



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
Σχολή Επιστημών Υγείας
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ «ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ
ΕΡΕΥΝΑΣ, ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΘΕΜΑ

**<<ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΤΩΝ
ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ΓΙΑ ΤΙΣ
ΠΡΟΣΤΑΓΛΑΝΔΙΝΕΣ ΣΤΟ ΓΛΑΥΚΩΜΑ ΑΝΟΙΧΤΗΣ ΓΩΝΙΑΣ
ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΟ 2010 ΕΩΣ ΤΟ 2018 ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ
ΤΗΣ ΔΗΛΩΣΗΣ CONSORT>>**

**<<ASSESSMENT OF THE REPORTING QUALITY OF RANDOMISED
CLINICAL TRIALS FOR PROSTAGLANDINS IN OPEN-ANGLE
GLAUCOMA PUBLISHED FROM 2010 TO 2018 USING THE
CONSORT STATEMENT>>**

ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΓΥΜΝΟΠΟΥΛΟΥ ΕΛΕΝΗ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΔΟΞΑΝΗ ΧΡΥΣΟΥΛΑ

ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

ΖΙΝΤΖΑΡΑΣ ΗΛΙΑΣ

ΛΑΡΙΣΑ 2018

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A. Περίληψη – Abstract.....	1
B. Εισαγωγή.....	3
Γ. Μέθοδοι.....	6
Δ. Αποτελέσματα.....	9
Ε. Συμπέρασμα.....	16
ΣΤ. Αναφορές.....	18

A. Περίληψη

Εισαγωγή: Το Γλαύκωμα αποτελεί την δεύτερη μεγαλύτερη αιτία τύφλωσης παγκοσμίως. Το Γλαύκωμα Ανοικτής Γωνίας (ΓΑΓ) είναι η πιο συνηθισμένη του μορφή και η αυξημένη Ενδοφθάλμια Πίεση (ΕΟΠ) είναι ο πρωταρχικός παράγοντας κινδύνου για την έναρξη και την εξέλιξη του. Οι Προσταγλανδίνες ως τρόπος θεραπείας μπορούν να συμβάλλουν αποτελεσματικά στη μείωση της ΕΟΠ και να καταστείλουν την εξάπλωση του ΓΑΓ.

Στόχοι: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αξιολογήσει την αναφορική ποιότητα των Τυχαιοποιημένων Κλινικών Δοκιμών (ΤΚΔ) για τις προσταγλανδίνες στο ΓΑΓ. Η Δήλωση CONSORT (CONSOLidated standards of Reporting Trials) είναι μια έγκυρη μέθοδος αξιολόγησης, η οποία χρησιμοποιείται για την καταγραφή των αποτελεσμάτων μιας ΤΚΔ.

Μέθοδοι: Η αξιολόγηση αυτή βασίστηκε σε ΤΚΔ, οι οποίες βρέθηκαν μετά από αναζήτηση στα PubMed και Science Direct. Για καθένα από τα κείμενα αυτά συμπληρώθηκε η λίστα των 37 στοιχείων της δήλωσης CONSORT και υπολογίστηκαν το Ποσοστό Συμμόρφωσης (Compliance) και ο παράγοντας επιρροής (IF). Στη συνέχεια, τα αποτελέσματα κατηγοριοποιήθηκαν με βάση το είδος του Αναλόγου Προσταγλανδίνης (ΑΠ) και εξετάστηκαν οι πιθανές συσχετίσεις μεταξύ των παραπάνω παραγόντων με στατιστικούς ελέγχους.

Αποτελέσματα: Επιλέχτηκαν συνολικά 20 ΤΚΔ, οι οποίες εμφάνισαν μέσο ποσοστό συμμόρφωσης 91,65% και μέσο παράγοντα επιρροής IF 3,43. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ποσοστού συμμόρφωσης και του χρόνου ή του παράγοντα επιρροής IF ή με το είδος του φαρμάκου.

Συμπέρασμα: Οι ΤΚΔ που εξετάστηκαν και παρουσίαζαν τα ΑΠ ως τρόπο θεραπείας για το ΓΑΓ πληρούσαν το μεγαλύτερο μέρος των 37 στοιχείων της λίστας CONSORT, συνεπώς μπορούν να αξιολογηθούν ως αξιόπιστες και έγκυρες.

Λέξεις-Κλειδιά: Προσταγλανδίνες, Γλαύκωμα Ανοικτής Γωνίας, Ενδοφθάλμια Πίεση, Δήλωση CONSORT

Abstract

Introduction: Glaucoma is the second leading cause of blindness worldwide. Open-Angle Glaucoma (OAG) is the most common type of glaucoma, and Elevated intraocular pressure (IOP) is the primary risk factor for its onset and progression. Prostaglandins as a way of therapy are able to contribute effectively to the reduction of IOP and suppress the spread of OAG.

Objectives: The aim of the present study is to assess the reporting quality of Randomised Clinical Trials (RCTs) for prostaglandins in OAG. The CONSORT (CONSOLidated standards of Reporting Trials) statement is a valid evaluation method, which is used for the recording of the results of an RCT.

Methods: This evaluation was based on RCTs found through search in PubMed and Science Direct. For each one of these papers the list of 37 items of the CONSORT list was checked and the Proportion of Compliance and the Impact Factor (IF) were calculated. Afterwards, the results were categorized according to the type of the Prostaglandin Analogue (PAs) and possible correlations among the factors referred above were tested with the use of statistical tests.

Results: 20 RCTs were chosen in total, which had an average proportion of compliance equal to 91,65% and average Impact Factor equal to 3,43. No statistical significant correlation was found among the proportion of compliance and time or IF or the type of the drug.

Conclusion: RCTs which were examined and introduced PA as a way of therapy for OAG filled most of the 37 items of CONSORT list, consequently they can be evaluated as reliable and valid.

Key words: Prostaglandins, Open-Angle Glaucoma, Intraocular Pressure, CONSORT statement

B. Εισαγωγή

Το Γλαύκωμα Ανοιχτής Γωνίας (ΓΑΓ)

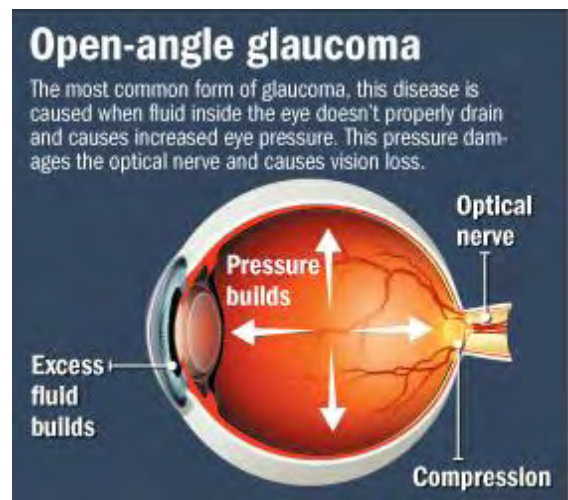
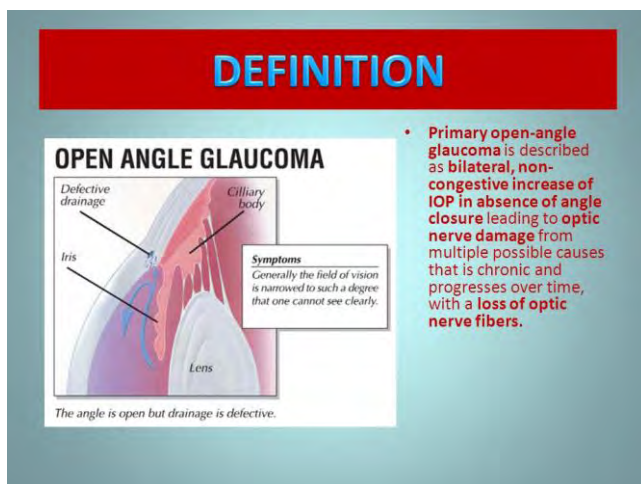
Το Γλαύκωμα Ανοιχτής Γωνίας (ΓΑΓ) αποτελεί την πιο συνήθη μορφή γλαυκώματος και εκτιμάται ότι μέχρι το 2020 θα προσβάλλει περίπου 59 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως. Προκύπτει όταν το σύστημα αποχέτευσης του υδατοειδούς υγρού του ματιού αποφράσσεται με την πάροδο του χρόνου και η Ενδοφθάλμια Πίεση (ΕΠ) αυξάνεται διότι δεν μπορεί να εξέλθει η κατάλληλη ποσότητα υγρού.^[1]

Οι περισσότεροι πάσχοντες δεν έχουν συμπτώματα και προειδοποιητικά σημεία. Εφόσον δεν διαγνωσθεί και δεν αντιμετωπιστεί, το ΓΑΓ μπορεί να οδηγήσει σε προοδευτική και μη αναστρέψιμη απώλεια της όρασης. Αυτός ο τύπος γλαυκώματος αναπτύσσεται αργά και μερικές φορές χωρίς η απώλεια όρασης να γίνεται αντιληπτή για πολλά έτη. Συνήθως έχει καλή ανταπόκριση στη χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή και ειδικότερα όταν εντοπιστεί νωρίς και χορηγηθεί θεραπεία.^[2]

Τα άτομα που έχουν διαγνωστεί με γλαύκωμα μπορεί να χάσουν την ποιότητα ζωής τους για διάφορους λόγους: ανησυχία και άγχος λόγω διάγνωσης χρόνιας ασθένειας, λειτουργικής απώλειας, δυσκολίας στη θεραπεία, παρενεργειών και κόστους της θεραπείας.^[3]

Οι Προσταγλανδίνες, και πιο συγκεκριμένα τα Ανάλογά τους (ΑΠ), με εκπροσώπους τις ουσίες Λατανοπρόστη, Βηματοπρόστη, Τραβοπρόστη και την πιο πρόσφατα αναπτυγμένη Ταφλουπρόστη είναι η πιο γνωστή μέθοδος θεραπείας του ΓΑΓ ως εναλλακτική της χειρουργικής επέμβασης και του laser.^{[4],[5]} Τα φάρμακα αυτά ελαττώνουν την ΕΟΠ αυξάνοντας την εκροή του υδατοειδούς υγρού μέσω αύξησης της ραγοειδοσκληραϊκής αποχέτευσης δρώντας σε ειδικούς υποδοχείς στο ακτινωτό σώμα. Εμφανίζουν ισχυρή 24ωρη παρεμφερή υποτονική δράση, η οποία ολοκληρώνεται μετά από 3-4 εβδομάδες και δεν έχουν παρατηρηθεί φαινόμενα ταχυφυλαξίας ή συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Συνδυάζονται με όλα τα αντιγλαυκωματικά φάρμακα και η τοπική ανοχή τους είναι ικανοποιητική και παρεμφερής μεταξύ τους με

τη Βηματοπρόσθη και την Τραβοπρόσθη να προκαλούν μεγαλύτερη υπεραιμία. Πλεονέκτημά τους είναι η εφάπαξ ημερήσια χορήγησή τους και επιπλέον η διέλευσή τους από τον κερατοειδή με επακόλουθη την εστεροποίησή τους σε αυτόν. Ο μηχανισμός δράσης διαφέρει σε καθένα από αυτά και μπορούν να χορηγηθούν και συνδυαστικά μεταξύ τους ή με άλλα είδη προσταγλανδινών, επιτυγχάνοντας έτσι ακόμα μεγαλύτερη ελάττωση της ΕΟΠ. [6],[7],[8]



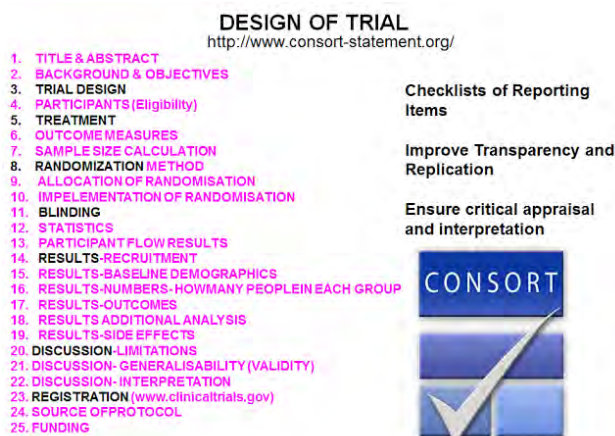
Η Δήλωση CONSORT

Ιδιαίτερα πειστικά δεδομένα δείχνουν ότι η ποιότητα καταγραφής των ΤΚΔ με ομάδα ελέγχου δεν είναι η βέλτιστη. Χωρίς διαφανή καταγραφή, οι αναγνώστες δεν μπορούν να κρίνουν την αξιοπιστία και την εγκυρότητα των ευρημάτων των δοκιμών ούτε να εξάγουν τις πληροφορίες για συστηματικές ανασκοπήσεις. Πρόσφατες μεθοδολογικές αναλύσεις δείχνουν ότι η ανεπαρκής καταγραφή και ο μη επαρκής σχεδιασμός συνδέονται με τις εσφαλμένες εκτιμήσεις των θεραπευτικών αποτελεσμάτων. Οι αποδείξεις που παρήχθησαν επανειλημμένα τα τελευταία 30 χρόνια δείχνουν ένα μεγάλο χάσμα ανάμεσα σε μια δοκιμασία ανάμεσα στο τι θα πρέπει να αναφέρει και τι δημοσιεύεται πραγματικά στη βιβλιογραφία.^[9] Έτσι, μια ομάδα επιστημόνων και εκδοτών ανέπτυξε τη δήλωση CONSORT για να βελτιώσει την ποιότητα καταγραφής των ΤΚΔ.^[10]

Η δήλωση CONSORT περιλαμβάνει έναν κατάλογο βασικών στοιχείων που πρέπει να περιληφθούν στις δημοσιεύσεις των ΤΚΔ και ένα διάγραμμα για την τεκμηρίωση της ροής των συμμετεχόντων μέσα από μία δοκιμή. Είναι στοχευμένη στις αρχικές δημοσιεύσεις των ΤΚΔ με δύο ομάδες παράλληλου σχεδιασμού. Ο στόχος της είναι να παράσχει καθοδήγηση στους συγγραφείς για το πώς να βελτιώσουν την καταγραφή των δοκιμών τους, καθώς οι δημοσιεύσεις τους χρειάζεται να είναι σαφείς, πλήρεις και διαφανείς. Οι αναγνώστες, οι κριτές και οι εκδότες μπορούν επίσης να χρησιμοποιήσουν το CONSORT για να τους βοηθήσει στην κριτική ερμηνεία των δημοσιεύσεων των ΤΚΔ. Έχει υποστηριχθεί από περισσότερα από 400 περιοδικά και διάφορες εκδοτικές ομάδες, όπως η Διεθνής Επιτροπή Εκδοτών Ιατρικών Περιοδικών.^[11]

Εντούτοις, το CONSORT είναι μια εξελισσόμενη πρωτοβουλία και η δήλωσή του ανανεώνεται περιοδικά. Δεν προορίστηκε για να χρησιμοποιηθεί ως όργανο ποιοτικής αξιολόγησης, καθώς το περιεχόμενό του εστιάζει στα στοιχεία που σχετίζονται με την εσωτερική και την εξωτερική εγκυρότητα των δοκιμών. Με άλλα λόγια, δεν αποτελεί μια άκαμπτη δομή για την αναφορά ΤΔ και, προκειμένου να γίνει μια ολοκληρωμένη κριτική και αξιολόγηση, θα πρέπει να συμπεριληφθούν και άλλα στοιχεία που δεν αναφέρονται διεξοδικά και να ληφθούν υπόψιν και άλλα κριτήρια.

Η παρούσα μελέτη περιλαμβάνει την εφαρμογή της αναθεωρημένης δήλωσης CONSORT 2010 σε μια σειρά από ΤΚΔ με στόχο να κριθεί η ποιότητα αξιολόγησής τους ως προς την εγκυρότητα και την αξιοπιστία τους.



Γ. Μέθοδοι

Έρευνα και επιλογή των ΤΚΔ

Η αναζήτηση των ΤΚΔ της μελέτης πραγματοποιήθηκε στα PubMed και Science Direct στην αγγλική γλώσσα με τη χρήση των όρων «prostaglandins in glaucoma», «prostaglandins versus other treatments in glaucoma» και «RCTs for prostaglandins in OAG». Από αυτές λήφθηκαν συνολικά 2141 αποτελέσματα διαφόρων ειδών μελετών. Ανάλογη αναζήτηση πραγματοποιήθηκε και στο ResearchGate, χωρίς όμως τη λήψη αξιολογικών αποτελεσμάτων.

Τα κριτήρια επιλογής των μελετών που βρέθηκαν ήταν να αποτελούν ΤΚΔ, δηλαδή να είναι παρεμβατικές μελέτες και να υπάρχει τυχαιοποίηση στη διαδικασία υλοποίησής τους, να αφορούν την ασθένεια ΓΑΓ και τις προσταγλανδίνες ως τρόπο θεραπείας και να είναι δημοσιευμένες μεταξύ των ετών 2010-2018. Η διαδικασία της επιλογής φαίνεται στο διάγραμμα που ακολουθεί (Σχήμα 1).

Αξιολόγηση των ΤΔΚ

Τα άρθρα που επιλέχθηκαν ήταν στην αγγλική γλώσσα και αξιολογήθηκαν με τη χρήση της αναθεωρημένης λίστας CONSORT 2010, η οποία περιλαμβάνει συνολικά 37 ερωτήματα σχετικά με τον τίτλο, την περίληψη, τις μεθόδους, τα αποτελέσματα, τη συζήτηση και άλλες πληροφορίες. Όλες αυτές οι κατηγορίες χωρίζονται σε υποενότητες που συνθέτουν τη λίστα και οι απαντήσεις κάθε ερωτήματος αφορούν το αν αναφέρεται ή όχι το συγκεκριμένο στοιχείο μέσα στο κείμενο. Συνεπώς, για καθένα από τα 20 κείμενα συμπληρώθηκε ξεχωριστά η λίστα με δυνατές απαντήσεις τις «Yes», «No», «Non-Applicable» με βάση το αν αναφέρεται, δεν αναφέρεται ή δεν εφαρμόζεται αντίστοιχα. Τα κυριότερα και ουσιαστικότερα στοιχεία της λίστας αφορούν κυρίως τη δομή και το περιεχόμενο, αλλά και την τυχαιοποίηση και τους παρεμβατικούς τρόπους των μελετητών, τα οποία διαχωρίζουν τις ΤΚΔ από τα υπόλοιπα είδη μελετών.

Στατιστική ανάλυση

Όλοι οι στατιστικοί έλεγχοι και οι υπολογισμοί πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση των λογισμικών Microsoft Excel 2010 και IBM SPSS Statistics 24.

Οι απαντήσεις που λήφθηκαν από τις λίστες CONSORT βαθμολογήθηκαν με 1 βαθμό για την «Yes» 0 για τις «No» και «Non-Applicable». Για κάθε άρθρο ξεχωριστά υπολογίστηκε ο αριθμός των απαντήσεων κάθε κατηγορίας και το αντίστοιχο ποσοστό (Πίνακας 1).

Αμέσως μετά, υπολογίστηκε το ποσοστό Συμμόρφωσης (Compliance%) κάθε ΤΚΔ με τη χρήση του τύπου:

$$\text{Compliance (\%)} = \frac{\text{Reported items(YES)}}{\text{Applicable Items}} * 100\%$$

$$\text{Were, applicable items} = \text{total items} - \text{non applicable items}$$

Για καθένα από τα περιοδικά στα οποία εκδόθηκαν τα επιλεγμένα άρθρα, καταγράφηκε ο Δείκτης Επιρροής (Impact Factor-IF) μετά από αναζήτηση της πιο πρόσφατης λίστας του 2017 από το ISI (Institute for Scientific Information) (Πίνακας 2).

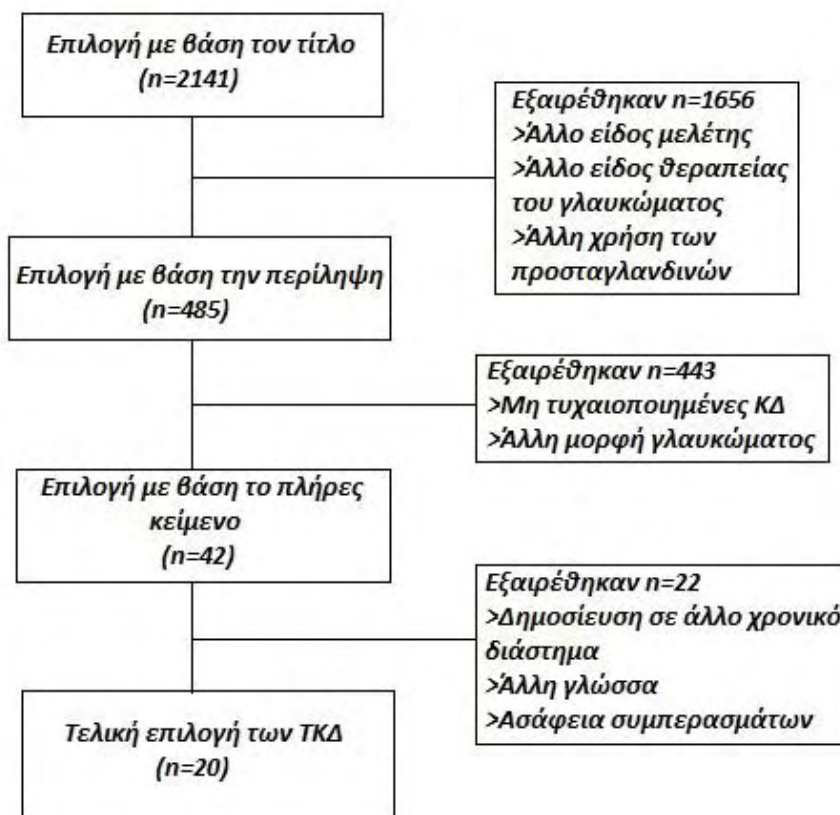
Προκειμένου να μελετηθεί η πορεία του ποσοστού συμμόρφωσης με το πέρασμα των χρόνων, τα δεδομένα ταξινομήθηκαν ανά χρονιά δημοσίευσης, υπολογίστηκε η αντίστοιχη τιμή για κάθε έτος, καθώς και το πλήθος των ΤΚΔ με ποσοστό συμμόρφωσης >87% ανά χρονιά και πραγματοποιήθηκε έλεγχος (Πίνακας 3).

Στη συνέχεια, οι μελέτες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ως προς την τιμή του δείκτη IF, εκ των οποίων η πρώτη ήταν με IF<3,43 (χαμηλό) και η δεύτερη με IF>3,43 (υψηλό). Ο αριθμός 3,43 επιλέχθηκε επειδή αποτελεί τη μέση τιμή όλων των δεικτών που καταγράφηκαν. Ταυτόχρονα, έγινε διαχωρισμός των μελετών σε 3 ομάδες ως προς το ποσοστό συμμόρφωσής τους και έγινε έλεγχος της συσχέτισης μεταξύ των δύο παραγόντων (Πίνακας 4).

Τέλος, έγινε καταμέτρηση των απαντήσεων «YES» των ΤΚΔ χωρισμένων σύμφωνα με το είδος της προσταγλανδίνης που αναφέρεται σε καθεμιά από αυτές (Πίνακας 5) και υπολογίστηκε η στατιστική σημαντικότητα ανάμεσα στις υποομάδες.

Για όλα τα παραπάνω χρησιμοποιήθηκε η περιγραφική στατιστική και ειδικότερα η τιμή χ^2 στατιστικού ελέγχου (χ^2 -test), που αποτελεί μια στατιστική δοκιμή η οποία εφαρμόζεται σε σύνολα κατηγοριοποιημένων δεδομένων για να αξιολογηθεί πόσο πιθανό είναι οποιαδήποτε παρατηρούμενη διαφορά μεταξύ συνόλων να προέκυψε κατά τύχη.^[12] Η τιμή p-value θεωρήθηκε σημαντική για αποτελέσματα μικρότερα του 0,05.

Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής για την επιλογή των ΤΚΔ σύμφωνα με καθορισμένα κριτήρια



Δ. Αποτελέσματα

Από τα 2141 άρθρα που βρέθηκαν στα PubMed και Science Direct μετά από διεξοδική έρευνα, επιλέχθηκαν και συμπεριλήφθηκαν τελικά στη μελέτη αυτή μόλις 20. Όλα τα υπόλοιπα εξαιρέθηκαν σταδιακά με την εξής σειρά κριτηρίων: τίτλος, περίληψη, πλήρες κείμενο και οι αιτίες της απόρριψής τους αφορούσαν το περιεχόμενο, τον χρόνο δημοσίευσης, το είδος και άλλες αιτίες. Η λίστα με τους τίτλους και τις βασικές πληροφορίες για κάθε επιλεγμένη ΤΚΔ παρατίθεται στο τελευταίο κεφάλαιο της παρούσας μελέτης.

Αρχικά, παρουσιάζεται στον Πίνακα 1 η λίστα των στοιχείων της λίστας CONSORT με τις απόλυτες και σχετικές συχνότητες των απαντήσεων που δόθηκαν στο σύνολο των μελετών.

Παρατηρώντας τα αριθμητικά δεδομένα, είναι προφανές ότι στην πλειοψηφία των στοιχείων της λίστας έχουν δοθεί θετικές απαντήσεις, γεγονός το οποίο επιβεβαιώνει την σαφή αναφορά καθενός από αυτά στα κείμενα που μελετήθηκαν. Μάλιστα, στα στοιχεία 1b,2a,2b,3a,4a,5,6a,7a,8a,21,22,23,25 υπάρχει ομοφωνία θετικών απαντήσεων και σε πολλά ακόμη «σχεδόν» ομοφωνία. Αντίθετα, φαίνεται χαρακτηριστικά στα στοιχεία 3b,6b,14b η ομοφωνία στις απαντήσεις «N/A» που υποδηλώνουν τη μη εφαρμογή των συγκεκριμένων στοιχείων στα κείμενα. Μπορούμε, λοιπόν, να συμπεράνουμε ότι τα περισσότερα από τα στοιχεία που θεωρούνται σημαντικά, σύμφωνα με τη δήλωση CONSORT, υπάρχουν στις επιλεγμένες ΤΚΔ.

Στον Πίνακα 2 που ακολουθεί, εμφανίζονται οι τιμές των ποσοστών συμμόρφωσης για κάθε μελέτη, καθώς και οι τιμές του παράγοντα επιρροής IF των περιοδικών στα οποία είναι δημοσιευμένες για το έτος 2017.

Στη συνέχεια, στον Πίνακα 3 υπάρχουν ο αριθμός των μελετών, οι τιμές του ποσοστού συμμόρφωσης και το πλήθος των ΤΚΔ με ποσοστό συμμόρφωσης >87% ταξινομημένα ανά χρονιά.

Πίνακας 1. Τα στοιχεία της λίστας CONSORT με τις απόλυτες και σχετικές συχνότητες στο σύνολο των απαντήσεων

Section/Topic	Item	Checklist item	YES n(%)	NO n(%)	N/A n(%)
Total studies assessed: 20					
Title and abstract					
	1a	Identification as a randomised trial in the title	15(75)	5(25)	0(0)
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions	20(100)	0(0)	0(0)
Introduction					
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	20(100)	0(0)	0(0)
	2b	Specific objectives or hypotheses	20(100)	0(0)	0(0)
Methods					
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	20(100)	0(0)	0(0)
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	0(0)	0(0)	20(100)
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	20(100)	0(0)	0(0)
	4b	Settings and locations where the data were collected	19(95)	1(5)	0(0)
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	20(100)	0(0)	0(0)
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	20(100)	0(0)	0(0)
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	2(10)	0(0)	18(90)
Sample size	7a	How sample size was determined	20(100)	0(0)	0(0)
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	9(45)	0(0)	11(55)
Randomisation:					
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	20(100)	0(0)	0(0)
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	19(95)	1(5)	0(0)
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	18(90)	1(5)	1(5)
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	16(80)	4(20)	0(0)

Πίνακας 1. (Συνέχεια)

Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	16(80)	4(20)	0(0)
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	9(45)	0(0)	11(55)
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	19(95)	1(5)	0(0)
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	14(70)	0(0)	6(30)
Results					
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	11(55)	9(45)	0(0)
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	16(80)	4(20)	0(0)
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	15(75)	5(25)	0(0)
	14b	Why the trial ended or was stopped	0(0)	0(0)	20(100)
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	17(85)	3(15)	0(0)
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	19(95)	1(5)	0(0)
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	19(95)	1(5)	0(0)
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	14(70)	6(30)	0(0)
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	13(65)	1(5)	6(30)
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group	18(90)	2(10)	0(0)
Discussion					
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if	17(85)	3(15)	0(0)
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	20(100)	0(0)	0(0)
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	20(100)	0(0)	0(0)
Other information					
Registration	23	Registration number and name of trial registry	20(100)	0(0)	0(0)
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	18(90)	2(10)	0(0)
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	20(100)	0(0)	0(0)

Πίνακας 2. Τιμές του ποσοστού συμμόρφωσης και του δείκτη IF ανά μελέτη

ΤΚΔ	ΕΤΟΣ	"YES"	"N/A"	COMPLIANCE(%)	IMPACT FACTOR (IF)
1	2014	32	4	96,96	1,85
2	2013	33	3	97,06	3,38
3	2014	34	3	100	1,85
4	2012	33	3	97,06	1,85
5	2015	31	3	91,18	3,13
6	2012	28	4	84,85	3,93
7	2014	26	6	83,87	2,14
8	2013	32	5	100	1,34
9	2016	25	6	80,65	1
10	2014	30	5	93,75	3,38
11	2016	31	5	96,88	5,09
12	2015	24	7	80	3,38
13	2013	25	4	75,76	6,66
14	2016	29	4	87,88	2,5
15	2015	31	5	96,88	2,86
16	2016	30	5	93,75	5,09
17	2016	30	6	96,77	6,66
18	2016	33	4	100	5,09
19	2016	27	5	84,38	2,42
20	2016	29	6	93,55	5,09
ΣΥΝΟΛΟ		593	93	91,65	68,69
ΜΕΣΟΣ ΟΡΟΣ		29,65	4,65		3,43

Πίνακας 3. Ταξινόμηση των ΤΚΔ ανά έτος δημοσίευσης

ΕΤΟΣ	ΠΛΗΘΟΣ ΤΩΝ ΤΚΔ	ΠΛΗΘΟΣ ΤΩΝ ΤΚΔ ΜΕ COMPLIANCE >87%	ΕΤΗΣΙΑ COMPLIANCE(%)
2012	2	1	91,04
2013	3	2	90,91
2014	4	3	93,85
2015	3	2	89,58
2016	8	6	91,76

Εύκολα μπορεί να παρατηρηθεί ότι τα στοιχεία της τρίτης στήλης του πίνακα εμφανίζουν μια σχεδόν ανοδική τάση παράλληλα με το πέρασμα των ετών. Για τον έλεγχο, λοιπόν, της υπόθεσης ότι ο αριθμός των μελετών με υψηλό ποσοστό συμμόρφωσης αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου, εφαρμόστηκε ένα χ^2 -test, από το οποίο προέκυψε

η τιμή $p\text{-value}=0,968>0,05$. Έτσι, δεν υπάρχει στατιστική σημαντικότητα και, κατά συνέπεια, δεν σχετίζεται η μεταβολή του ποσοστού συμμόρφωσης με τον χρόνο.

Ακολουθεί ο Πίνακας 4, στον οποίο οι μελέτες έχουν ομαδοποιηθεί ταυτόχρονα ως προς τον παράγοντα IF και ως προς το ποσοστό συμμόρφωσης και τα στοιχεία του είναι το πλήθος των μελετών και οι σχετικές τους συχνότητες. Στις γραμμές του πίνακα υπάρχουν οι ομάδες $IF<3,43$ και $IF>3,43$, όπου το 3,43 είναι ο μέσος όρος των IF των μελετών. Στις στήλες οι δοκιμές είναι χωρισμένες σε 3 ομάδες, ανάλογα με το ποσοστό συμμόρφωσής τους, που είναι 75%-85%, 85%-95% και >95%. Ο στόχος σε αυτό το σημείο ήταν να ελεγχθεί αν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των δύο παραγόντων, γι' αυτό και πραγματοποιήθηκε ένα ακόμη χ^2 -test, από το οποίο προέκυψε $p\text{-value}=0,964>0,05$. Επομένως, δεν υπάρχει ούτε σε αυτό το σημείο στατιστικά σημαντική διαφορά, που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η συμμόρφωση στα στοιχεία της λίστας CONSORT είναι ανεξάρτητη από την υψηλή ή την χαμηλή επιρροή του περιοδικού στο οποίο έχει δημοσιευτεί κάθε μελέτη.

Πίνακας 4. Ομαδοποίηση των ΤΚΔ σύμφωνα με το ποσοστό συμμόρφωσης και τη βαθμολογία IF

	75%-85%	85%-95%	95%-100%	ΣΥΝΟΛΟ
IF<3,43	4(20)	3(15)	6(30)	13(65)
IF>3,43	2(10)	2(10)	3(15)	7(35)
ΣΥΝΟΛΟ	6(30)	5(25)	9(45)	20(100)

Τέλος, στον πίνακα 5, οι μελέτες κατηγοριοποιούνται με βάση το ανάλογο της προσταγλανδίνης που χορηγείται σε καθεμία, σε Βηματοπρόσθη, Τραβοπρόσθη, Λατανοπρόσθη, Συνδυασμό διαφόρων προσταγλανδινών και Άλλα είδη προσταγλανδινών. Τα δεδομένα είναι και πάλι το πλήθος των μελετών και οι σχετικές συχνότητες σε ποσοστά και παρατίθενται όλα τα στοιχεία της λίστας CONSORT στις γραμμές του πίνακα.

Πίνακας 5. Το πλήθος και οι σχετικές συχνότητες των μελετών που έχουν απάντηση <<YES>> σε κάθε στοιχείο της λίστας CONSORT ταξινομημένα ανά είδος αναλόγου προσταγλανδίνης

ΣΤΟΙΧΕΙΑ	ΤΡΑΒΟΠΡΟΣΤΗ (n=4)	ΒΗΜΑΤΟΠΡΟΣΤΗ (n=3)	ΛΑΤΑΝΟΠΡΟΣΤΗ (n=7)	ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ (n=4)	ΆΛΛΕΣ ΠΡΟΣΤΑΓΛΑΝΔΙΝΕΣ (n=2)	ΣΥΝΟΛΟ (n=20)
1a	4(100)	3(100)	4(57,14)	4(100)	0(0)	15(75)
1b	4(100)	3(100)	7(100)	4(100)	2(100)	20(100)
2a	4(100)	3(100)	7(100)	4(100)	2(100)	20(100)
2b	4(100)	3(100)	7(100)	4(100)	2(100)	20(100)
3a	4(100)	3(100)	7(100)	4(100)	2(100)	20(100)
3b	4(100)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
4a	4(100)	3(100)	7(100)	4(100)	2(100)	20(100)
4b	4(100)	3(100)	6(85,71)	4(100)	2(100)	19(95)
5	4(100)	3(100)	7(100)	4(100)	2(100)	20(100)
6a	4(100)	3(100)	7(100)	4(100)	2(100)	20(100)
6b	1(25)	0(0)	0(0)	1(25)	0(0)	2(10)
7a	4(100)	3(100)	7(100)	4(100)	2(100)	20(100)
7b	0(0)	1(33,33)	4(57,14)	3(75)	1(50)	9(45)
8a	4(100)	3(100)	7(100)	4(100)	2(100)	20(100)
8b	4(100)	3(100)	6(85,71)	4(100)	2(100)	19(95)
9	3(75)	3(100)	7(100)	3(75)	2(100)	18(90)
10	2(50)	3(100)	5(71,43)	4(100)	2(100)	16(80)
11a	2(50)	3(100)	5(71,43)	4(100)	2(100)	16(80)
11b	2(50)	2(66,67)	3(42,86)	1(25)	1(50)	9(45)
12a	3(75)	3(100)	7(100)	4(100)	2(100)	19(95)
12b	3(75)	2(66,67)	4(57,14)	4(100)	1(50)	14(70)
13a	3(75)	1(33,33)	4(57,14)	2(50)	1(50)	11(55)
13b	4(100)	3(100)	6(85,71)	2(50)	1(50)	16(80)
14a	3(75)	3(100)	5(71,43)	3(75)	1(50)	15(75)
14b	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

Πίνακας 5. (Συνέχεια)

15	4(100)	2(66,67)	6(85,71)	3(75)	2(100)	17(85)
16	4(100)	3(100)	6(85,71)	4(100)	2(100)	19(95)
17a	4(100)	3(100)	6(85,71)	4(100)	2(100)	19(95)
17b	3(75)	3(100)	4(57,14)	3(75)	1(50)	14(70)
18	3(75)	2(66,67)	3(42,86)	4(100)	1(50)	13(65)
19	4(100)	3(100)	6(85,71)	4(100)	1(50)	18(90)
20	4(100)	3(100)	4(57,14)	4(100)	2(100)	17(85)
21	4(100)	3(100)	7(100)	4(100)	2(100)	20(100)
22	4(100)	3(100)	7(100)	4(100)	2(100)	20(100)
23	4(100)	3(100)	7(100)	4(100)	2(100)	20(100)
24	4(100)	3(100)	6(85,71)	3(75)	2(100)	18(90)
25	4(100)	3(100)	7(100)	4(100)	2(100)	20(100)

Όπως φαίνεται, σε όλες τις κατηγορίες των αναλόγων προσταγλανδινών έχουν σημειωθεί αναφορές των στοιχείων της λίστας

CONSORT, παρά τη διαφορά μεταξύ των αριθμών των μελετών που περιλαμβάνει καθεμία από αυτές. Τα χαμηλότερα ποσοστά σημειώνονται στις μελέτες που αναφέρονται στη Λατανοπρόστη, που είναι και οι περισσότερες σε πλήθος, ενώ τα υψηλότερα στην Τραβοπρόστη και στον Συνδυασμό μελετών.

Συνεπώς, μπορεί να σημειωθεί ότι η συμμόρφωση των μελετών στα στοιχεία της δήλωσης CONSORT είναι σχεδόν η ίδια ανάμεσα στα διάφορα είδη φαρμάκων που χορηγούνται στους ασθενείς κάθε μελέτης.

Ε. Συμπέρασμα

Μετά από μια σύνοψη των αποτελεσμάτων των παραπάνω διαδικασιών, προέκυψαν τα συμπεράσματα που ακολουθούν.

Από τον υπολογισμό των αριθμητικών δεδομένων των απαντήσεων της λίστας CONSORT, όλα τα κείμενα σημείωσαν ποσοστό συμμόρφωσης μεγαλύτερο από 75% (το μικρότερο ήταν 75,76% και το μεγαλύτερο 100%) και το μέσο ποσοστό που σημειώθηκε ήταν 91,65%. Το γεγονός αυτό απεικονίζει μια πολύ καλή και ικανοποιητική εικόνα για τη συμμόρφωση της μελέτης στη δήλωση CONSORT. Μάλιστα, παρατηρείται μια μικρή αύξηση στον αριθμό των ΤΚΔ με ποσοστό συμμόρφωσης μεγαλύτερο του 87% με την πάροδο των χρόνων, χωρίς όμως αυτή να είναι στατιστικά σημαντική.

Όσον αφορά τον παράγοντα IF, δηλαδή τη βαθμολογία του περιοδικού στο οποίο δημοσιεύτηκε κάθε άρθρο για τη χρονιά 2017, η μικρότερη τιμή του ήταν 1, η μεγαλύτερη 6,66 και η μέση τιμή του για τις 20 μελέτες ήταν 3,43. Από τον έλεγχο που έγινε αποδείχτηκε ότι ο IF είναι ανεξάρτητος από το ποσοστό συμμόρφωσης στη δήλωση CONSORT κάθε δοκιμής.

Οι περιορισμοί στην παρούσα μελέτη αφορούν κυρίως το μικρό μέγεθος του δείγματος, το οποίο μειώνει την στατιστική ισχύ των ευρημάτων. Αναζητήθηκαν στη βιβλιογραφία κείμενα μόνο στην αγγλική γλώσσα, αποκλειστικά στα PubMed και Science Direct για ΤΚΔ που αξιολογούν και συγκρίνουν τα ανάλογα προσταγλανδινών μεταξύ τους από την άποψη της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας για τη θεραπεία του ΓΑΓ. Αυτό σημαίνει ότι ενδέχεται να μην έχουν συμπεριληφθεί στην ανάλυση αρκετές μελέτες πιθανώς σχετικές με το θέμα και αυτό είχε ως συνέπεια τον μικρό αριθμό ΤΚΔ και τον εξίσου μικρό αριθμό δευτερογενών μελετών ανάλυσης. Ωστόσο, με μία πρόχειρη ανασκόπηση και σε άλλες βάσεις δεδομένων, συναφούς περιεχομένου, όπως το ResearchGate, δεν βρέθηκαν αναφορές, διαφορετικές από αυτές που είχαν ήδη συμπεριληφθεί στην μελέτη. Κάτι τέτοιο μειώνει την πιθανότητα σφάλματος και προκατειλημμένου αποτελέσματος. Επιπλέον, ένας ακόμη περιοριστικός παράγοντας είναι

το γεγονός ότι δεν βρέθηκαν ΤΚΔ που να καλύπτουν όλα τα έτη στα οποία αναφέρεται η παρούσα μελέτη, οπότε θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν το ενδεχόμενο τα συμπεράσματα να ήταν διαφορετικά με άλλη επιλογή κειμένων.

Για όλους τους παραπάνω λόγους, είναι πολύ σημαντικό να επισημανθεί το γεγονός ότι απαιτούνται προσπάθειες και διεξοδικότερες μελέτες πάνω στην αξιολόγηση των ΤΚΔ, καθώς και η συχνή αναθεώρηση της λίστας CONSORT και των άλλων ανάλογων εργαλείων, ώστε να προκύπτουν ασφαλή και έγκυρα συμπεράσματα που αφορούν το θεμελιώδες ζήτημα της υγείας και ειδικότερα της καταπολέμησης σοβαρών ασθενειών.

Συμπερασματικά, η αξιολόγηση που πραγματοποιήθηκε μέσα από αυτή τη μελέτη για τις προσταγλανδίνες, και ειδικότερα τα ανάλογά τους, ως τρόπο θεραπείας του γλαυκώματος ανοιχτής γωνίας έδωσε ικανοποιητικά αποτελέσματα. Έτσι, οι ΤΚΔ που χρησιμοποιήθηκαν μπορούν να χαρακτηριστούν ως έγκυρες και αξιόπιστες για το σκοπό που επιτελούν.

ΣΤ. Αναφορές

Λίστα των 20 επιλεγμένων ΤΚΔ

1. Cate et al.: Improving adherence to glaucoma medication: a randomised controlled trial of a patient-centred intervention (The Norwich Adherence Glaucoma Study). BMC Ophthalmology 2014 14:32. doi:10.1186/1471-2415-14-32
2. Day DG, Walters TR, Schwartz GF, et al: Bimatoprost 0.03% preservative-free ophthalmic solution versus bimatoprost 0.03% ophthalmic solution (Lumigan) for glaucoma or ocular hypertension: a 12-week, randomised, double-masked trial. Br J Ophthalmol 2013;97:989–993. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-303040
3. DuBiner and Hubatsch: Late-day intraocular pressure–lowering efficacy and tolerability of travoprost 0.004% versus bimatoprost 0.01% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension: a randomized trial. BMC Ophthalmology 2014 14:151. doi:10.1186/1471-2415-14-151
4. Eveleth et al.: A 4-week, dose-ranging study comparing the efficacy, safety and tolerability of latanoprost 75, 100 and 125 µg/mL to latanoprost 50 µg/mL (xalatan) in the treatment of primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. BMC Ophthalmology 2012 12:9. doi:10.1186/1471-2415-12-9
5. Paolo Fogagnolo , Angelica Dipinto, Elisa Vanzulli et al: A 1-Year Randomized Study of the Clinical and Confocal Effects of Tafluprost and Latanoprost in Newly Diagnosed Glaucoma Patients. Adv Ther (2015) 32:356–369 DOI 10.1007/s12325-015-0205-5
6. Ingrida Januleviciene, Lina Siaudvytyte, Vaida Diliene et al: Comparison of Intraocular Pressure, Blood Pressure, Ocular Perfusion Pressure and Blood Flow Fluctuations During Dorzolamide Versus Timolol Add-On Therapy in Prostaglandin Analogue Treated Glaucoma Subjects. Pharmaceuticals 2012, 5, 325-338 doi:10.3390/ph5030325
7. Purvi Bhagat et al: Efficacy and safety of benzalkonium chloride-free fixed-dose combination of latanoprost and timolol in patients with open-

angle glaucoma or ocular hypertension. *Clinical Ophthalmology* 2014;8:1241–1252

8. Russ HH, Nogueira-Filho PA, Barros JN, Faria NV, Montiani-Ferreira F, Gomes JA, et al. Ocular surface evaluation in patients treated with a fixed combination of prostaglandin analogues with 0.5% timolol maleate topical monotherapy: a randomized clinical trial. *Clinics*.2013; 68(10):1318-1324 DOI: 10.6061/clinics/2013(10)05
9. Steven D. Vold, Lilit Voskanyan , Manfred Tetz et al: Newly Diagnosed Primary Open-Angle Glaucoma Randomized to 2 Trabecular Bypass Stents or Prostaglandin: Outcomes Through 36 Months, *Ophthalmol Ther* DOI 10.1007/s40123-016-0065-3
10. Weinreb RN, et al.: A randomised, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: the VOYAGER study *Br J Ophthalmol* 2014;0:1–8. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305908
11. Yamamoto T, Ikegami T, Ishikawa Y, Kikuchi S, for the OPC-1085EL 1 & 2 Study Groups, Randomized, Controlled, Phase 3 Trials of Carteolol/Latanoprost Fixed Combination in Primary Open Angle Glaucoma or Ocular Hypertension, *American Journal of Ophthalmology* (2016), doi:0.1016/j.ajo.2016.08.022.
12. Lewis RA, et al. Fixed-dose combination of AR-13324 and latanoprost: a double-masked, 28-day, randomised, controlled study in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension *Br J Ophthalmol* 2016;100:339–344. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-306778
13. David F. Garway-Heath, MD, FRCOphth,1 Gerassimos Lascaratos et al: The United Kingdom Glaucoma Treatment Study A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial: Design and Methodology *Ophthalmology* 2013;120:68–76
14. Florent Aptel, Reena Choudhry & Ingeborg Stalmans (2016): Preservative-free versus preserved latanoprost eye drops in patients with openangle glaucoma or ocular hypertension, *Current Medical Research and Opinion*, DOI:10.1080/03007995.2016.1202818

15. Oddone F, Rossetti L, Tanga L, Berardo F, Ferrazza M, Michelessi M, et al. (2015) Effects of Topical Bimatoprost 0.01% and Timolol 0.5% on Circadian IOP, Blood Pressure and Perfusion Pressure in Patients with Glaucoma or Ocular Hypertension: A Randomized, Double Masked, Placebo-Controlled Clinical Trial. PLoS ONE 10(10): e0140601. doi:10.1371/journal.pone.0140601

16. Barnebey HS, Robin AL, Adherence to Fixed-Combination Versus Unfixed Travoprost 0.004%/Timolol 0.5% for Glaucoma or Ocular Hypertension: a Randomized Trial, American Journal of Ophthalmology (2017), doi: 10.1016/j.ajo.2016.12.002.

17. James D. Brandt, MD, Kenneth Sall, MD, Harvey DuBiner, MD et al: Six-Month Intraocular Pressure Reduction with a Topical Bimatoprost Ocular Insert, Results of a Phase II Randomized Controlled Study, Ophthalmology 2016;:-1e10

18. Feldman R, Katz G, McMenemy M, Hubatsch DA, Realini T, A Randomized Trial of Fixed-Dose Combination Brinzolamide 1%/Brimonidine 0.2% as Adjunctive Therapy to Travoprost 0.004%, American Journal of Ophthalmology (2016), doi: 10.1016/j.ajo.2016.02.026.

19. Ingeborg Stalmans, Francesco Oddone, Maria Francesca Cordeiro et al: Comparison of preservative-free latanoprost and preservative-free bimatoprost in a multicenter, randomized, investigator-masked cross-over clinical trial, the SPORT trial, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol DOI 10.1007/s00417-016-3299-9

20. Medeiros FA, Martin KR, Peace J, Scassellati Sforzolini B, Vittitow JL, Weinreb RN, Comparison of Latanoprostene Bunod 0.024% and Timolol Maleate 0.5% in Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: the LUNAR Study, American Journal of Ophthalmology (2016), doi:10.1016/j.ajo.2016.05.012.

Βιβλιογραφία – Αναφορές – Πηγές

- [1] Jordana K Schmier, Edmund C Lau, David W Covert: Two-year treatment patterns and costs in glaucoma patients initiating treatment with prostaglandin analogs, *Clinical Ophthalmology* 2010;4 1137–1143
- [2] <https://www.eyenet.gr/post/43> Γλαύκωμα Ανοιχτής γωνίας
- [3] Ricardo Augusto Paletta Guedes et al: Quality of life of glaucoma patients under medical therapy with different prostaglandins, *Clinical Ophthalmology* 2012;6
- [4] Albert Alm: Latanoprost in the treatment of glaucoma *Clinical Ophthalmology* 2014;8 1967–1985
- [5] Niwano et al. Ocular Surface Cytotoxicity and Safety Evaluation of Tafluprost, a Recently Developed Anti-Glaucoma Prostaglandin Analog. *Ophthalmology and Eye Diseases* 2014;6 5–12 doi: 10.4137/OED.S12445.
- [6] <https://www.galinos.gr/web/drugs/main/nomcodes/11.04.05> Εθνικό Συνταγολόγιο
- [7] <http://www.athenseyehospital.gr/gr/antimetwpisi-toy-glafkwmatos-p72.html> Αντιμετώπιση του γλαυκώματος
- [8] Eve J Higginbotham: Considerations in glaucoma therapy: fixed combinations versus their component medications, *Clinical Ophthalmology* 2010;4 1–9
- [9] Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: the CONSORT statement. *JAMA*. 1996;276:673-639.
- [10] David Moher, Sally Hopewell, Kenneth F Schulz, Victor Montori et al: CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials *BMJ* 2010;340:c869 doi: 10.1136/bmj.c869

[11] Kenneth F Schulz, Douglas G Altman, David Moher, for the CONSORT Group: CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials, BMJ 2010;340:c332 doi: 10.1136/bmj.c332

[12] Iaffaldano P, Viterbo RG, Paolicelli D, Lucchese G, Portaccio E, Goretti B, et al. Impact of natalizumab on cognitive performances and fatigue in relapsing multiple sclerosis: a prospective, open-label, two years observational study. PLoS One. 2012;7(4):e35843.