



Porównanie selektywnej trabekuloplastyki laserowej z farmakoterapią w początkowym leczeniu jaskry: prospektywne badanie z randomizacją

L. JAY KATZ, MD^a, WILLIAM C. STEINMANN, MD^b, AZAD KABIR, MD^c, JEANNE MOLINEAUX, COA^a, SHERYL S. WIZOV, COA^a, GEORGE MARCELLINO, PhD^d, THE SLT/MED STUDY GROUP

Cel pracy

Prospektywne randomizowane badanie kliniczne porównujące wyniki selektywnej trabekuloplastyki laserowej (selective laser trabeculoplasty, SLT) z wynikami farmakoterapii u chorych na jaskrę.

Chorzy i metody

Ogółem 69 chorych (127 oczu) na jaskrę otwartego kąta lub z nadciśnieniem ocznym przydzielono losowo do grupy leczonej metodą SLT lub do grupy otrzymującej leki. Docelowe ciśnienie wewnątrzgałkowe (intraocular pressure, IOP) określono na podstawie wzoru pochodzącego z Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. Chorych leczono metodą SLT (100 aplikacji na obszarze 360 stopni kąta przesączania) lub farmakologicznie (analogiem prostaglandyny). W ciągu roku po zastosowaniu leczenia początkowego chorzy zgłaszali się na 6 wizyt kontrolnych. Jeśli nie osiągnięto zakresu docelowych wartości IOP, następnym krokiem po SLT było ponowne wykonanie zabiegu, a w grupie farmakoterapii dodanie kolejnego leku. Głównym punktem końcowym badania była wartość IOP, zaś drugorzędowym punktem końcowym liczba kroków terapeutycznych.

Wyniki

Leczono 69 chorych. Gromadzenie danych ukończono, gdy 54 chorych zakończyło badania kontrolne po 9-12 miesiącach obserwacji. W grupie leczonej SLT było 29 chorych, a w grupie farmakoterapii 25. Początkowa średnia wartość IOP we wszystkich oczach wyniosła w grupie leczonej SLT 24,5 mm Hg, a w grupie leczonej farmakologicznie 24,7 mm Hg. Podczas ostatniej wizyty kontrolnej średnia wartość IOP (w obojgu oczach) wyniosła w grupie leczonej SLT 18,2 mm Hg (obniżenie o 6,3 mm Hg), a w grupie leczonej farmakologicznie 17,7 mm Hg (obniżenie o 7,0 mm Hg). Do czasu ostatniej wizyty kontrolnej dodatkowy zabieg SLT przeprowadzono w 11% oczu, a w 27% oczu konieczne było zastosowanie dodatkowych leków. Nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy między grupą leczoną SLT a grupą leczoną farmakologicznie.

Podsumowanie

Po 9-12 miesiącach obserwacji obniżenie wartości IOP w obu ramionach badania było podobne. W celu utrzymania docelowych wartości IOP chorzy leczeni farmakologicznie wymagali wdrożenia większej liczby kroków terapeutycznych, choć między grupami nie stwierdzono różnic znamiennej statystycznie. Uzyskane wyniki potwierdzają bezpieczeństwo i skuteczność SLT w leczeniu początkowym chorych na jaskrę otwartego kąta przesączania lub nadciśnienie oczne.

Słowa kluczowe

jaskra, farmakoterapia jaskry, trabekuloplastyka laserowa

^aGlaucoma Service, Wills Eye Institute, Jefferson Medical College, Filadelfia, PA, Stany Zjednoczone

^bDepartment of Internal Medicine, University of Missouri, Columbia, MO, Stany Zjednoczone

^cMiller School of Medicine, University of Miami, Miami, Floryda, Stany Zjednoczone

^dLumenis, Inc., Santa Clara, CA, Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:
L. Jay Katz, MD,
840 Walnut Street,
Suite 1110,
Philadelphia,
PA 19107, USA;
e-mail: ljaykatz@gmail.com

J Glaucoma 2012;
21:460-468

Jaskra pozostaje drugą wśród głównych przyczyn nieodwracalnej utraty wzroku w Stanach Zjednoczonych [1]. Najczęstszy schemat postępowania z chorymi na jaskrę otwartego kąta (open-angle glaucoma, OAG) polega na rozpoczęciu podawania leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP). Jeśli okażą się one nieskuteczne, wykonuje się trabekuloplastykę laserową, a następnie zabiegi filtrujące. Trzeba jednak pamiętać, że mimo wprowadzenia i powszechnego stosowania skutecznych leków, takich jak miejscowe analogi prostaglandyn, β -adrenolityki, agoniści receptorów α oraz inhibitory anhidrazy węglanowej, pojawiają się doniesienia świadczące o postępie choroby aż do ślepoty w jednym oku w ciągu 20 lat takiego leczenia aż u 25% chorych [2]. Przyczyn całkowitej utraty wzroku przez chorych na jaskrę jest wiele. Jedną z nich to nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przyjmowania leków. Zastosowanie monitoringu elektronicznego [3] oraz kontrola realizacji recept na kolejne opakowania przepisanych leków [4] udowodniły, że wielu chorych nie przyjmuje leków zgodnie z zaleceniami. Jest to spowodowane zapominaniem, fizyczną niezdolnością do podawania sobie kropli ocznych, działaniami niepożądanymi leków, indywidualnymi przekonaniami na temat zdrowia oraz kosztem leków. Koszty opieki nad chorymi na jaskrę oceniono w 2004 r. na 2,9 mld USD, przy czym główna ich część przypadła na leki i leczenie ambulatoryjne [5]. Dzięki przeprowadzeniu skutecznej trabekuloplastyki laserowej lub trabekulektomii można zminimalizować wpływ nieprzestrzeganie przez chorych zaleceń, a przy tym wyeliminować lub ograniczyć konieczność stosowania leków przeciwjaskrowych.

W kilku badaniach wykazano skuteczność trabekuloplastyki laserowej lub trabekulektomii w leczeniu chorych na jaskrę. National Eye Institute przeprowadził dwa duże wieloośrodkowe prospektywne badania porównujące wyniki początkowej farmakoterapii z wynikami trabekuloplastyki laserowej (Glaucoma Laser Trial, GLT) [6,7] lub trabekulektomii (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study, CIGTS) [8]. Obniżenie wartości IOP po trabekuloplastyce laserowej lub trabekulektomii było co najmniej równie trwałe jak farmakoterapia pojedynczym lekiem. Od czasu wprowadzenia do leczenia chorych na OAG trabekuloplastyki laserem argonowym (argon laser trabeculoplasty, ALT) przez Wise'a i Wittera [9,10] oceniono również przydatność innych laserów w trabekuloplastyce. Latina i Park [11] opublikowali wyniki zastosowania lasera Nd:YAG o zdwojonej częstotliwości. Długość fali tego lasera zapewnia wybiórczą fototermolizę melaniny i oszczędza otaczające nieubarwione tkanki. W badaniu, w którym

wykorzystano skaningową mikroskopię elektronową, w gałkach ocznych osób zmarłych potwierdzono względny brak uszkodzeń termicznych w obrębie beleczkowania po zastosowaniu lasera selektywnego, w odróżnieniu od typowych uszkodzeń termicznych obserwowanych po użyciu lasera argonowego [12]. Wstępne badania kliniczne nad selektywną trabekuloplastyką laserową (SLT) wykazały dodatkowe obniżenie wartości IOP u chorych, u których nie udało się tego osiągnąć za pomocą farmakoterapii [13-18]. U większości chorych poddanych SLT Francis i wsp. [19] mogli zmniejszyć liczbę stosowanych leków przeciwjaskrowych. Metody SLT porównywano z ALT w badaniach retrospektywnych [20] i prospektywnych [21-23]. Stwierdzono ich zbliżoną skuteczność w obniżaniu wartości IOP. Melamed i wsp. [24] oraz McIlraith i wsp. [25] przeprowadzili prospektywne nierandomizowane badania, w których oceniali przydatność SLT w leczeniu początkowym. Po tym zabiegu obniżenie wartości IOP o około 30% w stosunku do wartości wyjściowych było porównywalne ze skutecznością analogów prostaglandyn [26]. Nagar i wsp. [27] przeprowadzili w Wielkiej Brytanii prospektywne badanie, w którym porównywali wyniki SLT wykonywanego na obszarze 90, 180 i 360 stopni obwodu kąta przesączania z monoterapią latanoprostem podawanym chorym z grupy kontrolnej [27]. Stwierdzili, że obniżenie wartości IOP było największe w podgrupie chorych poddanych SLT, u których zabieg wykonano na 360 stopniach obwodu i było ono porównywalne ze skutecznością latanoprostu. Omawiane w tym artykule badanie zaprojektowano tak, by prospektywnie ocenić potencjalne znaczenie SLT wykonywanego na 360 stopniach obwodu w pierwotnym leczeniu chorych na OAG lub nadciśnienie oczne obciążonych dużym ryzykiem. Grupę kontrolną tworzyli chorzy przydzieleni losowo do leczenia farmakologicznego. Przyjęto założenie, że zastosowanie SLT jako leczenia z wyboru jest równie skuteczne jak farmakoterapia.

Chorzy i metody

Głównym celem badania SLT/MED było porównanie skuteczności SLT ze skutecznością farmakoterapii w obniżaniu wartości IOP. Metody te zastosowano według ustalonego schematu złożonego z kolejnych kroków terapeutycznych. Projekt zakładał przeprowadzenie prospektywnego wieloośrodkowego randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną. Podczas jego opracowywania oparto się na projekcie badania CIGTS [8].

Organizacja. Badanie przeprowadzono w 18 ośrodkach, centrum koordynującym był Wills Eye Institute, a centrum

gromadzenia i analizy danych znajdowało się na Tulane University. Listę ośrodków przedstawiono w załączniku. Protokół badania oraz treść świadomej zgody chorego na uczestnictwo w nim zaaprobowaly komitety etyczne działające we wszystkich ośrodkach. Za strukturę centralną odpowiadały dwa ośrodki badawcze. Centrum koordynujące zapewniło kierowanie badaniem, codzienny nadzór nad rozwiązywaniem problemów związanych z jego protokołem, monitorowanie jakości, organizację wszystkich spotkań związanych z badaniem oraz przygotowanie informacji potrzebnych do publikacji. Centrum gromadzenia i analizy danych nadzorowało gromadzenie wszystkich danych.

Do komitetów badawczych należały: komitet operacyjny, który umożliwiał stały codzienny kontakt między personelem we wszystkich ośrodkach, komitet kierujący zajmujący się różnorodnymi interpretacjami protokołu badawczego, rozważający wprowadzenie do niego zmian, oceniający wyniki badań dodatkowych oraz aprobujący wszelkie prezentacje dotyczące badania, a także komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo analizujący i aprobujący istotne zmiany w protokole, monitorujący informacje o zapewnieniu jakości badania, oceniający gromadzone dane o skuteczności zastosowanego postępowania i bezpieczeństwie chorych, a także zalecający głównym badającym kontynuowanie działań.

Kryteria włączenia. W badaniu mogli uczestniczyć chorzy w wieku od 25 do 82 lat, z wartościami IOP ≥ 24 i ≤ 31 mm Hg (w oku z wyższym ciśnieniem) oraz ≥ 20 mm Hg (w oku z niższym ciśnieniem), ustalonym rozpoznaniem OAG, jaskry pseudoeksfoliacyjnej lub OAG o mieszanym mechanizmie z wąskim kątem przesączania (o ile obwodową irydotomię laserową wykonano ponad 3 miesiące wcześniej), rozpoznaniem nadciśnienia ocznego, pod warunkiem że centralna grubość rogówki wyniosła $< 600 \mu\text{m}$, jeśli było możliwe odpowiednie uwidocznienie struktur kąta przesączania (tj. ośrodki optyczne były przeziernie, a chory współpracował), wcześniej nie przeprowadzono zabiegów wewnątrzgałkowych, przez co najmniej 4 tygodnie nie stosowano farmakologicznego leczenia przeciwjaskrowego w obu oczach, chory nie otrzymywał leków ogólnych zwiększających wartość IOP (kortykosteroidów), a ostrość wzroku w obu oczach była 20/70 lub lepsza.

Kryteria wykluczenia. Z udziału w badaniu wykluczono chorych otrzymujących więcej niż dwa leki przeciwjaskrowe (preparaty złożone traktowano jak dwa osobne leki), stosujących jakiegokolwiek leki przeciwjaskrowe w ciągu 4 tygodni poprzedzających pierwszą wizytę będącą punktem odniesienia, u których wartości liczbowe oceniające badanie pola widzenia zgodnego z protokołem CIGTS przekraczały 16 w którymkolwiek z oczu, z jaskrą lub nadciśnieniem

ocznym współistniała inna choroba oczu mogąca wpłynąć na wynik pomiaru IOP, oceny funkcji wzrokowej lub pola widzenia, z ustalonym rozpoznaniem jaskry barwnikowej lub proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej, poddanych okulistycznym zabiegom laserowym (innym niż obwodowa laserowa irydotomia ponad trzy miesiące wcześniej) lub poddanych w którymkolwiek z oczu zabiegom refrakcyjnym, operacji spojówki lub wewnątrzgałkowej, u których może być konieczne przeprowadzenie operacji usunięcia zaćmy w ciągu pół roku od randomizacji, chorych przyjmujących aktualnie kortykosteroidy lub mogących zacząć je przyjmować, a także chore ciężarne lub planujące ciążę w ciągu następnego roku.

Włączenie do udziału w badaniu i randomizacja. Lekarze pracujący w poszczególnych ośrodkach i ich koordynatorzy kliniczni uzyskiwali od chorych spełniających warunki udziału w badaniu świadomą zgodę. Podczas gromadzenia danych demograficznych, informacji z wywiadu medycznego i innych danych wyjściowych posługiwano się standardowymi kwestionariuszami opracowanymi dla tego badania. Na rycinie przedstawiono schemat wizyt kontrolnych i wykonywanych w ich trakcie badań diagnostycznych. Podczas dwóch wizyt początkowych badano pole widzenia i wartość IOP oraz weryfikowano inne kryteria włączenia lub wykluczenia z udziału w badaniu. Przy każdej wizycie pomiarów IOP dokonywano między 8:00 rano a 12:00 w południe. Jeśli chory przyjmował wcześniej leki, okres wypłukiwania leku z organizmu wynosił co najmniej 4 tygodnie. Po upewnieniu się, że chory spełnia kryteria udziału w badaniu, centrum koordynujące przydzielało go do grupy leczenia na podstawie parzystej lub nieparzystej wartości pochodzącej z losowej tabeli numerów, w której wszystkie kryteria kliniczne z wyjątkiem ośrodka badawczego były utajnione.

Grupy leczenia oraz sekwencja zdarzeń

Grupa 1 (grupa leczona SLT): W ocenianych oczach uczestników badania przydzielonych do ramienia terapii laserowej w ciągu 14 dni od randomizacji wykonywano SLT na 360 stopniach kąta przesączania. Jeśli dalsze leczenie było konieczne, następnym krokiem było powtórzenie SLT na 180 stopniach kąta przesączania i ponownie SLT na 180 stopniach.

Krok 1. Jeśli oboje oczu spełniały kryteria włączenia do badania, leczono je w ciągu 2 tygodni. Parametry leczenia: liczba ognisk 100, obszar kąta przesączania 360 stopni, moc wyjściowa – jeśli pigmentację kąta oceniano na 1 lub 2, leczenie rozpoczynano od mocy 0,8 mJ (zwiększano ją w zależności od reakcji tkanki, aż uzyskiwano zblednięcie beleczkowania i pęcherzyki związane z kawitacją). Moc zwiększano o 0,1 mJ aż do uzyskania widocznej odpowiedzi. Jeśli pigmentację kąta oceniano na 3 lub 4, leczenie

	Czas	SLE	IOP	VF	Badania obrazowe tarczy nerwu wzrokowego	QOL
Rycina. Schemat wizyt kontrolnych.	Badanie wyjściowe I	+	+	+	+	+
	Badanie wyjściowe II	+	+	+		
	Tydzień 1	+	+			
	Tydzień 4	+	+			
	Miesiąc 2	+	+			
	Miesiąc 4	+	+			+
	Miesiąc 6	+	+	+		
	Miesiąc 9	+	+			
	Miesiąc 12	+	+	+	+	+
		Czas	Ostrość wzroku	Badanie wady refrakcji	Gonioskopia	Badanie okulistyczne
	Badanie wyjściowe I	+	+	+	+	+
	Badanie wyjściowe II	+	+			
	Tydzień 1	+	+			
	Tydzień 4	+	+			
	Miesiąc 2	+	+			
	Miesiąc 4	+	+			+
	Miesiąc 6	+	+		+	
	Miesiąc 9	+	+			
	Miesiąc 12	+	+		+	+

SLE – selektywna trabekuloplastyka laserowa, IOP – ciśnienie wewnątrzgałkowe, VF – pole widzenia, QOL – jakość życia.

rozpoczynano od mocy 0,4 mJ. W zależności od reakcji tkanki i pigmentacji kąta przesączania energię zwiększano lub zmniejszano o 0,1 mJ do wartości ciągnących maksymalnie 1,2 mJ lub minimalnie 0,2 mJ.

Krok 2. Jeśli w ciągu 4-6 tygodni nie udawało się utrzymać docelowych wartości IOP w jednym lub obojgu oczach, wykonywano 50 ognisk SLT na 180 stopniach kąta przesączania nosowo.

Krok 3. Jeśli w ciągu 4-6 tygodni nie udawało się uzyskać bądź utrzymać docelowego IOP w jednym lub obojgu oczach, wykonywano 50 ognisk SLT na 180 stopniach kąta przesączania skroniowo.

Krok 4. Jeśli zastosowane leczenie uznawano za nieskuteczne, następną metodę postępowania wybierał lekarz prowadzący.

Grupa 2 (grupa leczona farmakologicznie): Schemat postępowania z uczestnikami badania przydzielonymi do ramienia farmakoterapii nie był aż tak wystandaryzowany, ale zalecano przestrzeganie następujących reguł.

Krok 1. Leczenie należy rozpocząć od podawania analogu prostaglandyny: latanoprostu, bimatoprostu lub trawoprostu.

Krok 2. Jeśli nie zdołano uzyskać docelowych wartości IOP, ale początkowe leczenie wydawało się skuteczne, należało dodać β -adrenolityk (lub zamiennik, jeśli pierwszy zastosowany lek był nieskuteczny lub chory źle go tolerował): tymolol albo betaksolol.

Krok 3. Brymonidyna

Krok 4. Dorzolamid, brynzolamid lub lek złożony zawierający dorzolamid i tymolol.

Zanim zdecydowano o podjęciu dalszych kroków terapeutycznych, musiały być spełnione kryteria pozwalające na uznanie niepowodzenia pierwszej metody leczenia. W początkowym okresie badania kryteriami tymi były: nieuzyskanie założonej wartości IOP, dowody na postępowanie ubytków w polu widzenia lub obie te cechy. Docelowe IOP ustalano na podstawie referencyjnych wartości IOP dla danego chorego (obliczonych jako średnia 6 poszczególnych pomiarów IOP przeprowadzonych w trakcie 2 wizyt początkowych) i odpowiadających im referencyjnych wartości liczbowych oceny pola widzenia (obliczonych jako średnia z wartości liczbowych oceny pola widzenia pochodzących co najmniej z dwóch badań pola widzenia

aparatem Humphreya przy użyciu strategii 24-2 wykonanych w trakcie wizyt początkowych przed randomizacją). Docelową wartość IOP obliczano na podstawie następującego wzoru:

$$\begin{aligned} \text{docelowe IOP} &= \\ &= (1 - [\text{referencyjna wartość IOP} + \\ &+ \text{wartość liczbowa oceny pola widzenia/100}]) \times \\ &\times \text{referencyjna wartość IOP} \end{aligned}$$

Jeśli zatem referencyjna wartość IOP to 28 mm Hg, a referencyjna wartość liczbowa oceny pola widzenia to 5, docelowa wartość IOP = $(1 - [28 + 5/100]) \times 28 = (1 - 0,33) \times 28 = 0,67 \times 28 = 19$ mm Hg. Jeśli w badaniu kontrolnym wartość IOP przekraczała o co najmniej 2,0 mm Hg docelową wartość IOP i potwierdzono to w trakcie innej wizyty, leczenie uznawano za nieskuteczne (nieuzyskanie docelowego IOP) i wdrażano kolejny krok terapeutyczny. Stwierdzenie niepowodzenia (nieuzyskanie stabilizacji pola widzenia) wymagało udowodnienia postępującego ubytku w polu widzenia, za który lekarz prowadzący uznawał sytuację, gdy całkowita liczbowa wartość oceny pola widzenia zwiększyła się o co najmniej 3,0 jednostki powyżej referencyjnych liczbowych wartości oceny pola widzenia w trzech następujących po sobie badaniach w trakcie trzech kolejnych wizyt.

Ponieważ obawiano się, że uznanie za kryterium niepowodzenia leczenia wyłącznie docelowych wartości IOP mogłoby doprowadzić do przyjęcia zbyt agresywnej postawy i przedwczesnej zmiany sekwencji leczenia, zmodyfikowano te kryteria. Modyfikacja ta dopuszczała większą tolerancję wartości zmierzonego IOP w stosunku do docelowych wartości IOP w zależności od rozmiarów ubytku w centralnej części pola widzenia. Udowodnienie takiego ubytku wymagało jak najdokładniejszego przestrzegania docelowej wartości IOP, co oznacza, że jeśli w trakcie wizyty kontrolnej zmierzona wartość IOP przekraczała o ponad 15% wartość docelową, lekarz powinien rozważyć możliwość niepowodzenia leczenia. Z kolei gdy ubytek pola widzenia oszczędzał jego 4 centralne punkty, ale znajdował się na obszarze paracentralnym, a wartości IOP zmierzone w trakcie wizyty kontrolnej przewyższały o 20-25% wartości docelowe (w zależności od rozmiarów paracentralnego ubytku pola widzenia), dopuszczano większą tolerancję. Jeśli po zakończeniu 4 kroku postępowania lekarz uznał którąkolwiek z ocenianych metod za nieskuteczną, mógł wybrać każdy rodzaj leczenia, który wydał mu się najlepszy dla danego chorego.

Ustalenie liczebności badanej grupy

Wcześniejsze badania dostarczyły ważnych informacji o szacunkowej liczebności badanej grupy w zależności

Tabela 1. Rozkład cech demograficznych i czynników ryzyka w badaniach wyjściowych

Zmienne	Grupa farmakoterapii (%)	Grupa SLT (%)	p
Rasa			0,77
Biała	23 (74,2)	27 (71,1)	
Inna	8 (25,8)	11 (28,9)	
Płeć			0,78
Męska	12 (38,7)	16 (42,1)	
Żeńska	19 (61,3)	22 (57,9)	
Wiek			0,48
<60 lat	14 (45,2)	14 (36,8)	
≥60 lat	17 (54,8)	24 (63,2)	
Stan cywilny			0,35
Wolny	12 (38,7)	19 (50)	
Zamężna/zonaty	19 (61,3)	19 (50)	
Jaskra u członków najbliższej rodziny			0,65
Nie lub niepotwierdzona	18 (58,1)	20 (52,6)	
Tak	13 (41,9)	18 (47,4)	
Jaskra u członków dalszej rodziny			0,95
Nie lub niepotwierdzona	21 (67,7)	26 (68,4)	
Tak	10 (32,3)	12 (31,6)	
Nadciśnienie tętnicze			0,73
Nie	20 (64,5)	26 (68,4)	
Tak	11 (35,5)	12 (31,6)	
Cukrzyca			0,86
Nie	25 (80,7)	30 (78,9)	
Tak	6 (19,4)	8 (21,1)	
Palenie tytoniu			0,02
Obecnie	1 (3,2)	8 (21,1)	
Dawniej	7 (22,6)	11 (28,9)	
Nigdy	23 (74,2)	19 (50)	
Wykształcenie (czas trwania)			1,00
<12 lat	3 (9,7)	4 (10,5)	
≥12 lat	28 (90,3)	34 (89,5)	

p obliczono za pomocą testu chi kwadrat (i dokładnego testu Fishera, jeśli było to wskazane).
SLT – selektywna trabekuloplastyka laserowa.

od przyjęcia różnych punktów końcowych badań, takich jak obniżenie średniej wartości IOP, odsetek skutecznych działań obniżających IOP do wartości docelowych, odsetek występujących działań niepożądanych leczenia oraz inne parametry oceniające jakość życia, które wykazywały różnice znamienne statystycznie [8,28,29].

Tabela 2. Średnie wartości IOP wyjściowo i w trakcie wizyt kontrolnych

	Wyjściowo	Po 4-6 miesiącach	Po 9-12 miesiącach
Grupa farmakoterapii			
Oko lewe	24,9 (±3,5); 30	18,2 (±3,1); 30	17,9 (±2,8); 24
Oko prawe	24,1 (±2,6); 30	17,6 (±3,6); 30	17,5 (±2,8); 24
Średnia dla obojga oczu (grupa badana po 4-6 miesiącach)	24,5 (±2,2)	17,8 (±3,0); 31	–
Średnia dla obojga oczu (grupa badana po 9-12 miesiącach)	24,7 (±2,4)	–	17,1 (±2,5)
Grupa SLT			
Oko lewe	25,2 (±3,2); 31	19,1 (±3,2); 31	18,6 (±3,2); 24
Oko prawe	24,9 (±2,8); 36	18,9 (±3,2); 36	18,3 (±3,3); 28
Średnia dla obojga oczu (grupa badana po 4-6 miesiącach)	25,0 (±2,2)	18,9 (±2,9); 38	–
Średnia dla obojga oczu (grupa badana po 9-12 miesiącach)	24,5 (±2,1)	–	18,2 (±2,8)

Podano wartości średnie ± odchylenie standardowe, liczebność grupy oznacza liczbę badanych oczu.
IOP – ciśnienie wewnątrzgałkowe, SLT – selektywna trabekuloplastyka laserowa.

Tabela 3. Całkowite (średnie dla obojga oczu*) wartości IOP wyjściowo i w trakcie obserwacji, zmiany IOP i miesiące obserwacji

	Wyjściowo	Po 4-6 miesiącach	Po 9-12 miesiącach
Grupa farmakoterapii			
IOP	n=31 24,5 (±2,2)	n=31 17,8 (±3,0)	n=25 17,7 (±2,5)
Zmiana IOP	–	6,6 (±2,8)*	7,0 (±1,8)*
Miesiące obserwacji	–	5,7 (±1,1)	11,7 (±0,8)
Grupa SLT			
IOP	n=38 25,0 (±2,2)	n=38 18,9 (±2,9)	n=29 18,2 (±2,8)
Zmiana IOP	–	6,0 (±3,1)*	6,3 (±2,7)*
Miesiące obserwacji	–	6,7 (±1,0)	12,2 (±1,5)
<i>p</i>		0,13	0,77

Podano wartości średnie ± odchylenie standardowe.
p obliczono na podstawie analizy wariancji powtarzanych pomiarów.
Wartości IOP zmierzone wyjściowo i po 4-6 miesiącach wykorzystano jako zmienną zależną w pierwszej grupie analizy wariancji powtarzanych pomiarów. Wartości IOP zmierzone wyjściowo i po 9-12 miesiącach wykorzystano jako zmienną zależną w drugiej grupie analizy wariancji powtarzanych pomiarów.
Grupy leczenia (SLT vs farmakoterapii) potraktowano jak zmienne niezależne.
IOP – ciśnienie wewnątrzgałkowe, SLT – selektywna trabekuloplastyka laserowa.

Podczas obliczania mocy statystycznej potrzebnej do wykrycia różnic w obniżaniu wartości IOP stwierdzono, że wykrycie wynoszącej co najmniej 0,7 mm Hg różnicy

między średnimi wartościami w dwóch grupach, przy pożądanej mocy statystycznej badania wynoszącej 0,80 i poziomie α wynoszącym 0,05, wymaga oceny 300 oczu w każdej z grup. Taka liczebność grupy zapewniałaby badaniu moc statystyczną wynoszącą 80%, co umożliwia wykrycie różnicy bezwzględnej w odsetkach skuteczności wynoszącej 10%, przy założeniu, że odsetek skuteczności leczenia farmakologicznego wyniósłby co najmniej 40%. Autorzy badania CIGTS wykazali, że w celu uzyskania wystarczającej mocy statystycznej badania oceniającego dodatkowe parametry działań niepożądanych zastosowanych leków oraz jakość życia, badanie 600 oczu pozwoliłoby na wykrycie znamienych różnic w kilku podskalach [8].

Z powodu ograniczonych funduszy i trudności w naborze chorych spełniających restrykcyjne kryteria włączenia do badania zakończono je po przeprowadzeniu oceny 100 oczu u chorych obserwowanych przez co najmniej 9 miesięcy. Moc statystyczna w wykrywaniu wynoszącej 0,7 mm Hg różnicy w obniżaniu wartości IOP za pomocą badanych metod wyniosła 10%. Dla badań kontrolnych przeprowadzanych po 4 i 6 miesiącach obserwacji moc ta wyniosła 34%. Moc statystyczna potrzebna do wykrycia 10-procentowej różnicy między badanymi metodami w obniżaniu wartości IOP do docelowych była mniejsza niż 10%.

Analiza danych

Dla danych ciągłych (średnia wartość IOP, decybele w poszczególnych punktach badania pola widzenia, wartości ostrości wzroku) zmiany uzyskiwanych wyników zachodzące między pierwszą a kolejnymi wizytami

Tabela 4. Zmiany średnich wartości IOP w trakcie obserwacji lewego i prawego oka, ogółem i podczas jednego kroku terapeutycznego

	Po 4-6 miesiącach		Po 9-12 miesiącach	
	Oko lewe	Oko prawe	Oko lewe	Oko prawe
Grupa badana ogółem				
Grupa farmakoterapii	30	30	24	24
Zmiana IOP	6,7 ($\pm 3,4$)	6,6 ($\pm 2,9$)	7,5 ($\pm 3,2$)	6,6 ($\pm 2,2$)
Obserwacja (miesiące)	5,7 ($\pm 1,3$)	5,7 ($\pm 1,1$)	11,8 ($\pm 0,7$)	11,7 ($\pm 0,8$)
Grupa SLT	31	36	24	28
Zmiana IOP	6,1 ($\pm 3,6$)	5,9 ($\pm 3,2$)	6,1 ($\pm 3,6$)	6,4 ($\pm 2,3$)
Obserwacja (miesiące)	6,7 ($\pm 1,1$)	6,7 ($\pm 1,1$)	12,0 ($\pm 1,6$)	12,1 ($\pm 1,5$)
p dla różnicy zmian wartości IOP między grupami badanymi	0,34	0,11	0,99	0,37
Pojedynczy krok terapeutyczny				
Grupa farmakoterapii	24	24	17	17
Zmiana IOP	6,0 ($\pm 3,0$)	6,6 ($\pm 2,6$)	6,7 ($\pm 2,4$)	6,5 ($\pm 2,1$)
Obserwacja (miesiące)	5,7 ($\pm 1,4$)	5,7 ($\pm 1,2$)	11,8 ($\pm 0,8$)	11,7 ($\pm 0,9$)
Grupa SLT	28	32	20	23
Zmiana IOP	6,4 ($\pm 3,6$)	6,4 ($\pm 2,9$)	6,5 ($\pm 3,8$)	6,3 ($\pm 2,3$)
Obserwacja (miesiące)	6,6 ($\pm 1,1$)	6,6 ($\pm 1,0$)	12,1 ($\pm 1,5$)	12,2 ($\pm 1,5$)
p dla różnicy zmian wartości IOP między grupami badanymi	0,15	0,36	0,65	0,28

Podano wartości średnie \pm odchylenie standardowe.
 p obliczono na podstawie analizy wariancji powtarzanych pomiarów. Wartości IOP zmierzone wyjściowo i po 4-6 miesiącach wykorzystano jako zmienną zależną w pierwszej grupie analizy wariancji powtarzanych pomiarów. Wartości IOP zmierzone wyjściowo i po 9-12 miesiącach wykorzystano jako zmienną zależną w drugiej grupie analizy wariancji powtarzanych pomiarów. Grupy leczenia (SLT vs farmakoterapii) potraktowano jako zmienne niezależne.
 IOP – ciśnienie wewnątrzgałkowe, SLT – selektywna trabekuloplastyka laserowa.

kontrolnymi obliczano przez odjęcie wyniku pomiaru wstępnego od wyniku pomiaru kontrolnego.

Porównując grupy leczenia, kierowano się zasadą, zgodnie z którą po randomizacji analizę przeprowadza się zawsze w tych samych grupach. Oceny opisowej wzorców zachodzących w czasie zmian wartości IOP i obserwowanych różnic między grupami dokonywano nie uwzględniając zmiennych współzależnych. Średnie wartości uzyskiwane w poszczególnych etapach badania porównywano za pomocą testu t studenta. Zaplanowano analizę wariancji powtarzanych pomiarów poszczególnych zmiennych, by ocenić wpływ leczenia na średnie wartości punktów końcowych w czasie badań kontrolnych po randomizacji.

Po 4-6 miesiącach stracono z obserwacji 6 chorych leczonych farmakologicznie i 9 chorych poddanych SLT. Uzyskane u nich wyniki włączono do analizy po 4-6 miesiącach obserwacji, nie uwzględniono

ich natomiast w analizie punktów końcowych po 9-12 miesiącach.

Wyniki

Do badania SLT/MED zakwalifikowano na wstępie 127 oczu 69 chorych. W grupie leczonej SLT było 67 oczu (38 chorych), zaś w grupie leczonej farmakologicznie 60 oczu (31 chorych). W trakcie badań kontrolnych po 9-12 miesiącach możliwa była ocena 100 oczu u 54 chorych (52 oczu u 30 chorych z grupy SLT i 48 oczu u 24 chorych z grupy farmakoterapii). Pozostałych 15 chorych wykluczono z analizy, ponieważ nie dotrwali oni do badań końcowych. Charakterystykę kliniczną badanej populacji przedstawiono w tabeli 1. Cechy kliniczne nie różniły się między chorymi należącymi do ramion badania. W każdym

Tabela 5. Rozkład liczby kroków terapeutycznych w grupach leczenia i odsetek uzyskanych docelowych wartości IOP

Zmienne	Po 4-6 miesiącach		Po 9-12 miesiącach	
	Grupa farmakoterapii	Grupa SLT	Grupa farmakoterapii	Grupa SLT
Liczba leków/zabiegów				
Pojedynczy	25	33	18	24
Dwa	4	2	7	2
Dwa tylko w oku lewym	1	0	1	1
Dwa tylko w oku prawym	1	1	0	2
Trzy	0	1	0	1
Odsetek uzyskanych (\leq) wartości docelowych IOP				
Oko prawe	17 (56,7%) z 30	17 (47,2%) z 36	17 (70,8%) z 24	16 (57,1%) z 28
Oko lewe	13 (43,3%) z 30	15 (48,4%) z 31	15 (62,5%) z 24	13 (54,2%) z 24
p dla oka prawego		0,45		0,31
p dla oka lewego		0,69		0,56
p obliczono za pomocą testu chi kwadrat.				
IOP – ciśnienie wewnątrzgałkowe, SLT – selektywna trabekuloplastyka laserowa.				

z nich niemal 75% stanowili chorzy rasy białej, a ponad 50% liczyło co najmniej 60 lat. W tabeli 2 przedstawiono wyniki analizy wszystkich 127 oczu 69 chorych włączonych do badania, wraz z tymi, którzy dotrwali do badań kontrolnych po 4-6 miesiącach, a także wyniki analizy 54 chorych (100 oczu), którzy dotrwali do badań kontrolnych po roku (9-12 miesiącach). W tabeli tej widać bardzo podobne wartości ciśnienia w obu oczach w obu grupach chorych, zarówno wyjściowo, jak i podczas badań kontrolnych. Różnice między nimi w żadnym punkcie nie osiągnęły wartości znamiennej statystycznie. W tabeli 3 przedstawiono całkowite średnie wartości IOP obojga oczu uzyskane w obu grupach leczenia podczas badania wyjściowego, które w grupie SLT i grupie farmakoterapii wyniosły odpowiednio 25,0 i 24,5 mm Hg. Podano też średnie wartości IOP uzyskane w obojgu oczu w każdej z grup leczenia podczas badań kontrolnych po 6 i 12 miesiącach. W trakcie ostatniej wizyty średnie ciśnienie wyniosło w grupie leczonej SLT 18,2 mm Hg (obniżenie o 6,3 mm Hg), a w grupie leczonej farmakologicznie 17,7 mm Hg (obniżenie o 7 mm Hg). Całkowite średnie wartości ciśnienia ani obniżenie wartości IOP również nie okazały się znamienne statystycznie różne między grupami.

W tabeli 4 przedstawiono wyniki uzyskane u 54 chorych, którzy ukończyli badanie po 9-12 miesiącach. Częstość obniżenia wartości IOP w stosunku do wyniku wyjściowego wyniosła 26,4% w grupie SLT i 27,8% w grupie farmakoterapii. Przedstawiono w niej średnie obniżenie wartości IOP w poszczególnych grupach leczenia dla prawego i lewego oka

we wszystkich 127 oczach 69 chorych poddanych badaniom kontrolnym po 4-6 miesiącach obserwacji, a także wyniki badań uzyskane u 54 chorych (100 oczu) obserwowanych przez rok (9-12 miesięcy). Między grupami nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w zmianie średniej wartości ciśnienia między prawym a lewym okiem. W tabeli tej uwidoczniono również wyniki uzyskane u chorych w każdej z grup, u których przeprowadzono jedynie pierwszy krok leczenia. Wartości obniżenia IOP w obojgu oczu po leczeniu różnymi metodami są dość podobne, z różnicami są nieznamienne statystycznie.

W tabeli 5 podano dodatkowe informacje o wynikach leczenia, w tym liczbę zastosowanych kroków terapeutycznych oraz odsetek oczu, w których osiągnięto docelowe wartości IOP. Do czasu ostatniej wizyty kontrolnej 11% oczu chorych z grupy SLT wymagało przeprowadzenia dodatkowego zabiegu, a 27% oczu chorych z grupy farmakoterapii wymagało dodania leków w celu osiągnięcia docelowej wartości IOP. W niemal 66% oczu chorych z grupy farmakoterapii uzyskano wartości mniejsze lub równe ciśnieniu docelowemu, obliczonemu dla każdego z chorych na podstawie wzoru z badania CIGTS. W grupie leczonej SLT wartości takie uzyskano u ponad połowy chorych, choć różnice nie były znamienne statystycznie. W ciągu pierwszego roku obserwacji żaden z chorych nie wymagał przeprowadzenia zabiegów wewnątrzgałkowych.

Projekt badania zakładał również ocenę odstępstw od protokołu i działań niepożądanych leczenia. Wszystkich

chorych prawidłowo przypisano do odpowiednich grup leczenia zgodnie z randomizacją. Część z nich wymagała jednak przeniesienia do grupy innej metody leczenia. Mimo to analizę wyników przeprowadzono w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (intention-to-treat). Jeden chory przydzielony losowo do grupy farmakoterapii przeżył zabieg SLT, a uzyskanych u niego wyników nie uwzględniono w analizie. Innego z chorych z grupy farmakoterapii poddano SLT, ponieważ wszystkie 3 zastosowane u niego leki wywołały działania niepożądane. U żadnego z chorych z grupy SLT po zabiegu nie obserwowano utrzymywania się podwyższonych wartości IOP ani zapalenia błony naczyniowej. U żadnego nie opisywano również powstawania obwodowych zrostów przednich.

Omówienie

Przewlekłe leczenie farmakologiczne chorych na jaskrę budzi pewne obawy wynikające z: 1) niedostatecznego przestrzegania schematu przyjmowania leków, 2) występowania działań niepożądanych leków przeciwjaskrowych, 3) znacznych wahań wartości IOP spowodowanych wysokim ciśnieniem przed podaniem kolejnej dawki lub nieprzyjmowaniem leków w odpowiednim czasie oraz 4) pogorszeniem wyniku zabiegu przeciwjaskrowego w następstwie zmian powierzchni oka wywołanych przez leki. W różnych badaniach przeprowadzonych z udziałem chorych przyjmujących leki przeciwjaskrowe, ankietowanych [30], nadzorowanych elektronicznie [3] oraz na podstawie ciągłości realizacji recept [4] stwierdzono powszechne nieprzestrzeganie zasad stosowania leków. Świadomość, że wielu chorych w niewielkim stopniu przestrzega zaleceń dotyczących stosowania leków przeciwjaskrowych, zaniepokoiła lekarzy i doprowadziła do opracowania strategii mających na celu poprawę tego stanu [31-34]. Polegają one na: wyborze leków dobrze tolerowanych przez chorych, ograniczeniu do minimum częstości przyjmowania leków, uproszczeniu schematu stosowania leków oraz edukacji chorych i roztoczeniu nad nimi staranniejszej opieki. Działania niepożądane leków przeciwjaskrowych, zarówno oczne [35], jak i ogólne, sprawiają kłopot lekarzowi oraz choremu rozpoczynającemu wieloletnie leczenie. Obawiano się zmian powierzchni gałki ocznej powstających w następstwie przewlekłego stosowania leków przeciwjaskrowych, co może niekorzystnie wpływać na tolerancję leków i późniejszą skuteczność zabiegów filtracyjnych [37-40]. Niektórzy autorzy wskazują na dobowe wahania wartości IOP jako niezależny czynnik ryzyka postępu jaskry [41-43]. Opisano

rozmaite wahania wartości IOP po zastosowaniu różnych leków przeciwjaskrowych, co wynika prawdopodobnie z wysokich wartości ciśnienia przed podaniem kolejnej dawki leku lub tzw. efektu malejącej dawki, a także z niedokładnego dawkowania leku przez chorego [44-46]. Trabekuloplastyka laserowa może zapewnić stabilniejsze wartości IOP w ciągu doby [47-48]. Koszty farmakoterapii ponoszone przez poszczególnych chorych, a także przez całe społeczeństwo, mogą się okazać trudne do udźwignięcia i wpłynąć na brak współpracy ze strony chorych. W przeprowadzonej w Kanadzie analizie ekonomicznej stwierdzono, że zabieg SLT wykonany na początku leczenia może być efektywniejszy kosztowo od rozpoczynania od farmakologicznego leczenia chorych na jaskrę [49]. Inna analiza procesów ekonomicznych, przeprowadzona w Stanach Zjednoczonych, również ujawniła, że leczenie laserem jest tańsze od farmakoterapii [50].

Standardowy schemat leczenia chorych na OAG wymaga zmian, co wykazano w kilku prospektywnych randomizowanych badaniach klinicznych, takich jak Advanced Glaucoma Intervention Study [51], CIGTS [8] oraz GLT [6,7]. W badaniu GLT oceniano przydatność zastosowania ALT na początku leczenia zamiast typowej farmakoterapii. Mimo uzyskania lepszych wyników ALT niż stosowania pojedynczego leku po 2 i 7 latach obserwacji rezultaty tego badania spotkały się z ostrą krytyką i zalecono powściągliwość w wykorzystywaniu ALT w leczeniu pierwotnym. Skuteczność ALT w opanowaniu wartości IOP po 2 i 7 latach wyniosła odpowiednio 44 i 20%. Dla porównania skuteczność monoterapii tymololem w tych samych punktach czasowych wyniosła odpowiednio 30 i 15%. Jednym z zarzutów wysuwanych wobec wyników badania GLT był możliwy zaburzający wpływ tymololu podawanego do jednego oka na drugie oko leczone metodą ALT. Sądzone, że mogło to doprowadzić do stronniczej interpretacji wyników na korzyść ALT. Poza tym skuteczność ALT z czasem malała [52-54]. Zatem u wielu chorych ALT może opóźnić konieczność wprowadzenia farmakoterapii, ale nie eliminuje jej.

Coraz większe obawy budzi uszkadzające działanie ciepła wyzwalanego podczas ALT na beleczkowanie, co niszczy drogi odpływu w sąsiedztwie każdego termicznego ogniska ALT powodującego koagulację tkanki. W przyszłości może się to przyczynić do postępu choroby i pogorszenia odpowiedzi na leczenie zachowawcze. Gorsza odpowiedź na powtarzane zabiegi ALT [55-57] i obawa przed bliznowacieniem dróg odpływu wywołanym przez uszkodzenia termiczne doprowadziły do podjęcia badań nad zastosowaniem innych długości fal laserowych w trabekuloplastyce, w tym lasera Nd:YAG o zdwojonej częstotliwości (SLT). W porównaniu z ALT w ludzkich tkankach badanych metodą skaningowej

mikroskopii elektronowej po zastosowaniu SLT nie stwierdza się dostrzegalnych skutków termicznych [12]. Zastugerowano, że – w przeciwieństwie do wielu metod leczenia, które nie korygują zjawisk patofizjologicznych leżących u podłoża OAG – SLT powoduje odmłodzenie beleczkowania i poprawia odpływ [58]. Wydaje się, że mechanizm tego zjawiska jest następstwem złożonej kaskady zdarzeń komórkowych i biochemicznych [59-62].

Odmienne niż w badaniu GLT, w omawianym badaniu do poszczególnych grup leczenia przydzielano losowo chorych, a nie gałki oczne. Eliminowało to możliwe obawy o wpływ działania leków przeciwjaskrowych na drugie oko. Autorzy omawianego badania stwierdzili równie skuteczne obniżenie wartości IOP w obu grupach, które podczas ostatniej wizyty kontrolnej zmniejszyło się w grupie SLT o 26,4%, a w grupie farmakoterapii o 27,8%. Badanie SLT/Med zaprojektowano w celu zmierzenia po roku obniżającego wartość IOP wpływu każdej z metod leczenia, nie oceniano natomiast odległej skuteczności zabiegu SLT stosowanego wyłącznie. Po 9-12 miesiącach obserwacji konieczność podejmowania kolejnych kroków terapeutycznych z powodu nieskuteczności w obniżeniu IOP była w ramieniu farmakoterapii większa niż w ramieniu SLT (24 vs 11%).

Jedną z wyraźnych zalet rozpoczynania leczenia od zabiegu SLT jest jego względne bezpieczeństwo. Dobrze znane są zwyczaje wartości IOP po trabekuloplastyce laserowej, rzadko jednak stwarzają one poważne zagrożenie, zwłaszcza jeśli profilaktycznie podaje się miejscowo leki zawierające agonistę receptora α -adrenergicznego [63,64]. W oczach chorych obciążonych dużym ryzykiem (silnie ubarwiony kąt przesączania – zespół rozproszenia barwnika), w których utrzymywały się znacznie podwyższone wartości IOP po SLT, opisywano konieczność przeprowadzenia pilnego zabiegu filtracyjnego [65]. W omawianym badaniu nie obserwowano takich sytuacji, podobnie jak tworzenia się obwodowych zrostów przednich ani utrzymywania się zapalenia błony naczyniowej.

We wszystkich przeprowadzonych wcześniej badaniach retrospektywnych porównujących SLT z ALT w leczeniu uzupełniającym [20], a także w badaniach prospektywnych [21-23], obie metody okazały się równie skuteczne. Nieco później w trzech badaniach prospektywnych oceniano przydatność SLT na początku leczenia [24-26] i uzyskano obniżenie wartości IOP o około 30% w porównaniu z wartością wyjściową sprzed leczenia, a zatem równie skutecznie jak po zastosowaniu prostaglandyn. Melamed i wsp. [24] oraz McIlraith i wsp. [25] w badaniach przeprowadzonych bez randomizacji obserwowali obniżenie wartości IOP po SLT średnio o 8 mm Hg. Nagar i wsp. [27] prospektywnie przydzielali losowo chorych do grupy poddanej SLT

(złożonej z 3 ramion, w których SLT wykonywano na 90, 180 lub 360 stopniach kąta przesączania) albo do grupy otrzymującej monoterapię latanoprostem. Wydaje się, że odpowiedź na leczenie zależy od rozległości SLT, ponieważ zabieg przeprowadzony na 360 stopniach kąta przesączania powodował największe obniżenie wartości IOP, porównywalne z uzyskiwanym po monoterapii latanoprostem (po roku leczenia obniżyła się ona średnio odpowiednio o 8,2 i 8,1 mm Hg). Wyniki badania SLT/Med potwierdzają rezultaty wcześniejszych badań, świadczące o skuteczności SLT w obniżaniu wartości IOP podobnej do skuteczności prostaglandyn. Autorzy tego badania są jednak świadomi skromnej liczebności ocenianych chorych, która sprawia, że jego moc statystyczna w wykazaniu różnicy w wynikach leczenia zastosowanymi metodami jest niewielka. Niskie wyjściowe wartości IOP w obu grupach badania w porównaniu z wartościami odnotowanymi we wcześniejszych badaniach nad skutecznością rozpoczynania leczenia od SLT mogły się przyczynić do łagodniejszego obniżenia wartości IOP.

W omawianym badaniu obniżenie wartości IOP po roku od zastosowania SLT lub farmakoterapii było podobne. Natomiast chorzy z grupy farmakoterapii wymagali wdrożenia większej liczby kroków terapeutycznych i podania dodatkowych leków przeciwjaskrowych w celu utrzymania docelowych wartości IOP. Wyniki badania SLT/Med potwierdzają możliwość rozpoczęcia leczenia niektórych chorych na OAG lub nadciśnienie oczne obciążonych dużym ryzykiem od SLT. Wynika to ze skuteczności zabiegu w obniżaniu IOP, jego bezpieczeństwa i braku działań niepożądanych. Wykorzystywanie SLT może zmniejszyć obawy o nieprzestrzeganie przez chorych zasad przyjmowania leków, wystąpienie działań niepożądanych oraz koszty farmakoterapii. Po uzyskaniu informacji pozwalających na podjęcie decyzji część chorych na OAG, którym zaproponowano rozpoczęcie leczenia od SLT zamiast farmakoterapii, może wybrać SLT.

Oświadczenie

L. Jay Katz, MD, otrzymał fundusze na przeprowadzenie badania oraz wynagrodzenie za wykłady od firmy Lumenis Inc. William Steinmann, MD, otrzymał fundusze na przeprowadzenie badania od Lumenis Inc. Pozostali autorzy nie osiągnęli żadnych korzyści majątkowych w związku z jakimkolwiek produktem wymienionym w niniejszym artykule. Praca wspierana przez grant otrzymany od Lumenis Inc., Santa Clara, CA. George Marcellino był konsultantem i doradcą Lumenis Inc.

Pracę przedstawiono w formie plakatu na kongresie American Academy of Ophthalmology w Nowym Orleansie w stanie Luizjana w 2006 r.

Załącznik

Kierownictwo badania SLT/Med

L. Jay Katz, MD, główny badacz oraz dyrektor centrum koordynującego badanie SLT/Med, Wills Eye Institute, Glaucoma Service, Jefferson Medical College, Filadelfia, PA.

William C. Steinmann, MD, MSc, główny badacz i dyrektor centrum gromadzenia danych i analizy badania SLT/Med, Department of Internal Medicine, University of Missouri, Columbia, MO.

Joel S. Schuman, MD, zastępca głównego badacza.
George Marcellino, PhD, konsultant.

Ośrodki uczestniczące w badaniu

Centrum koordynujące: Glaucoma Research Center, Wills Eye Institute, Filadelfia, PA.

Centrum gromadzenia danych i analizy: Tulane Center for Clinical Effectiveness and Prevention, Departments of Biostatistics and Health System Management, Tulane Health Sciences Center, Uniwersytet Tulane, Nowy Orlean, LA.

Grupa badawcza SLT/Med, badający/ośrodki

1. L. Jay Katz, MD, Wills Eye Institute, Filadelfia, PA
2. Joel S. Schuman, MD, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburg, PA
3. Eve Higginbotham, MD, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD
4. Cynthia Mattox, MD, New England Eye Center, Boston, MA
5. Donald Budenz, MD, Bascom Palmer Institute of Palm Beach, FL
6. Jorge Alvaro, MD, University of California San Francisco, CA
7. David Greenfield, MD, Bascom Palmer Institute, Palm Beach, FL
8. Brian Francis, MD, Doheny Eye Institute, Los Angeles, CA
9. Jeffrey Liebmann, MD, New York Eye and Ear Infirmary, New York, NY
10. Henry Jampel, MD, Wilmer Eye Institute, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD
11. Louis Cantor, MD, Indiana University – Purdue University, Indianapolis, IN
12. Mark Latina, MD, Reading Health Center, Reading, MA
13. Theodore Krupin, MD, University Eye Specialist, Chicago, IL
14. Michael Stiles, MD, Stiles Glaucoma Consultants, Kansas City, MO

15. Karim Damji, MD, University of Ottawa Eye Institute, Ottawa, Kanada
16. Robert Noecker, MD, University of Arizona, Tucson, AZ
17. Iqbal Ahmed, MD, Osler Eyecare and Credit Valley Eyecare, Ontario, Kanada
18. Monte Dirks, MD, Private Practice, Rapid City, SD

Copyright © 2012 by Lippincott Williams & Wilkins. Reprinted from J Glaucoma 2012;21:460-468. L. Jay Katz, William C. Steinmann, Azad Kabir, Jeanne Molineaux, Sheryl S. Wizov, George Marcellino the SLT/Med Study Group Selective Laser Trabeculoplasty Versus Medical Therapy as Initial Treatment of Glaucoma: A Prospective, Randomized Trial with permission of Lippincott Williams & Wilkins.

Piśmiennictwo

1. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, et al; Eye Diseases Prevalence Research Group. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:477-485.
2. Hattenhauer MG, Johnson DH, Ing HH, et al. The probability of blindness from open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 1998;105:2099-2104.
3. Kass MA, Gordon M, Morley RE Jr, et al. Compliance with topical timolol treatment. *Am J Ophthalmol.* 1987;15:188-193.
4. Schwartz GF, Reardon G, Mozaffari E. Persistency with latanoprost or timolol in primary open-angle glaucoma suspects. *Am J Ophthalmol.* 2004;137 (1 suppl):S13-S16.
5. Rein DB, Zhang P, Wirth KE, et al. The economic burden of major adult visual disorders in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:1754-1760.
6. The Glaucoma Laser Trial (GLT) 2. Results of Argon Laser Trabeculoplasty versus topical medicines. The Glaucoma Laser Trial Research Group. *Ophthalmology.* 1990;97:1403-1413.
7. The Glaucoma Laser Trial (GLT) and Glaucoma Laser Trial follow-up study: Glaucoma Laser Trial Research Group. *Am J Ophthalmol.* 1995;120:718-731.
8. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al; CIGTS Study Group. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment to medications or surgery. *Ophthalmology.* 2001;108:1943-1953.
9. Wise JB, Witter SL. Argon laser therapy for open angle glaucoma: a pilot study. *Arch Ophthalmol.* 1979;97:319-322.
10. Wise JB. Long-term control of adult open angle glaucoma by argon laser treatment. *Ophthalmology.* 1981;88:197-202.
11. Latina MA, Park C. Selective targeting of trabecular meshwork cells: *in vitro* studies of pulsed and CW laser interactions. *Exp Eye Res.* 1995;60:359-371.
12. Kramer TR, Noecker RJ. Comparison of the morphologic changes after selective laser trabeculoplasty and argon laser trabeculoplasty in human eye banks. *Ophthalmology.* 2001;108:773-779.
13. Latina MA, Sibayan SA, Shiin DH, et al. Q-switched 532 nm Nd YAG laser trabeculoplasty (selective trabeculoplasty). A multicenter, pilot, clinical study. *Ophthalmology.* 1998;105:2082-2090.
14. Kajiya S, Hayakawa K, Sawaguchi S. Clinical results of selective laser trabeculoplasty. *Jpn J Ophthalmol.* 2000;44:574-575.
15. Gracner T. Intraocular pressure response to selective laser trabeculoplasty in the treatment of primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica.* 2001;215:267-270.
16. Gracner T. Intraocular pressure response of capsular glaucoma and primary open-angle glaucoma to selective Nd:YAG laser trabeculoplasty: a prospective, comparative clinical trial. *Eur J Ophthalmol.* 2002;12:287-292.
17. Cvenkel B. One-year follow-up of selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma. *Ophthalmologica.* 2004;218:20-25.
18. Lai JS, Chua JK, Tham CC, et al. Five-year follow up of selective laser trabeculoplasty in Chinese eyes. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2004;32:368-372.

- 19 Francis BA, Ianchulev T, Schofield JK, et al. Selective laser trabeculoplasty as a replacement for medical therapy in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:524–525.
- 20 Juzych MS, Chopra V, Baniit MR, et al. Comparison of long-term outcomes of selective laser trabeculoplasty *versus* argon laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2004;111:1853–1859.
- 21 Damji KF, Shah KC, Rock WJ, et al. Selective laser trabeculoplasty *v* argon laser trabeculoplasty: a prospective randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 1999;83:718.
- 22 Damji KF, Bovell AM, Hodge WG, et al. Selective laser trabeculoplasty *versus* argon laser trabeculoplasty: results from a 1-year randomized clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:1490–1494.
- 23 Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Castillo A, et al. Selective *versus* argon laser trabeculoplasty: hypotensive efficacy, anterior chamber inflammation, and postoperative pain. *Eye.* 2004;18:498–502.
- 24 Melamed S, Ben-Simon GJ, Levkovitch-Verbin H. SLT as primary treatment for open-angle glaucoma: a prospective, nonrandomized pilot study. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:957–960.
- 25 McIlraith L, Strasfeld M, Cloev G, et al. SLT as initial and adjunctive therapy for open angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2006;15:124–130.
- 26 Van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, et al. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Ophthalmol.* 2005;112:1177–1185.
- 27 Nagar M, Ogunyomade A, O'brart DP, et al. A randomised, prospective study comparing selective laser trabeculoplasty with latanoprost for the control of intraocular pressure in ocular hypertension and open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:1413–1417.
- 28 Migdal C, Hitchings R. Control of chronic simple glaucoma with primary medical, surgical, and laser treatment. *Trans Ophthalmol Soc UK.* 1986;105:653–656.
- 29 Janz NK, Wren PA, Litcher PR, et al. Quality of life in newly diagnosed glaucoma patients: the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology.* 2001;108:887–897; discussion 898.
- 30 Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. *Ophthalmic Surg.* 1995;26:234–236.
- 31 Olthoff CM, Schouten JS, van de Borne BW, et al. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension an evidence-based review. *Ophthalmology.* 2005;112:953–961.
- 32 Stewart WC, Konstas AG, Pfeiffer N. Patient and ophthalmologist attitudes concerning compliance and dosing in glaucoma treatment. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2004;20:461–469.
- 33 Nordstrom BL, Friedman DS, Mozaffari E, et al. Persistence and adherence with topical glaucoma therapy. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:598–606.
- 34 Robin AL, Covert D. Does adjunctive glaucoma therapy affect adherence to the initial primary therapy? *Ophthalmology.* 2005;112:863–868.
- 35 Osborne SA, Montgomery DM, Morris D, et al. Alphagan allergy may increase the propensity for multiple eye-drop allergy. *Eye.* 2005;19:129–137.
- 36 Nelson WL, Fraunfelder FT, Sills JM, et al. Adverse respiratory and cardiovascular events attributed to timolol ophthalmic solution, 1978–1985. *Am J Ophthalmol.* 1986;102:606–611.
- 37 Brandt JD, Wittmann JR, Katz LJ, et al. Conjunctival impression cytology in patients with glaucoma using long-term topical medications. *Am J Ophthalmol.* 1991;112:297–301.
- 38 Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea.* 2004;23:490–496.
- 39 Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, et al. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. *Arch Ophthalmol.* 1994;112:1437–1445.
- 40 Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, et al. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol.* 1994;112:1446–1454.
- 41 Bergea B, Bodin L, Svedbergh B. Impact of IOP regulation on visual fields in open angle glaucoma. *Ophthalmology.* 1999;106:997–1005.
- 42 Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, et al. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma.* 2000;9:134–142.
- 43 Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, et al. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology.* 2004;111:1627–1635.
- 44 Liu JH, Kripke DF, Weinreb RN. Comparison of the nocturnal effects of once-daily timolol and latanoprost on intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:389–395.
- 45 Walters TR. 24-Hour IOP control with once-daily bimatoprost, timolol gel-forming solution, or latanoprost: a 1-month, randomized, comparative clinical trial. *Surv Ophthalmol.* 2004;49(suppl 1):S26–S35.
- 46 Sherwood MB, Craven ER, Chou C, et al. Twice-daily 0.2% brimonidine-0.5% timolol fixed-combination therapy *versus* monotherapy with timolol or brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension: a 12-month randomized trial. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:1230–1238.
- 47 Greenidge KC, Spaeth GL, Fiol-Silva Z. Effect of argon laser trabeculoplasty on the glaucomatous diurnal curve. *Ophthalmology.* 1983;90:800–804.
- 48 Elsas T, Junk H, Johnsen H. Diurnal intraocular pressure after successful primary laser trabeculoplasty. *Am J Ophthalmol.* 1991;112:67–69.
- 49 Lee R, Hutnik CM. Projected cost comparison of selective laser trabeculoplasty *versus* glaucoma medication in the Ontario Health Insurance Plan. *Can J Ophthalmol.* 2006;41:449–456.
- 50 Cantor LB, Katz LJ, Cheng JW, et al. Economic evaluation of medication, laser trabeculoplasty and filtering surgeries in treating patients with glaucoma in the US. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:2905–2918.
- 51 AGIS Investigators. The advanced glaucoma intervention study (AGIS): 4. Comparison of treatment outcomes within race—7 year results. *Ophthalmology.* 1998;105:1146–1164.
- 52 Shingleton BJ, Richter CU, Dharma SK, et al. Long-term efficacy of argon laser trabeculoplasty: A 10-year follow-up study. *Ophthalmology.* 1993;100:1324–1329.
- 53 Lotti R, Traverso CE, Murialdo U, et al. Argon laser trabeculoplasty: long-term results. *Ophthalmic Surg.* 1995;26:127–129.
- 54 Spaeth GL, Baez KA. Argon laser trabeculoplasty controls one third of cases of progressive, uncontrolled, open angle glaucoma for 5 years. *Arch Ophthalmol.* 1992;110:491–494.
- 55 Richter CU, Shingleton BJ, Bellows AR, et al. Retreatment with argon laser trabeculoplasty. *Ophthalmology.* 1987;94:1085–1089.
- 56 Feldman RM, Katz LJ, Spaeth GL, et al. Long-term efficacy of repeat argon laser trabeculoplasty. *Ophthalmology.* 1991;98:1061–1065.
- 57 Grayson DK, Camras CB, Podos SM, et al. Long-term reduction of intraocular pressure after repeat argon laser trabeculoplasty. *Am J Ophthalmol.* 1988;106:312–321.
- 58 Latina MA, Gulati V. Selective laser trabeculoplasty: stimulating the meshwork to mend its ways. *Int Ophthalmol Clin.* 2004;44:93–103.
- 59 Bylsma SS, Samples JR, Acott TS, et al. Trabecular cell division after argon laser trabeculoplasty. *Arch Ophthalmol.* 1988;106:544–547.
- 60 Acott TS, Samples JR, Bradley JM, et al. Trabecular repopulation by anterior trabecular meshwork cells after laser trabeculoplasty. *Am J Ophthalmol.* 1989;107:1–6.
- 61 Dueker DK, Norberg M, Johnson DH, et al. Stimulation of cell division by argon and Nd:YAG laser trabeculoplasty in cynomolgus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990;31:115–124.
- 62 Alvarado JA, Alvarado RG, Yeh RF, et al. A new insight into the cellular regulation of aqueous outflow: how trabecular meshwork endothelial cells drive a mechanism that regulates the permeability of Schlemm's canal endothelial cells. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:1500–1505.
- 63 Chen TC, Ang RT, Grosskreutz CL, et al. Brimonidine 0.2% *versus* apraclonidine 0.5% for prevention of intraocular pressure elevations after anterior segment laser surgery. *Ophthalmology.* 2001;108:1033–1038.
- 64 Barnes SD, Campagna JA, Dirks MS, et al. Control of intraocular pressure elevations after argon laser trabeculoplasty: comparison of brimonidine 0.2% to apraclonidine 1.0%. *Ophthalmology.* 1999;106:2033–2037.
- 65 Harasymowycz PJ, Papamtheakis DG, Latina M, et al. Selective laser trabeculoplasty (SLT) complicated by intraocular pressure elevation in eyes with heavily pigmented trabecular meshworks. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:1110–1113.

KOMENTARZ



**Prof. dr hab. n. med.
Marta Misiuk-Hojło**
Katedra i Klinika Okulistyki,
Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu

GORĄCO ZACHĘCAM PAŃSTWA DO ZAPOZNANIA się z artykułem przedstawiającym w niezwykle przejrzysty sposób wyniki badania SLT/Med, porównującego skuteczność selektywnej trabekuloplastyki laserowej (SLT) ze skutecznością monoterapii prostaglandyną jako początkowego leczenia jaskry pierwotnej otwartego kąta (JPOK) i nadciśnienia ocznego (NO). To prospektywne wieloośrodkowe randomizowane badanie z grupą kontrolną jest typowym przykładem medycyny opartej na dowodach, a uzyskane wyniki są omawiane w odniesieniu do rezultatów innych dużych badań randomizowanych, co przemawia za jego dużą wartością kliniczną.

Autorzy podjęli polemikę z utartym schematem leczenia JPOK i NO przebiegającym od leczenia farmakologicznego przez laseroterapię aż do zabiegów filtracyjnych. Zakładając, że SLT jest równie skuteczną jak monoterapia prostaglandyną, dlaczego nie zastosować jej jako leczenia początkowego? Wyniki badania potwierdziły hipotezę autorów, a teraz my, praktykujący lekarze, stajemy przed wyborem, od czego rozpocząć leczenie naszych chorych.

Dobrze znana jest skala problemów związanych z farmakologicznym leczeniem chorych na jaskrę. Autorzy wielu badań podkreślają bardzo powszechny problem nieprzestrzegania zaleceń lekarskich (non-compliance) oraz działań niepożądanych leków, w tym zwiększenie ryzyka niepowodzenia ewentualnych zabiegów filtracyjnych wskutek zmian zachodzących w tkankach powierzchni oka. Zastosowanie SLT jako leczenia początkowego pozwala choć przez pewien czas uniknąć tych problemów. Zgodnie z wynikami innych badań SLT pozwala także na większą stabilizację ciśnienia wewnątrzgałkowego w ciągu doby. Badania ekonomiczne wskazują, że SLT wydaje się mieć uprzywilejowaną pozycję również po przeanalizowaniu kosztów leczenia.

SLT ma większy profil bezpieczeństwa od stosowanej znacznie wcześniej trabekuloplastyki argono-

wej (ALT). Mechanizm działania lasera Q-switched Nd:YAG o długości fali 532 nm w obrębie kąta przecięcia polega na wywołaniu zjawiska tzw. selektywnej fototermolizy. Docelowo energia lasera skierowana jest na ziarnistość melaniny w komórkach beleczkowania, a ułatwienie odpływu jest rezultatem procesów biochemicznych zachodzących na poziomie komórkowym. Nie mamy tutaj do czynienia z procesem niszczącym beleczkowanie wskutek ciepła, jak ma to miejsce w przypadku ALT. Skuteczność SLT wydaje się mniej zależeć od stopnia pigmentacji beleczkowania w porównaniu z ALT. Bezpieczeństwo proponowanego zabiegu laserowego potwierdzają także wyniki omawianego badania, w którym nie zaobserwowano utrzymywania się po zabiegu podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego, stanów zapalnych błony naczyniowej ani utworzenia obwodowych zrostów przednich. Warto jednak pamiętać o przedzabiegowej profilaktyce z zastosowaniem miejscowego α -agonisty oraz o pojawiających się w piśmiennictwie doniesieniach o występowaniu utrwalonego wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego po zabiegu w oczach z silnie wybarwionym kątem, szczególnie w zespole rozproszonego barwnika, gdy konieczne jest nawet przeprowadzenie zabiegu filtrującego. Coraz więcej wiemy także o skuteczności zastosowanej laseroterapii w zależności od jej rozległości – 180 vs 360 stopni. Wykonanie aplikacji w obrębie całego obwodu najbardziej obniża ciśnienie (o około 30%). Z praktyki klinicznej wiadomo też, że zastosowanie takiej formy terapii zaleca się zwłaszcza w grupie chorych młodych i aktywnych zawodowo oraz u ciężarnych. Nadal jednak brakuje danych mówiących o skuteczności SLT po dłuższym okresie obserwacji, nie określono też czynników pozwalających przewidzieć wynik zabiegu u konkretnego chorego. Zagadnienia te wymagają dalszych badań, na których wyniki czekam z niecierpliwością.

Czytając ten artykuł zastanawiałam się także, jak oceniliby początkowe leczenie jaskry zwolennicy chirurgicznych zabiegów nieperforujących, które stają się coraz bardziej rozpowszechnione i coraz częściej proponowane chorym jako zabiegi względnie bezpieczne, towarzyszące choćby usunięciu zaćmy. Myślę, że utarty schemat leczenia JPOK i NO już od pewnego czasu wystawiany jest na próbę, proponowane są nowe alternatywne terapie, a wszystko to dla dobra naszych chorych.