬШАЮТ ПОВЫШЕНИЕ ДАВЛЕНИЯ ПРИ ПЕРЕХОДЕ ИЗ СИДЯЧЕГО ПОЛОЖЕНИЯ В ЛЕЖАЧЕЕ, НЕ ВЛИЯЯ НА АКРОФАЗУ И АМПЛИТУДУ КОЛЕБАНИЙ
- ОГРАНИЧЕНИЯ МЕТОДА: ИЗМЕРЕНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ВОЛЬТАЖА НЕ МОГУТ БЫТЬ ПЕРЕВЕДЕНЫ В ЦИФРЫ ВНУТРИГЛАЗНОГО ДАВЛЕНИЯ; ВОЗМОЖНО, ХАРАКТЕР КРИВЫХ ЗАВИСИТ ОТ УРОВНЯ ВНУТРИГЛАЗНОГО ДАВЛЕНИЯ И ИНДИВИДУАЛЬНЫХ БИОМЕХАНИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ КОРНЕО-СКЛЕРАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКИ; НАЛИЧИЕ КОНТАКТНОЙ ЛИНЗЫ ПРЕПЯТСТВУЕТ ЭФФЕКТИВНОМУ ВСАСЫВАНИЮ ПРЕПАРАТА (БОЛЕЕ АКТУАЛЬНО ДЛЯ КОРОТКОДЕЙСТВУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ)

# Суточные колебания: медикаментозная коррекция

## Comparison of the Nocturnal Effects of Once-Daily Timolol and Latanoprost on Intraocular Pressure

JOHN H. K. LIU, PhD, DANIEL F. KRIPKE, MD, AND ROBERT N. WEINREB, MD

Измерение ВГД каждые 2 часа продемонстрировало существенную разницу в офальмотонусе в ночные часы между группой терапии **тимололом 1р/д** утром и группой терапии латанопростом 1р/д вечером. В ночные часы офальмотонус на фоне терапии тимололом практически не отличался от такового в отсутствие лечения

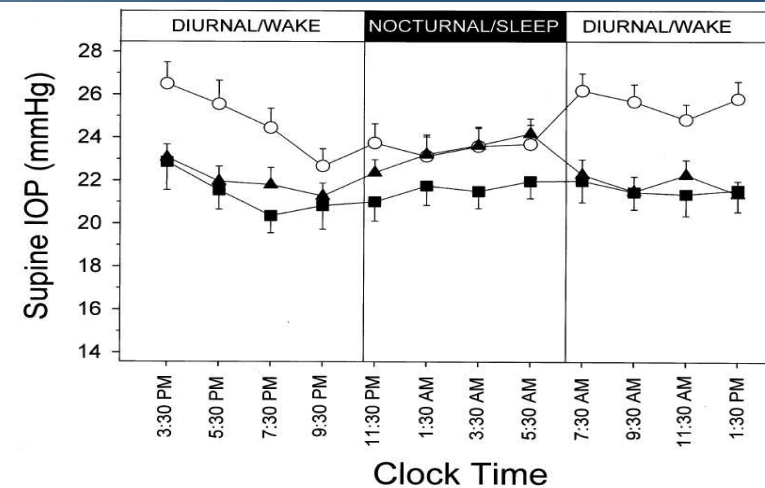


FIGURE 2. Twenty-four-hour patterns of intraocular pressure (IOP) in the supine position (N = 18). Open circles represent IOP under no medication, solid triangles the timolol treatment, and solid squares the latanoprost treatment. Data were taken from the same 18 subjects. Error bars represent standard error of the mean.

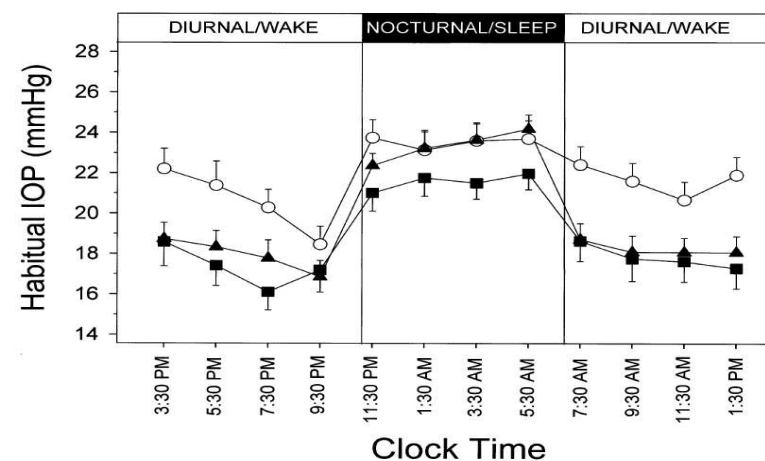


FIGURE 1. Twenty-four-hour patterns of intraocular pressure (IOP) in habitual body positions. Open circles represent no treatment, solid triangles the timolol treatment, and solid squares the latanoprost treatment. Measurements were taken in the sitting position (diurnal period) and in the supine position (nocturnal period) from the same 18 subjects. Error bars represent standard error of the mean.

# Суточные колебания: медикаментозная коррекция

Ксалаком (латанопрост/тимолол) так же хорошо, как и ксалатан, снижает ВГД в течение всех суток, при этом поддерживая его на более низком уровне



# Суточные колебания: медикаментозная коррекция

Ксалаком выглядел предпочтительнее других фиксированных комбинаций аналога простагландина (простамида) / тимолола в вопросах контроля ВГД в течение суток



# Суточные колебания: влияние бетаблокаторов

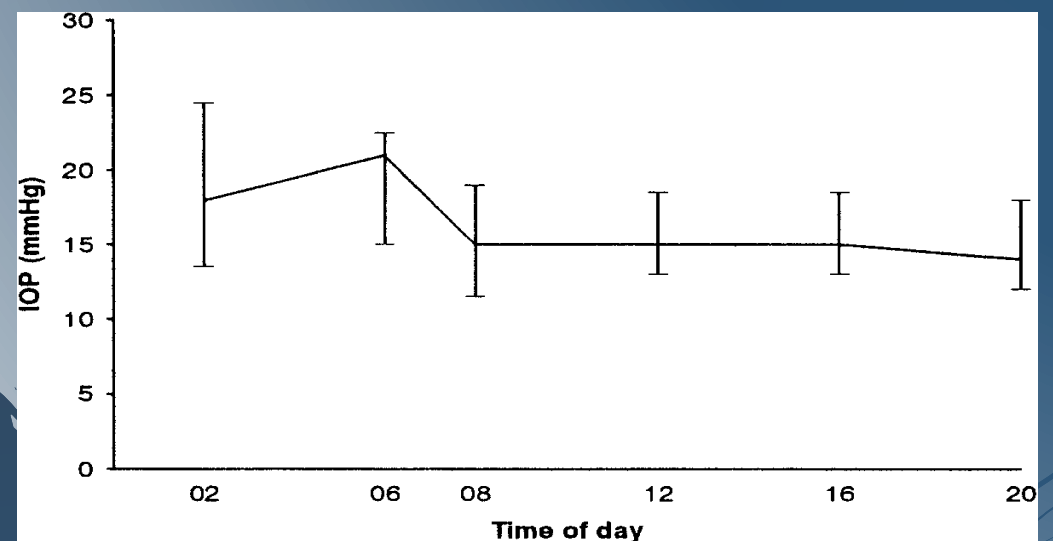
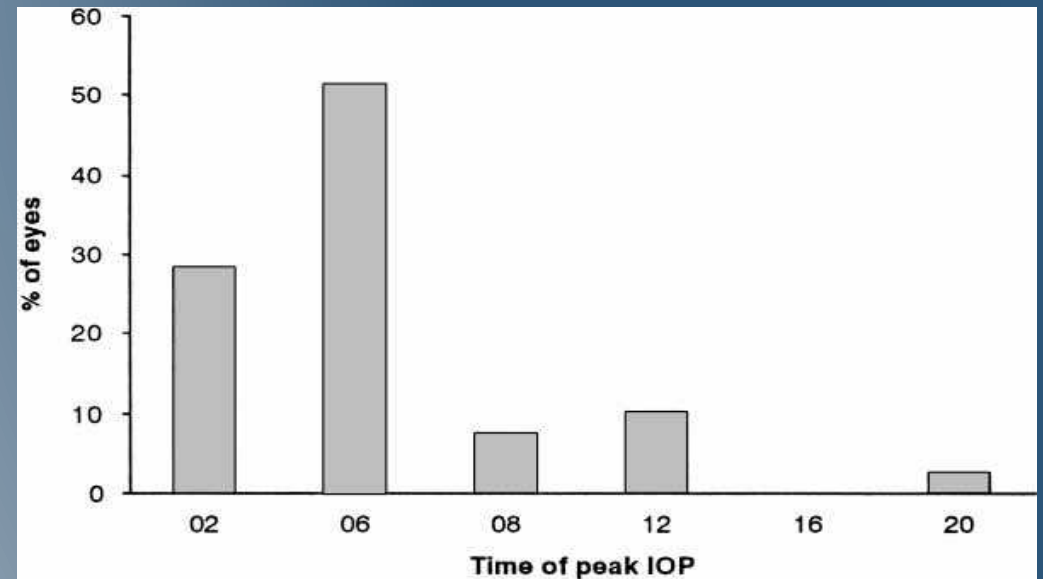
— ACTA OPHTHALMOLOGICA SCANDINAVICA 1999 —

## Circadian intraocular pressure variation with beta-blockers

Susanne Krag, Helle Brønden Andersen and Torben Sørensen

Department of Ophthalmology, Århus University Hospital, Denmark

Пациенты получали **тимолол 2 р/д** в 8.00 и 20.00, ВГД измерялось в 08.00, 12.00, 16.00, 20.00 в положении сидя и в 02.00 и 06.00 в положении лежа. На фоне лечения отмечалась существенная разница между уровнем ВГД в ночные и дневные часы, которая превышала таковую в отсутствие лечения



# Суточные колебания: влияние бетаблокаторов

October 1985 Vol. 26/10

Investigative Ophthalmology

& Visual Science

A Journal of Basic and Clinical Research

## Articles

### Effects of Timolol, Epinephrine, and Acetazolamide on Aqueous Flow during Sleep

Jane E. Topper and Richard F. Brubaker

The effects of timolol, epinephrine, and acetazolamide on the rate of flow of aqueous humor through the anterior chamber of awake and sleeping human subjects was studied. Timolol reduced the rate in awake subjects but not sleeping subjects. Epinephrine increased the rate in sleeping subjects to a greater extent than in awake subjects. Acetazolamide reduced the rate of flow in awake subjects or epinephrine-stimulated subjects. Acetazolamide reduced the rate of flow slightly below the basal rate observed during sleep, but the reduction was small and not statistically significant. The authors propose that the diurnal fluctuation of the rate of aqueous humor flow in humans is driven by changes in the concentration of endogenous epinephrine available to the ciliary epithelia. Invest Ophthalmol Vis Sci 26:1315-1319, 1985

### The Effect of Topical Timolol on Epinephrine-Stimulated Aqueous Humor Flow in Sleeping Humans

Esther S. Rettig,\* Lill-Inger Larsson, and Richard F. Brubaker

**Purpose.** It has been shown that intravenously administered epinephrine can increase the rate of aqueous humor flow in sleeping humans. This experiment was conducted to determine if this stimulatory effect can be blocked by the beta-adrenergic antagonist timolol.

**Methods.** Twenty normal human subjects were studied for one sleep cycle at night. Epinephrine was infused intravenously at a rate of 1 µg/min. One eye received a single drop of 0.25% timolol, and the fellow eye received a placebo. Aqueous humor flow was measured by the rate of disappearance of fluorescein from the eye.

**Results.** The rate of aqueous humor flow was 14% lower in the timolol-treated eye than in the placebo-treated eye during 6 hours of sleep. This difference was interpreted as being due to blockage of part of epinephrine's effect on aqueous humor flow by topical timolol.

**Conclusion.** It was concluded that the effect of systemically administered epinephrine on aqueous humor flow is at least partly mediated locally on the eye and that some portion of timolol's well-known effect on daytime aqueous humor flow could be due to inhibition of the ocular effects of epinephrine. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994;35:554-559

Продукция ВГЖ, измеренная в ночное время, достоверно не различалась в группе терапии тимололом и плацебо. В дневное время различия были существенными 2,26 vs 1,58.

Авторами высказана гипотеза о стимулирующем влиянии эндогенного эпинефрина на выработку ВГЖ, которое может быть подавлено бета-адреноблокаторами. Т.е. тимолол может не оказывать эффект в ночное время вследствие отсутствия бета-адренергической активности во время сна.

# Суточные колебания: влияние бетаблокаторов

## *Aqueous Humor Flow During Sleep*

George R. Reiss, David A. Lee, Jane E. Topper, and Richard F. Brubaker

The rate of aqueous humor flow of 19 normal subjects was measured by a fluorescein clearance technique during the day, during sleep (at night) and during sleep deprivation (at night). Subjects engaged in routine activities during the daytime measurements and slept in comfortable quarters during the nighttime measurement. They remained awake and active during the sleep deprivation study. The nomographic method of Coakes and Brubaker,<sup>1</sup> a method in which the subject is not disturbed at all during the critical 5-hr period, was used

to calculate flow. Flow was lower during sleep in all but one subject. The range of nighttime flow suppression was 8% to 68% in all of the other subjects with a mean suppression of  $45\% \pm 20\%$ . Aqueous flow was lower at night even when the subjects were awake but was lowest during sleep at night. The reduction of aqueous flow during sleep is comparable with the suppression that can be achieved with carbonic anhydrase inhibitors or beta adrenergic blockers. Invest Ophthalmol Vis Sci 25:776-778, 1984

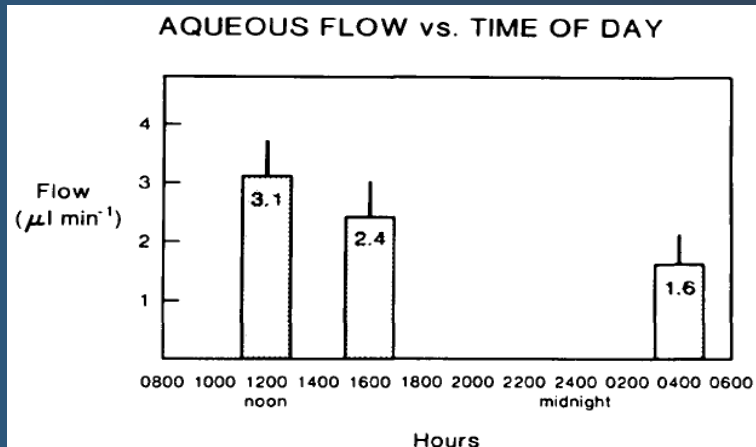


Fig. 1. Graphical illustration of the rate of flow of aqueous humor measured at different times of the day and during sleep.

Исследование продукции внутриглазной влаги проводилось у 19 здоровых добровольцев каждые 2 часа. Оказалось, что в ночные часы продукция внутриглазной жидкости существенно снижается (в среднем на 45%), что объясняет отсутствие эффекта препаратов, снижающих продукцию ВГЖ

# Суточные колебания: влияние ИКА

## Effect of Brinzolamide and Dorzolamide on Aqueous Humor Flow in Human Eyes

CORY J. INGRAM, BA, AND RICHARD F. BRUBAKER, MD

Снижение продукции ВГЖ у 25 добровольцев в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом сравнительном исследовании дорзоламида и бринзоламида существенно различалось в дневное и ночное время (0,34 и 0,10 и 0,47 и 0,16 соответственно)  
Снижение внутриглазного давления также существенно различалось, что было более выражено для бринзоламида (1,5 и 0,3 мм рт.ст.).

**TABLE 3.** Comparison of Effects of Brinzolamide and Dorzolamide (N = 25)

| Variable                                       | Brinzolamide-Treated Eye<br>(mean $\pm$ SD) | Dorzolamide-Treated Eye<br>(mean $\pm$ SD) | P    |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------|------|
| Reduction of aqueous humor flow, 8 AM to 4 PM  |                                             |                                            |      |
| $\mu\text{l}/\text{min}$                       | $0.47 \pm 0.20$                             | $0.34 \pm 0.20$                            | .019 |
| %                                              | $19 \pm 8$                                  | $14 \pm 9$                                 |      |
| Reduction of aqueous humor flow, 12 AM to 6 AM |                                             |                                            |      |
| $\mu\text{l}/\text{min}$                       | $0.16 \pm 0.12$                             | $0.10 \pm 0.13$                            | .046 |
| %                                              | $16 \pm 13$                                 | $8 \pm 12$                                 |      |
| Reduction of intraocular pressure at 4 PM      |                                             |                                            |      |
| mm Hg                                          | $1.5 \pm 1.1$                               | $1.1 \pm 1.0$                              | .17  |
| %                                              | $9 \pm 6$                                   | $7 \pm 6$                                  |      |
| Reduction of intraocular pressure at 6 AM      |                                             |                                            |      |
| mm Hg                                          | $0.3 \pm 1.6$                               | $0.8 \pm 1.0$                              | .15  |
| %                                              | $1 \pm 17$                                  | $6 \pm 10$                                 |      |

# Суточные колебания: влияние $\alpha 2$ -адреномиметиков

## Diurnal and Nocturnal Effects of Brimonidine Monotherapy on Intraocular Pressure

John H. K. Liu, PhD, Felipe A. Medeiros, MD, PhD, J. Rigby Slight, MD, Robert N. Weinreb, MD

**Purpose:** To investigate the effect of brimonidine monotherapy on intraocular pressure (IOP) during the nocturnal/sleep period.

**Design:** Prospective, open-label experimental study.

**Participants:** Fifteen patients with newly diagnosed open-angle glaucoma or ocular hypertension (ages, 46–72 years).

**Methods:** Baseline data of 24-hour IOP in untreated patients were collected in a sleep laboratory. Measurements of IOP were taken using a pneumatonometer every 2 hours in the sitting and supine body positions during the 16-hour diurnal/wake period and in the supine position during the 8-hour nocturnal/sleep period. Patients were treated afterward with 0.1% brimonidine 3 times per day for 4 weeks, and 24-hour IOP data were collected under the same laboratory conditions.

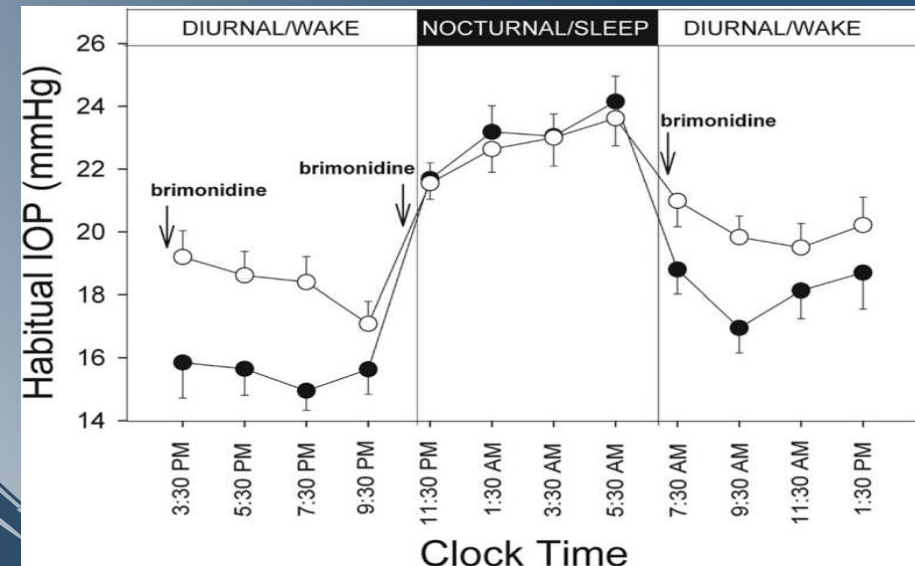
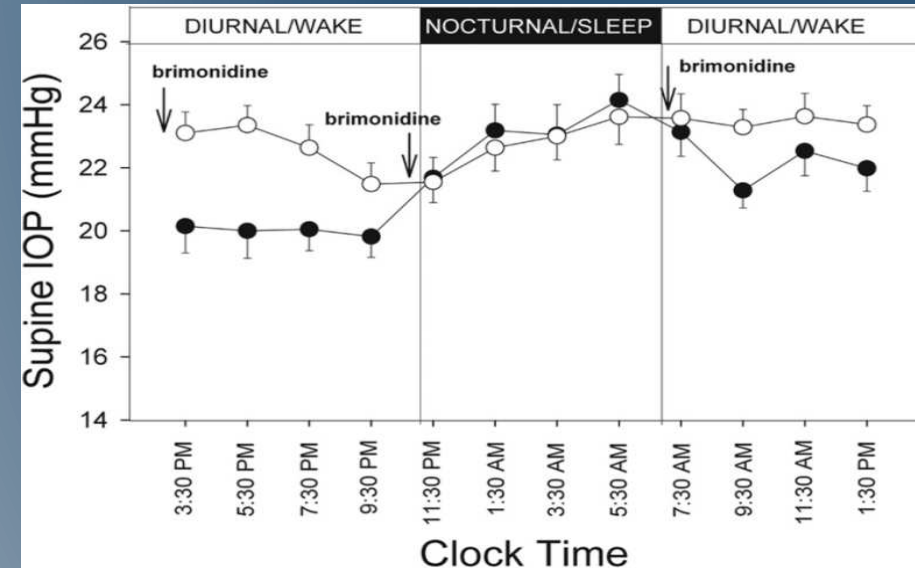
**Main Outcome Measures:** Diurnal and nocturnal IOP means under the brimonidine treatment were compared with the baseline.

**Results:** The diurnal IOP mean was significantly lower under the brimonidine treatment than the baseline IOP in both the sitting and supine positions. There was no statistically significant change in IOP under the brimonidine treatment from the baseline during the nocturnal period.

**Conclusions:** Although 0.1% brimonidine monotherapy significantly lowered IOP during the diurnal/wake period, it did not significantly lower IOP during the nocturnal/sleep period.

**Financial Disclosure(s):** Proprietary or commercial disclosure may be found after the references. *Ophthalmology* 2010;117:2075–2079 © 2010 by the American Academy of Ophthalmology.

Бримонидин в виде монотерапии 3 р/д не вызывал значимого снижения ВГД в ночное время при измерении как в положении тела лежа на спине, так и в привычном положении тела. В дневное время отмечен ожидаемый выраженный гипотензивный эффект.

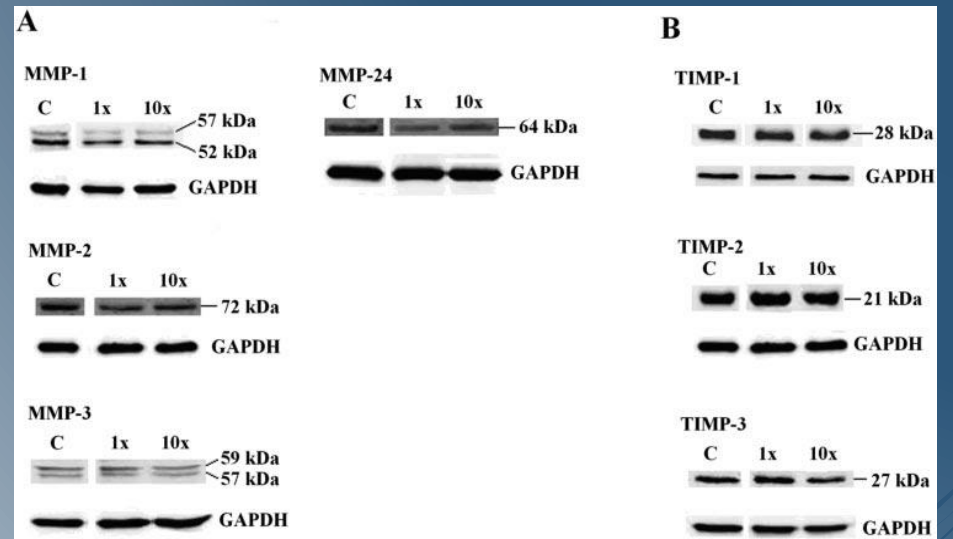
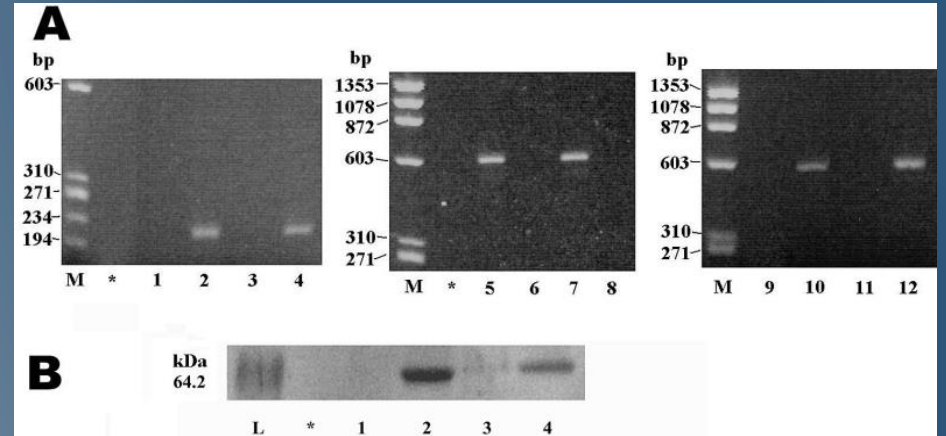


# Суточные колебания: влияние $\alpha_2$ -адреномиметиков

## Analysis of $\alpha_2$ -adrenergic Receptors and Effect of Brimonidine on Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Ciliary Body

Yen Hoong Ooi, Dong-jin Oh, and Douglas J. Rhee

Изменение увеосклерального оттока на фоне терапии бримонидином не связано с его воздействием на систему матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов. Вероятно, эффект бримонидина связан с изменением мышечного тонуса.



# Суточные колебания: на какие звенья гидродинамики целесообразно воздействовать?

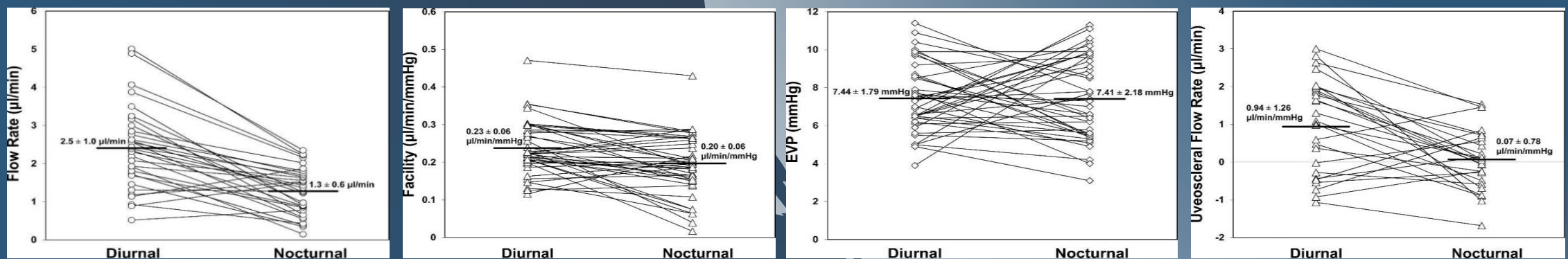
## Glaucoma

### Circadian Variation of Aqueous Humor Dynamics in Older Healthy Adults

Cherie B. Nau,<sup>1</sup> Mehrdad Malihi,<sup>1</sup> Jay W. McLaren,<sup>1</sup> David O. Hodge,<sup>2</sup> and Arthur J. Sit<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota

<sup>2</sup>Department of Health Sciences Research, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota



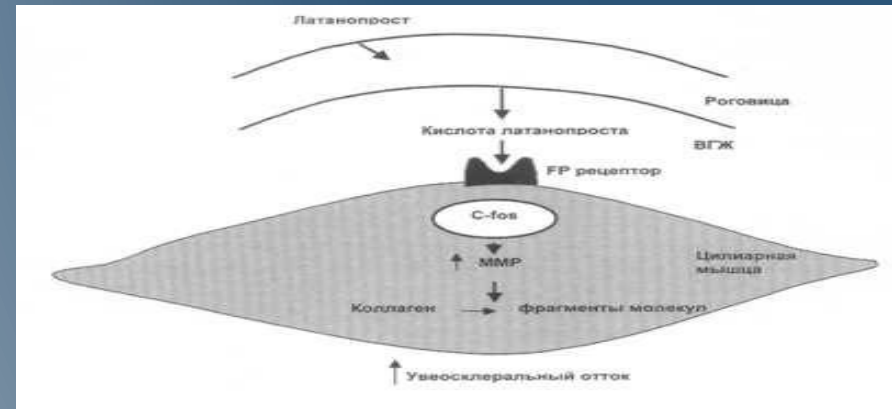
21 доброволец в возрасте 47-76 лет (42 глаза)

Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 Nov; 54(12): 7623–7629.

# Суточные колебания: эффект простагландинов

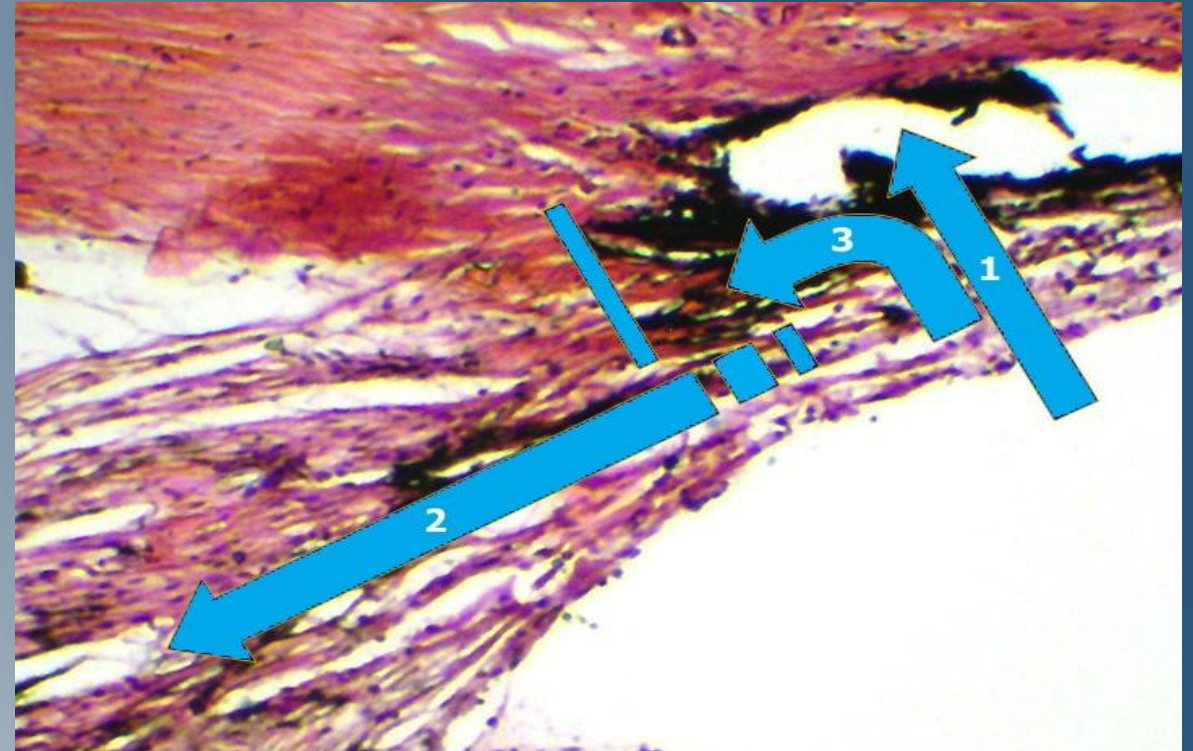
Аналоги простагландина  $F2\alpha$  избирательно связываются с FP-рецепторами, активизируют матричные металлопротеиназы, что приводит к деструкции межклеточного вещества соединительной ткани и повышению её проницаемости

Раннее снижение внутриглазного давления происходит за счет увеличения увеосклерального оттока вследствие расслабления волокон цилиарной мышцы (Alm A., Nilsson S.F., 2009; Sharif N.A. et al., 2003; Ota T. et al., 2005, 2007).



# Суточные колебания: эффект простагландинов

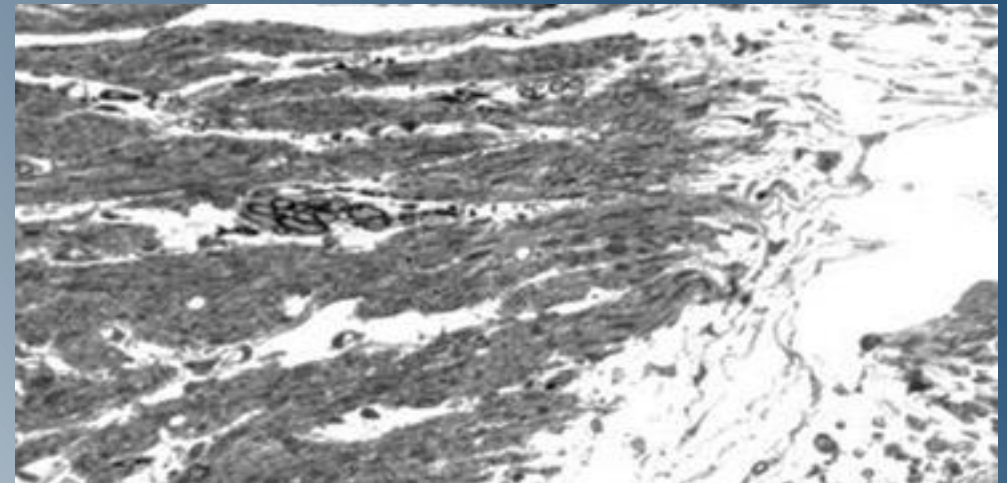
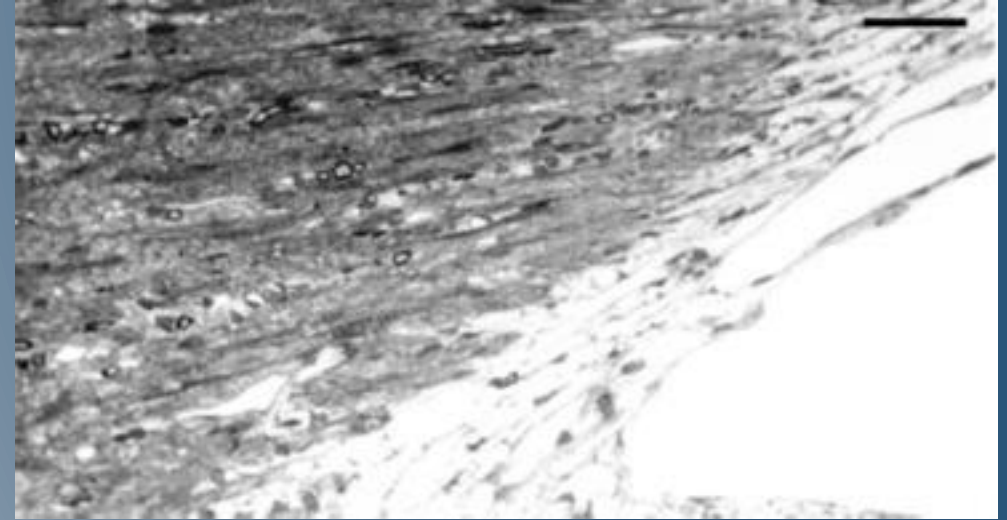
- Трабекулярная сеть
  - 4 ММП
  - 3 ТИМП
- Цилиарная мышца
  - 11 ММП
  - 4 ТИМП
- Аналоги простагландина F2 $\alpha$ :  
преимущественная стимуляция  
увеосклерального оттока



Синусный и увеосклеральный пути оттока  
начинаются в трабекулярной сети

# Суточные колебания: эффект простагландинов

- Цилиарная мышца – главная точка приложения действия простагландинов
- На фоне лечения отмечается изменение экстрацеллюлярного матрикса: расширение пространства между волокнами цилиарной мышцы и потеря коллагеновых волокон типа I и III.



# Длительность гипотензивного эффекта простагландинов



Гипотензивный эффект аналогов простагландинов сохраняется более 24 часов, обеспечивая полный контроль ВГД в течение всего 24-часового периода, независимо от времени суток

# Длительность гипотензивного эффекта простагландинов

- Ксалатан эффективно снижал давление в течение 5 лет
- Ксалаком также показал высокую эффективность в течение длительного периода времени

Эффективность при применении в течении 5 лет



Эффективное снижение ВГД в течение **5 лет у 70% пациентов**. Среднее снижение ВГД на 25% поддерживалось без необходимости изменения лечения<sup>2</sup>

\*ВГД - внутриглазное давление



5 лет

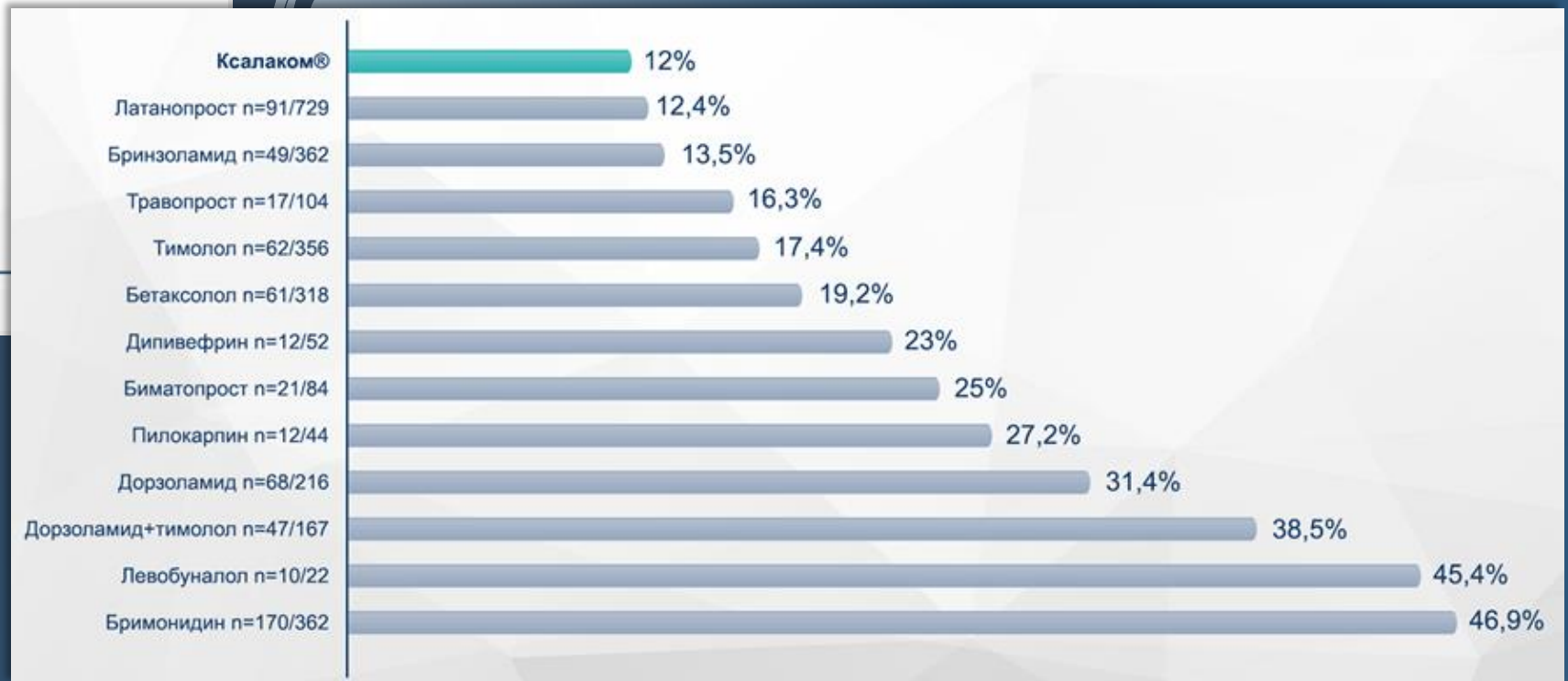
**19%** снижение ВГД на протяжении 5 лет по сравнению с исходным уровнем



# Длительность гипотензивного эффекта простагландинов

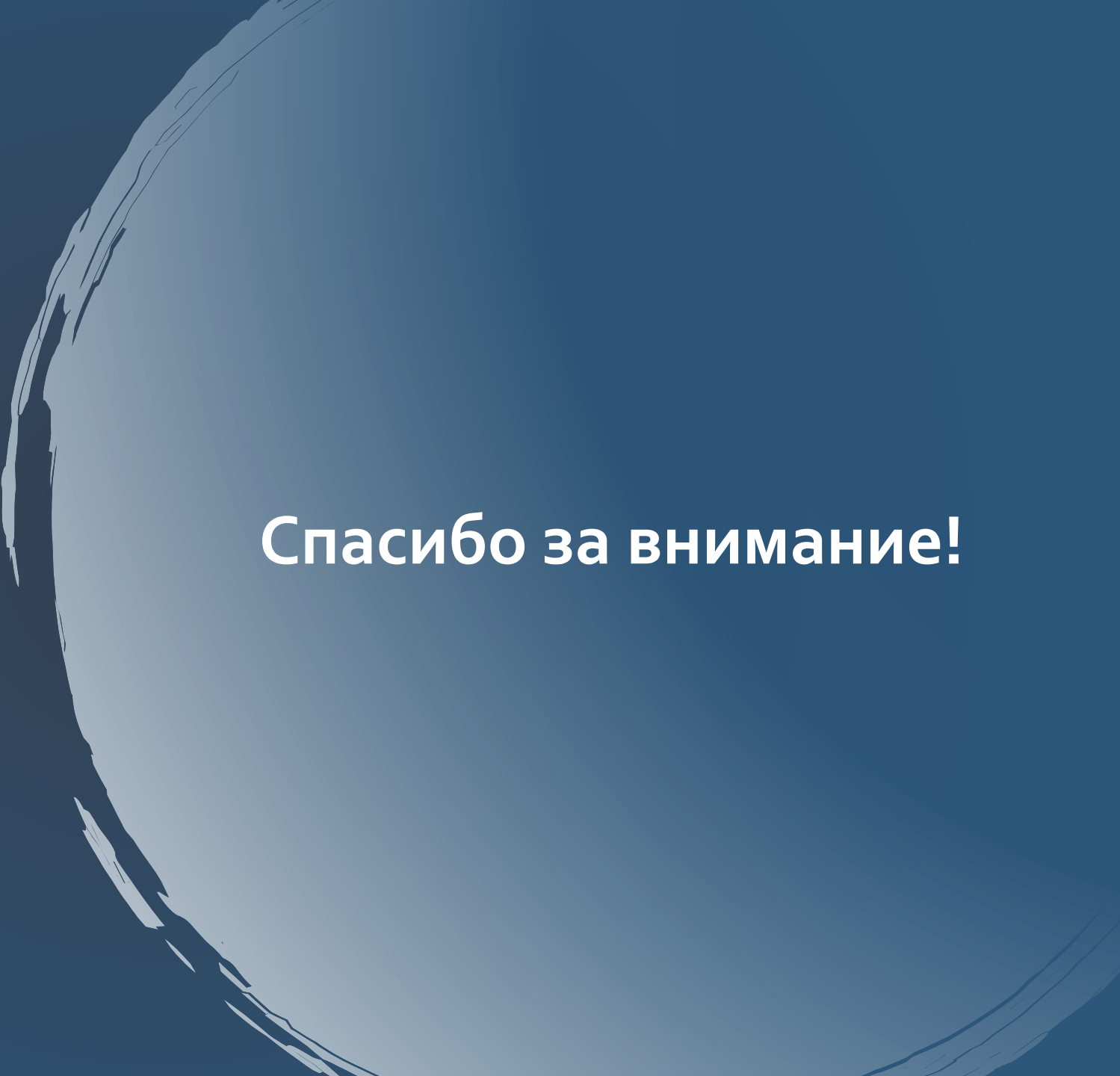


- Доля пациентов, самостоятельно прекративших применение препаратов



# Заключение

- до 1/3 всех случаев прогрессирования глаукомы связаны с наличием невыявленных подъемов ВГД во внеофисные часы
- суточное мониторирование внутриглазного давления позволяет выявить незаметные для обычных офисных измерений колебания, являющиеся во многих случаях причиной прогрессирования глаукомного процесса
- сегодня суточное мониторирование возможно проводить в домашних условиях
- механизм действия препарата определяет возможность контроля суточных колебаний, приоритет принадлежит простагландинам
- при назначении долгосрочной терапии контроль суточных колебаний – важный критерий выбора препарата



**Спасибо за внимание!**