

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ-ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

*ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΈΡΕΥΝΑΣ, ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ-ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ*

**ΠΡΩΤΟΚΟΛΟ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ (INTERVENTIONAL),
ΠΡΟΟΠΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΜΕ ΧΟΡΗΓΗΣΗ
ΠΡΟΣΤΑΓΛΑΝΔΙΝΩΝ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ
ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ιωαννίδου Αναστασία

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΚΑΘΗΓΗΤΕΣ

*κ.Δοξάνη Χρυσούλα
κ.Στεφανίδης Ιωάννης
κ.Ζιντζαράς Ηλίας*

2019

Πίνακας περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	3
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	4
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΤΟ ΓΛΑΥΚΩΜΑ	4
1.1.Ορισμός γλαυκώματος και στοιχεία επιπολασμού	4
1.2.Αιτιολογία και προδιαθεσικοί παράγοντες	6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ ΜΕ ΧΟΡΗΣΗ ΠΡΟΣΤΑΓΛΑΝΔΙΝΩΝ.....	7
2.1. Είδη αντιγλαυκωματικών φαρμάκων	7
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	11
ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ (Κριτήρια Ένταξης, Καταληκτικά Σημεία, Μέγεθος Δείγματος)	11
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	15
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ ΚΑΙ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	17
Βιβλιογραφία	18

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στα πλαίσια της παρούσας εργασίας, θα σχεδιαστεί ένα πρωτόκολλο επεμβατικής μελέτης με βάση τους κανόνες της Ορθής Κλινικής Πρακτικής (GCPs) όπως ορίζονται στις κατευθυντήριες γραμμές της Διεθνούς Διάσκεψης για την Εναρμόνιση (ICH). Πρόκειται ειδικότερα για μια προοπτική, επεμβατική μελέτη ενεργού επιτήρησης με στόχο την αξιολόγηση της χορήγησης προσταγλανδινών στην αντιμετώπιση του γλαυκώματος σε ένα δείγμα συμμετεχόντων ασθενών. Η μελέτη είναι προοπτική (prospective study) και στην οποία μια ομάδα ασθενών με γλαύκωμα (cohort ασθενών) θα παρακολουθηθεί ως προς την αποτελεσματικότητα ενός νέου αντιγλαυκωματικού φαρμάκου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΤΟ ΓΛΑΥΚΩΜΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1.Ορισμός γλαυκώματος και στοιχεία επιπολασμού

Το γλάυκωμα (Glaucoma), είναι μια ομάδα οπτικών νευροπαθειών που σχετίζονται με δομική βλάβη στο οπτικό νεύρο και σχετική οπτική δυσλειτουργία η οποία μπορεί να προκληθεί από διάφορες παθολογικές αιτίες (Foster et al., 2000). Σύμφωνα με τον Rhee (2001) «το γλάυκωμα είναι το σύνολο των συμπτωμάτων και των εκδηλώσεων που προκαλούνται από την αύξηση, πάνω από το φυσιολογικό ή το ανεκτό για το οπτικό νεύρο της ενδοφθάλμιας πίεσεως».

Ως οπτική νευροπάθεια, το γλάυκωμα χαρακτηρίζεται από προοδευτικό εκφυλισμό των γαγγλιοκυττάρων του αμφιβληστροειδούς. Τα γαγγλιοκύτταρα, είναι νευρώνες του κεντρικού νευρικού συστήματος που έχουν τα κυτταρικά τους σώματα στον εσωτερικό αμφιβληστροειδή και τους νευράξονες στο οπτικό νεύρο. Περιέχουν δε, την ουσία μελανοψίνη και τα οποία αποτελούν μόλις το 1% έως 2% των συνολικών κυττάρων του αμφιβληστροειδούς που επικοινωνούν με τον εγκέφαλο. (Nickells et al., 2012).

Ο εκφυλισμός αυτών των νευρών έχει ως αποτέλεσμα τη διάσπαση, μια χαρακτηριστική εμφάνιση του οπτικού δίσκου και την

απώλεια της όρασης (Weinreb and Khaw, 2014). Το οπτικό νεύρο δέχεται νευρικά ερεθίσματα από τον αμφιβληστροειδή και τα μεταδίδει στον εγκέφαλο ως ηλεκτρικά σήματα, ο οποίος τα αναγνωρίζει ως όραση. Στο γλαύκωμα, παρατηρείται μια προοδευτική βλάβη στο οπτικό νεύρο, η οποία αρχίζει με μια λεπτή απώλεια της περιφερειακής όρασης, ωστόσο αν δεν διαγνωσθεί και αντιμετωπισθεί αποτελεσματικά μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της κεντρικής όρασης και τύφλωση. Το γλαύκωμα συνδέεται συνήθως, αν και όχι πάντοτε, με ενδοφθάλμια πίεση, δηλαδή με αυξημένη πίεση στο μάτι, η οποία οδηγεί σε βλάβη του οπτικού νεύρου (Rotchford et al., 2013).

Με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία στοιχεία, το γλαύκωμα πλήττει περισσότερους από 70 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως, με περίπου το 10% να είναι τυφλοί και στα δυο μάτια, καθιστώντας το γλαύκωμα ως την κύρια αιτία για μη αναστρέψιμη τύφλωση παγκοσμίως (Day et al., 2012). Το γλαύκωμα μπορεί να παραμείνει ασυμπτωματικό μέχρι να εξελιχθεί σε σοβαρή μορφή, με αποτέλεσμα την υψηλή πιθανότητα ότι ο αριθμός των προσβεβλημένων ατόμων είναι πολύ μεγαλύτερος από τον αριθμό που σήμερα είναι γνωστό ότι πάσχουν από την πάθηση (Leite, Sakata and Medeiros, 2011).

Οι δημογραφικές έρευνες δείχνουν ότι μόνο το 10% έως 50% των ατόμων με γλαύκωμα γνωρίζουν ότι το έχουν (Budenz et al., 2013). Μπορεί να ταξινομηθεί σε 2 ευρείες κατηγορίες: γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας και γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Είναι χαρακτηριστικό ότι μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες, περισσότερο από το 80% των περιπτώσεων είναι γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας. Ωστόσο, το γλαύκωμα κλειστής γωνίας είναι υπεύθυνο για έναν δυσανάλογο αριθμό ασθενών με σοβαρή απώλεια όρασης (Friedman et al., 2004). Το δευτερογενές γλαύκωμα

μπορεί να οφείλεται σε τραύμα, ορισμένα φάρμακα όπως κορτικοστεροειδή, φλεγμονή, όγκο ή καταστάσεις όπως διασπορά χρωστικών ουσιών ή ψευδο-απολέπιση (Weinreb and Khaw, 2004).

1.2.Αιτιολογία και προδιαθεσικοί παράγοντες

Η βιολογική βάση του γλαυκώματος δεν έχει κατανοηθεί καλά και οι παράγοντες που συμβάλλουν στην εξέλιξή του δεν έχουν πλήρως χαρακτηριστεί. Ωστόσο με βάση τις μελέτες, η αιτία του είναι σε γενικές γραμμές η αδυναμία του οφθαλμού να διατηρήσει την κατάλληλη ισορροπία μεταξύ της ποσότητας του ενδοφθάλμιου ρευστού που παράγεται και της ποσότητας που αποστραγγίζεται (Sathyamangalam et al., 2009).

Στο μάτι είναι αναγκαία η ενδοφθάλμια πίεση προκειμένου να διατηρήσει το σφαιρικό του σχήμα και την ικανότητα όρασης. Ωστόσο η πίεση μπορεί να αυξηθεί σε υψηλά επίπεδα, στην περίπτωση που κάποιος παράγοντας επηρεάσει σημαντικά την ικανότητα της εσωτερικής δομής του ματιού να ρυθμίσει την ενδοφθάλμια πίεση. Στην διάρκεια εξέλιξης του γλαυκώματος ο εκφυλισμός των νευρώνων, οδηγεί σταδιακά σε σοβαρή βλάβη των ματιών, υπό τη μορφή απώλειας περιφερειακής όρασης η οποία μπορεί να εξελιχθεί και σε τύφλωση.

Στο εμπρόσθιο μέρος του ματιού, μεταξύ του φακού και του κερατοειδούς υπάρχει ένας χώρος, μια κοιλότητα, που ονομάζεται πρόσθιος θάλαμος. Μέσα και έξω από τον χώρο αυτό ρέει διαυγές υγρό, το οποίο ονομάζεται υδατοειδές υγρό, το οποίο θρέφει και ενυδατώνει τους ιστούς. Ειδικότερα, το υγρό αυτό παράγεται από το ακτινωτό σώμα, το οποίο είναι μια κυκλική δομή που βρίσκεται ακριβώς πίσω από την ίριδα του ματιού και ρέει πίσω από την ίριδα και μέσα από την κόρη. Στη

συνέχεια, γεμίζει τον πρόσθιο θάλαμο, το οποίο όπως προαναφέρθηκε είναι ένας μικρός χώρος μεταξύ του πίσω μέρους του διαυγούς κερατοειδούς και του εμπρόσθιο μέρους της ίριδας. Το υγρό αυτό μέσω μιας ειδικής δομής, που ονομάζεται γωνία αποστράγγισης εξέρχεται από το μάτι. Η γωνία αποστράγγισης, σχηματίζεται στο εσωτερικό του πρόσθιου θαλάμου μεταξύ της ίριδας και του περιφερικού κερατοειδούς. Μέσω της γωνίας αποστράγγισης, τα υδατικά φίλτρα συνδέονται με το δίκτυο των φλεβών έξω από το μάτι. Συνεπώς αν προκύψει οποιαδήποτε διαταραχή στην φυσιολογική εκροή του υγρού, αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης και στην εμφάνιση γλαυκώματος.

Όσον αφορά την ανατομική δομή της, η γωνία αποστράγγισης μπορεί να εμφανίζεται είτε ως «ανοιχτή» είτε ως «κλειστή» δηλαδή στενή. Στην δεύτερη μορφή της, όσο πιο στενή είναι, τόσο πιο δύσκολη είναι η εκροή του υγρού, αν και δεν είναι απίθανο και μια ανοικτή γωνία να παρεμποδίσει την εκροή, αν συνοδεύεται και από δομική βλάβη των οφθαλμικών ιστών της συγκεκριμένης γωνίας αποστράγγισης. Η συνήθης φυσιολογική γωνία αποστράγγισης είναι περίπου 45 μοίρες, σε αντίθεση με την στενή γωνία που είναι περίπου 25 μοίρες. Καθώς το υδατικό υγρό εξέρχεται στη γωνία αποστράγγισης, αυτό αποστραγγίζεται σε μικρά αιμοφόρα αγγεία τα οποία είναι τριχοειδή, στην κύρια κυκλοφορία του αίματος.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΓΛΑΥΚΩΜΑΤΟΣ ΜΕ ΧΟΡΗΣΗ ΠΡΟΣΤΑΓΛΑΝΔΙΝΩΝ

2.1. Είδη αντιγλαυκωματικών φαρμάκων

Βασικός στόχος της αντιγλαυκωματικής θεραπείας είναι η προστασία της όρασης του ασθενούς, μέσω της ακεραιότητας του οπτικού νεύρου και η αποφυγή τύφλωσης, και περαιτέρω, η εξασφάλιση της ποιότητας ζωής του γλαυκωματικού (Kerrigan-Baumrind et al., 2000). Οι στρατηγικές θεραπείας έχουν ως στόχο την μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης (ΕΟΠ) δεδομένου ότι δεν υπάρχουν σήμερα φαρμακευτικά σκευάσματα που να παρέχουν επαρκή προστασία στο οπτικό νεύρο (Torousis et al., 2015).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης των Leske et al., (1999), για κάθε 1mmHg πτώσης της ενδοφθάλμιας πίεσης, ο κίνδυνος ανάπτυξης βλαβών στο οπτικό πεδίο μειώνεται κατά 10% σε μια περίοδο διάρκειας μεταξύ 7 έως 8 ετών. Η μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης, είναι δυνατόν να υλοποιηθεί είτε μέσω χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής, είτε μέσω χειρουργικής αντιμετώπισης. Και στις δυο περιπτώσεις, οι μηχανισμοί μέσω των οποίων επιτυγχάνεται η μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης είναι (α) η μείωση της παραγωγής του υδατοειδούς υγρού (ΥΥ) από το ακτινωτό σώμα (α_2 αγωνιστές, β -αναστολείς, αναστολείς ΚΑ) (β) η αύξηση της απαγωγής του υδατοειδούς υγρού από τον διηθητικό ηθμό (Προσταμίδες, χολινεργικά, α_2 αγωνιστές) και (γ) η αύξηση της αποχύτεσης του υδατοειδούς υγρού δια μέσου της ραγοειδοσκληρικής οδού (Προσταμίδες, α_2 αγωνιστές, προσταγλανδίνες.) (Weinreb et al., 2011).

Τα αντιγλαυκωματικά φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται σήμερα, ανήκουν σε διάφορες κατηγορίες και διαθέτουν διαφορετικό τρόπο δράσης, ωστόσο έχουν κοινό στόχο την μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης και την προσπάθεια πρόληψης βλάβης του οπτικού νεύρου. Τα αντιγλαυκωματικά φάρμακα μειώνουν την ενδοφθάλμια πίεση και το

κατά περίπτωση θεραπευτικό πλάνο στοχεύει στην νευροπροστασία και η ρύθμιση της αιματικής ροής (European Glaucoma Society, 2017). Η επιλογή του κατάλληλου για την κάθε περίπτωση αντιγλαυκωματικού φαρμάκου συναρτάται από τον τύπο του γλαυκώματος, από τον τρόπο δράσης του φαρμάκου, από τις ιδιαίτερες ενδείξεις και αντενδείξεις του καθώς και από τις τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειές του και την εν γένει αποτελεσματικότητά του.

Οι βασικές κατηγορίες στις οποίες κατατάσσονται τα αντιγλαυκωματικά φάρμακα είναι οι ακόλουθες: (α) παρασυμπαθητικομιμητικά (χολινεργικά ή αντιχολινεστερασικά), (β) συμπαθητικομιμητικά (αδρενεργικοί διεγέρτες, κατά κύριο λόγο α2 αδρενεργικοί αγωνιστές), (γ) β-αναστολείς, (δ) αναστολείς καρβονικής ανυδράσης (τοπικοί και συστηματικοί), (ε) ανάλογα προσταγλανδίνης (F2a) και (στ) Μη εκλεκτικοί αδρενεργικοί αγωνιστές (Ωσμωτικώς δρώντα).

Τα παρασυμπαθητικομιμητικά και συμπαθητικομιμητικά φάρμακα ονομάζονται και μυωτικά, και αυξάνουν την απαγωγή του υδατοειδούς υγρού, ενώ οι μη εκλεκτικοί αδρενεργικοί αγωνιστές (ωσμωτικώς δρώντα) δρουν αφυδατώνοντας το υδατοειδές υγρό. Τέλος οι προσταγλανδίνες αυξάνουν την αποχέτευση του υδατοειδούς υγρού. Δηλαδή οι προσταγλανδίνες και τα φάρμακα των δυο πρώτων κατηγοριών αυξάνουν την αποχέτευση του υδατοειδούς υγρού ενώ τα υπόλοιπα (β-αναστολείς, αναστολείς καρβονικής ανυδράσης και ωσμωτικώς δρώντα) μειώνουν την παραγωγή του (Schellack et al., 2015). Ο παρακάτω πίνακας 1 παρουσιάζει συνοπτικά τις κατηγορίες των αντιγλαυκωματικών φαρμάκων: Bagnis et al., (2011)

Πίνακας 1 Κατηγορίες αντιγλαυκωματικών φαρμάκων

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΑΝΤΙΓΛΑΥΚΩΜΑΤΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ	ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ
Παρασυμπαθητικομιμητικά	1. Πιλοκαρπίνη	Αύξηση ηθμοειδικής αποχέτευσης
Συμπαθητικομιμητικά	1. Απρακλονιδίνη 2. Βριμονιδίνη	Μείωση παραγωγής υδατοειδούς υγρού / Αύξηση αποχέτευσης υδατοειδούς υγρού /
β-αναστολείς	1. Τιμολόλη 2. Καρτεολόλη 3. Μετπρανολόλη 4. Λεβομπουνολό λη 5. Βεφουνολόλη 6. Βηταξολόλη	Μείωση παραγωγής υδατοειδούς υγρού
Αναστολείς καρβονικής ανυδράσης	1. Ακεταζολαμίδα 2. Δορζολαμίδα 3. Βρινζολαμίδα	Μείωση παραγωγής υδατοειδούς υγρού
Ανάλογα προσταγλανδίνης (F2a)	1. Λατανοπρόστη 2. Ουνοπροστόνη 3. Βιματοπρόστη 4. Τραβοπρόστη 5. Ταφλουπρόστη	Αύξηση αποχέτευσης υδατοειδούς υγρού
Μη εκλεκτικοί αδρενεργικοί αγωνιστές (ωσμωτικώς δρώντα)	1. Διπιβαλική 2. επινεφρίνη	Μείωση παραγωγής/ Αύξηση αποχέτευση υδατοειδούς υγρού

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΕΡΕΥΝΑΣ

ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ (Κριτήρια Ένταξης, Καταληκτικά Σημεία, Μέγεθος Δείγματος)

Ο καθορισμός της ερευνητικής υπόθεσης αποτελεί το πρώτο και το πλέον σημαντικό βήμα στη διεξαγωγή μιας μελέτης. Η ερευνητική υπόθεση αποτελεί ουσιαστικά το αντικείμενο ή αλλιώς, τον σκοπό της μελέτης που διεξάγεται. Στην πράξη, κάθε ερευνητική υπόθεση πρέπει να περιλαμβάνει μία, τουλάχιστον, σύγκριση μεταξύ (α) ενός προσδιοριστή και μίας έκβασης (μια σύγκριση) ή (β) περισσότερων του ενός προσδιοριστών και μίας έκβασης περισσότερες από και μίας έκβασης (περισσότερες από μία συγκρίσεις).

Η οργάνωση μιας κλινικής μελέτης βασίζεται στο ερευνητικό πρωτόκολλο, δηλαδή ένα κείμενο που προσδιορίζει πως θα διεξαχθεί και θα οργανωθεί η μελέτη.

Τα κύρια χαρακτηριστικά ενός πρωτοκόλλου και της οργάνωσης μιας μελέτης είναι τα ακόλουθα:

- Εισαγωγή και περιγραφή του γενικού σκοπού της μελέτης
- Περιγραφή συγκεκριμένων αντικειμενικών σκοπών
- Καθορισμός της θεραπείας που θα αξιολογηθεί
- Επιλογή των ασθενών
- Εγγραφή και κατανομή των ασθενών στις συγκεκριμένες ομάδες
- Αξιολόγηση και ανταπόκριση των ασθενών, δηλαδή:
 - Αξιολόγηση στην έναρξη

- *Θεραπευτικό αποτέλεσμα*
- *Παρενέργειες ή ανεπιθύμητα αποτελέσματα*
- Σχεδιασμός της μελέτης
 - *Επιλογή του συγκριτικού δείγματος*
 - *Τυφλός έλεγχος-blinded*
 - *Σχήματα κατανομής των ασθενών-μέθοδοι και σχεδιασμοί*
- Παρακολούθηση των ασθενών
- Αναγκαίος αριθμός ασθενών
- Τρόπος στατιστικής ανάλυσης

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω δεδομένα, θέτουμε στην παρούσα μελέτη ως ερευνητικό στόχο να εξετάσουμε την αποτελεσματικότητα ενός νέου αναλόγου προσταγλανδινών και συγκεκριμένα της Λατανοπρόστης, έτσι ώστε να συμπεριληφθεί στην θεραπεία πρώτης γραμμής του πρωτογενούς γλαυκώματος ανοιχτής γωνίας.

Σχεδιάζουμε λοιπόν το πρωτόκολλο μας δίδοντας του την εξής μορφή:

ΤΙΤΛΟΣ: *Συγκριτική τυχαιοποιημένη επεμβατική μελέτη της αποτελεσματικότητας της Λατανοπρόστης και Τιμολόλης στη θεραπεία του πρωτοπαθούς γλαυκώματος ανοιχτής γωνίας (POAG)*

ΣΤΟΧΟΣ: *Να ερευνήσουμε την αποτελεσματικότητα της Λατανοπρόστης συγκριτικά με την Τιμολόλη στη θεραπεία του πρωτοπαθούς γλαυκώματος ανοιχτής γωνίας (POAG)*

ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: *Πρόκειται για συγκριτική, τυχαιοποιημένη (block randomisation) επεμβατικής μελέτη παρατήρησης*

ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ: Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν συνολικά 120 ασθενείς οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες των 60 ατόμων

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ & ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ:

Τα κριτήρια επιλογής που τέθηκαν είναι τα εξής:

- ❖ Ηλικία ≥ 40 έτη
- ❖ Διάγνωση/ πρωτοπαθές γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας (POAG)
- ❖ Αρχική IOP (μετά από έκπλυση) περισσότερο από 21 mmHg σε κάθε μάτι.

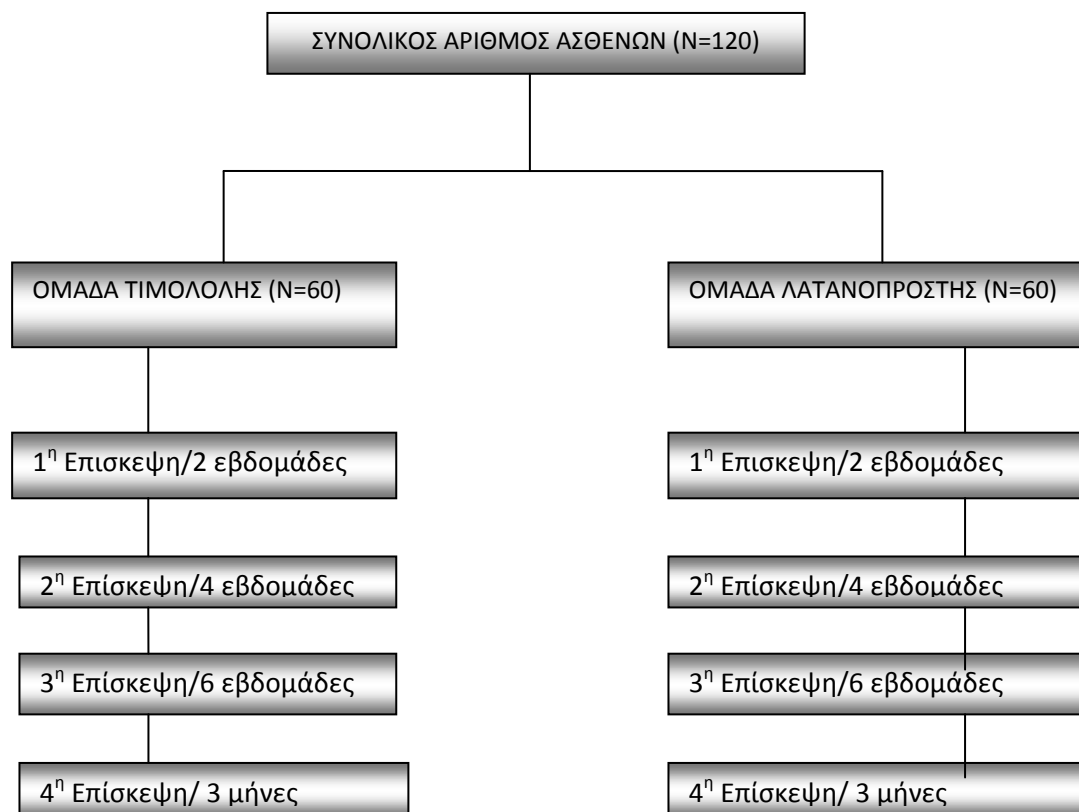
Τα κριτήρια αποκλεισμού διαφαίνονται παρακάτω:

- ❖ Ενεργός οφθαλμική νόσο.
- ❖ Σημαντική υπερευαισθησία στην προσταγλανδίνη και τα ανάλογα της, όπως επίσης και στους β -αναστολείς
- ❖ Χρήση άλλων οφθαλμικών φαρμάκων ή άλλων θεραπειών που θα μπορούσαν έχουν ουσιαστική επίδραση στην IOP
- ❖ Οφθαλμικές χειρουργικές επεμβάσεις τους τελευταίους τρεις μήνες.
- ❖ Οφθαλμική φλεγμονή και λοίμωξη τους τελευταίους τρεις μήνες.
- ❖ Οφθαλμικό τραύμα μέσα στους τελευταίους έξι μήνες.
- ❖ Γλαύκωμα διαφορετικό από το POAG.
- ❖ Εγκυμοσύνη και γαλουχία

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ: Η μια ομάδα έλαβε 0,005% λατανοπρόστη μία φορά την ημέρα το βράδυ και η άλλη ομάδα 0,5% Timolol δύο φορές την ημέρα. Στις προγραμματισμένες επισκέψεις που ακολούθησαν έγιναν

μετρήσεις της ενδοφθάλμιας πίεσης (IOP) για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

Στην παρακάτω εικόνα (σχ.1) φαίνεται σχηματικά το πλάνο των επισκέψεων των δύο ομάδων:



Σχ.1

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ / ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

- Κεφαλαλγία
- Θόλωση της όρασης
- Συχνή αλλαγή γυαλιών

- Ελάττωση οπτικού πεδίου
- Άλλα

ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ ΕΚΒΑΣΗΣ: Μετρήθηκε η μείωση της ενδοφθάλμιας πίεσης (IOP) και στις δύο ομάδες σε όλα τα follow up

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ: Έγινε συγκριτικός έλεγχος ως προς το φύλο, την ηλικία και την μέτρηση της ενδοφθάλμιας πίεσης (IOP) στις δύο ομάδες μέσω της χρήσης SPSS. Αναλύθηκαν τα δεδομένα μόνο των ασθενών που ολοκλήρωσαν 12 μήνες θεραπεία.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν συνολικά 120 ασθενείς, εκ των οποίων μόνο 56 στην ομάδα Timolol και 54 στην ομάδα Latanoprost ολοκλήρωσαν τη μελέτη (Πίνακας 1)

Characteristics	Timolol (n=56)	Latanoprost (n=54)
Number of patients included in the study	60	60
Number of patients completed the study	56	54
Males	24 (42.9 %)	34 (62.94 %)
Females	32 (57.14 %)	20 (37.04%)
Mean age	55.29 ± 8.645	59.07 ± 8.901
Mean baseline IOP	23.7 ± 2.21	24.26 ± 1.99

Στην ομάδα Timolol, η μέση τιμή IOP βάσης ήταν $23,7 \pm 2,21$ και στην ομάδα Latanoprost, η μέση τιμή IOP βάσης ήταν $24,26 \pm 1,99$.

Οι ασθενείς και στις δύο ομάδες εμφάνισαν μείωση της IOP σταδιακά από 0 εβδομάδες έως το τέλος του τριμήνου. Η μέση IOP σε 3 μήνες στο

Timolol ομάδα ήταν $16,43 \pm 2,206$ και στην ομάδα του Latanoprost ήταν $14,54 \pm 2,8$ όπως φαίνεται στον παρακάτω **πίνακα 2**

πίνακας 2

Visit	Mean IOP \pm SD in two groups		t-value	p-value
	Timolol	Latanoprost		
0wk	23.7 ± 2.21	24.26 ± 1.99	-1.414	0.160
2wk	18.94 ± 3.43	17.22 ± 2.15	3.16	0.002
4wk	17.66 ± 1.98	15.65 ± 2.03	5.259	< 0.001
6wk	17.43 ± 2.6	14.83 ± 2.3	5.587	< 0.001
3month	16.43 ± 2.206	14.54 ± 2.78	3.953	< 0.001

Συγκριτικά με την ομάδα της Τιμολόλης, αυτή της Λατανοπρόστης παρουσίασε στατιστικά σημαντική μείωση της IOP ($p < 0,05$), Επίσης στην ομάδα της Timolol η μέση μείωση της IOP σε 3 μήνες ήταν $7,27 \pm 3,1$ ενώ στην ομάδα Latanoprost $9,72 \pm 2,435$. Η μέση μείωση από την αρχική IOP σε κάθε επίσκεψη παρακολούθησης ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα Latanoprost σε σύγκριση με την ομάδα Timolol με στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,05$) όπως φαίνεται στον παρακάτω **πίνακα 3**

Πίνακας 3

Visit week	Mean reduction in IOP \pm SD in two groups		t-value	p-value
	Timolol	Latanoprost		
2 weeks	4.75 \pm 3.08	7.04 \pm 2.9	-4.025	<0.001
4 weeks	6.04 \pm 3.05	8.61 \pm 2.025	-5.196	< 0.001
6 weeks	6.27 \pm 3.1	9.43 \pm 1.99	-6.35	<0.001
3 months	7.27 \pm 3.1	9.72 \pm 2.435	-4.607	< 0.001

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ ΚΑΙ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Η μελέτη διεξήχθη με σκοπό να γίνει σύγκριση της Latanoprost με την Timolol – και συμπερασματικά με βάση τις μετρήσεις η Latanoprost μείωσε την IOP περισσότερο από την Timolol. Επίσης, η μετάβαση στη μονοθεραπεία με τη χρήση Latanoprost προκάλεσε περαιτέρω μείωση του IOP σε ασθενείς που αρχικά δεν ανταποκρίθηκαν στη χορήγηση Timolol.

Η θεραπεία με χρήση μια φορά την ημέρα του Latanoprost 0,005% παρέχει σημαντική μείωση της IOP και είναι αποτελεσματικότερη από τη χορήγηση δύο φορές ημερησίως κατά 0,5% Timolol σε ασθενείς με πρωτοπαθή γλαύκωμα ανοικτής γωνίας. Επίσης, η έγχυση μία φορά την ημέρα της Λατανοπρόστης οδηγεί στην καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών στην αγωγή. Τα συμπεράσματα αυτά είναι παρόμοια και με άλλες μελέτες και μεταanalύσεις που διεξήχθησαν με τον ίδιο σκοπό.

Βιβλιογραφία

Bagnis Alessandro, Papadia Marina, Scotto Riccardo, and Traverso Carlo, Antiglaucoma drugs: The role of preservative-free formulations Saudi J Ophthalmol. 2011 Oct; 25(4): 389–394.

Boland MV, Quigley HA. Risk factors and open-angle glaucoma: classification and application. J Glaucoma. 2007;16:406-18.

Budenz DL, Barton K, Whiteside-de Vos J, Schiffman J, Bandi J, Nolan W, Herndon L, Kim H, Hay-Smith G, Tielsch JM, Tema Eye Survey Study Group. Prevalence of glaucoma in an urban West African population: the Tema Eye Survey. JAMA Ophthalmol. 2013 May; 131(5):651-8.

Day AC, Baio G, Gazzard G, Bunce C, Azuara-Blanco A, Munoz B, Friedman DS, Foster PJ The prevalence of primary angle closure glaucoma in European derived populations: a systematic review. Br J Ophthalmol. 2012 Sep; 96(9):1162-7.

distribution of the intraocular pressure in the Netherlands. Ophthalmologica 2014;141:481– 488.

European Glaucoma Society. Classification and terminology. In: Heijl A, Traverso CE, editors, Terminology and guidelines for glaucoma. 3rd edition. Savona, Dogma s.r.l.; 2017.

Friedman DS, Wolfs RC, O'Colmain BJ, Klein BE, Taylor HR, West S, Leske MC, Mitchell P, Congdon N, Kempen J, Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. Arch Ophthalmol. 2004 Apr; 122(4):532-8.

Goedbloed J, Schappert-Kimmijser J, Donders PC, et al. Frequency

- Hollands H, Johnson D, Hollands S, Simel DL, Jinapriya D, Sharma S Do findings on routine examination identify patients at risk for primary open-angle glaucoma? The rational clinical examination systematic review. JAMA. 2016 May 15; 309(19):2035-42.
- Kerrigan-Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME, Kerrigan DF, Mitchell RS. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Investig ophthalmol & vis scie.* 2000;41(3):741-8.
- Kersey JP, Broadway DC Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature. *Eye (Lond).* 2006 Apr; 20(4):407-16.
- Leite MT, Sakata LM, Medeiros FA Managing glaucoma in developing countries. *Arq Bras Oftalmol.* 2011 Mar-Apr; 74(2):83-4.
- Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B. Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. *Ophthalmology.* 1999 Nov;106(11):2144-53.
- Nickells RW, Howell GR, Soto I, John SW. Under pressure: cellular and molecular responses during glaucoma, a common neurodegeneration with axonopathy. *Annu Rev Neurosci.* 2012;35:153-179.
- Rotchford AP, Kirwan JF, Muller MA, Johnson GJ, Roux P Temba glaucoma study: a population-based cross-sectional survey in urban South Africa. *Ophthalmology.* 2013 Feb; 110(2):376-82.
- Sathyamangalam RV, Paul PG, George R, et al. Determinants of glaucoma awareness and knowledge in urban Chennai. *Indian J Ophthalmol.* 2009;57(5):355–360.
- Schellack, N., Schellack, G., Bezuidenhout, S., (2015). Glaucoma: A brief review. *S Afr Pharm J.* 82(5). p. 18-22
- Topouzis, F., Kalouda, P., Keskini, C., (2016). Clinical Challenges and Priorities in Managing Glaucoma Patients. *ESASO Course Series.* Basel, Karger, 8, p.25–37.
- Weinreb RN, Khaw PT Primary open-angle glaucoma. *Lancet.* 2014 May 22; 363(9422):1711-20.

Yanoff Myron; Duker S. Jay (2017). Ophthalmology. Mosby Elsevier.

Sharadashri Rao1 , P.V. Narayanan2, A Randomised Open Label Comparative Clinical Trial
on the Efficacy of Latanoprost and Timolol in Primary Open Angle Glaucoma, JCDR, .
2016 Jan; 10(1)

Ηλίας Ζιντζαράς/ Σημειώσεις Βιοστατιστικής

Εφαρμοσμένη Ιατρική Έρευνα. © Athens Medical Society www.mednet.gr/archives
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE: ISSN 11-05-3992

