

# Ilościowa ocena wpływu obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego na występowanie jaskry

ANDREA PEETERS,<sup>1</sup> CARROLL A.B. WEBERS,<sup>1</sup> MARTIN H. PRINS,<sup>2</sup> MAURICE P. ZEEGERS,<sup>3,4</sup> FRED HENDRIKSE,<sup>1</sup> JAN S.A.G. SCHOUTEN<sup>1</sup>

## Streszczenie

### Cel pracy

Ocena wpływu obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego (intraocular pressure, IOP) na: 1) częstość występowania jaskry pierwotnej otwartego kąta (primary open-angle glaucoma, POAG) u chorych z nadciśnieniem ocznym (ocular hypertension, OH) oraz 2) progresję jaskry.

### Metody

Przeprowadzono metaanalizę randomizowanych badań z grupą kontrolną. W piśmiennictwie odnaleziono randomizowane badania, w których porównywano wpływ obniżenia IOP z wpływem placebo lub niezastosowania leczenia, ocenianymi wynikami były utrata pola widzenia lub zmiana tarczy nerwu wzrokowego, a obserwacja trwała ponad pół roku. Łączne ryzyko względne (relative risk, RR) obliczano za pomocą modelu efektów losowych. Zmniejszenie ryzyka konwersji do jaskry w przeliczeniu na milimetry Hg obniżenia IOP oceniano ilościowo w modelu metaregresji.

### Wyniki

Autorzy wyłonili dziewięć badań OH i jedno badanie POAG. Metaanaliza badań OH ocenia łączne RR na 0,61 (95% przedział ufności [PU] 0,45-0,83). Na podstawie modelu metaregresji wykazano zmniejszenie RR konwersji do jaskry o 14% wraz z obniżaniem się nadmiernego IOP o każdy milimetr Hg ( $p=0,045$ ). Nie przeprowadzono metaanalizy badań POAG, ponieważ odnaleziono tylko jedno takie badanie.

### Podsumowanie

Uzyskano wystarczające dowody świadczące, że leczenie OH zmniejsza ryzyko konwersji do jaskry. Ryzyko to zmniejsza się w miarę obniżania wartości IOP.

### Słowa kluczowe

leki, jaskra, metaanaliza, nadciśnienie oczne, przegląd

## Wprowadzenie

Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe (IOP) jest ważnym czynnikiem ryzyka konwersji do jaskry u chorych z nadciśnieniem ocznym (OH), a także czynnikiem rokowniczym u chorych na jaskrę pierwotną otwartego kąta (POAG) [1]. W celu obniżenia IOP wykorzystuje się leki, zabiegi laserowe oraz operacyjne. Ostatecznym celem

leczenia jest zapobieganie lub opóźnienie uszkodzenia nerwu wzrokowego, a przez to niedopuszczenie do ograniczenia czynności oka i ślepoty.

Poprzednie badania wykazały, że obniżenie IOP u chorych na jaskrę skutecznie zapobiega znacznej utracie wzroku, a przydatność leczenia jaskry nie jest kwestionowana [2-6]. W badaniach tych porównywano różne metody leczenia obniżającego ciśnienie. Porównanie wyników zastosowania

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Maastricht University Hospital, Holandia

<sup>2</sup>Department of Epidemiology, Maastricht University, Holandia

<sup>3</sup>Unit of Genetic Epidemiology, Department of Public Health and Epidemiology, University of Birmingham, Wielka Brytania

<sup>4</sup>Department of General Practice, Catholic University of Leuven, Belgia

Adres do korespondencji:  
Jan S.A.G. Schouten,  
Department of Ophthalmology,  
Maastricht University Hospital,  
Postbus 5800,  
6202 AZ Maastricht,  
The Netherlands;  
e-mail:  
j.schouten@mumc.nl

*Acta Ophthalmol* 2010;  
88: 5-11

leczenia z wynikami niezastosowania go budzi szczególne zainteresowanie u chorych z OH i wczesną jaskrą. Podatność nerwu wzrokowego na uszkodzenia powstałe w następstwie IOP jest zmienna osobniczo, a u wielu chorych podejmowanie leczenia nie jest niezbędne [1]. Poza uwarunkowaniami klinicznymi leczenie chorych z OH jest ważne z punktu widzenia efektywności kosztowej, bowiem koszty leków stanowią znaczny odsetek całkowitych kosztów leczenia chorych na OH i jaskrę [7].

Skuteczność wczesnego wykrywania i leczenia w celu uchronienia chorych przed wystąpieniem zaawansowanej jaskry z ciężką utratą wzroku lub ślepotą jest ściśle związana ze skutecznością leczenia OH i wczesnej POAG. Dużą rolę odgrywa wartość IOP osiągnięta dzięki leczeniu. Obecnie okulista leczący chorego na jaskrę stara się zawsze

tak obniżyć IOP, by zapobiec uszkodzeniu nerwu wzrokowego. Oszacowaną górną granicę IOP uznano za ciśnienie docelowe. U chorych z OH ciśnienie docelowe może być postrzegane jako wartość progowa, po osiągnięciu której zaleca się rozpoczęcie leczenia [1]. Dlatego powinno się ocenić, na ile znaczne obniżenie IOP u chorych z OH wpływa na zmniejszenie ryzyka konwersji do jaskry.

Autorzy przeanalizowali systematycznie dostępne obecnie dowody naukowe potwierdzające korzyści wynikające z leczenia OH. Ilościową ocenę wpływu obniżenia IOP u chorych z OH na wystąpienie jaskry przeprowadzono, łącząc dane pochodzące z kilku porównywalnych randomizowanych badań z grupą kontrolną (randomized controlled trial, RCT) w metaanalizie. Włączono do niej 9 badań poświęconych OH, w tym dwa największe z przeprowa-

**Tabela 1. Pozycje uwzględnione podczas oceny jakości, ich źródło oraz liczba doniesień z dodatnią wartością punkcji w skali jakości przypadającą na pozycję, wyłonionych w przeglądzie systematycznym**

Kod pozycji	Źródło	Pozycja w ocenie jakości	Liczba doniesień, w których odpowiedź brzmi tak*
A	Lista Delphi	Czy wynik doboru losowego zaślepiono?	5
B	Lista Delphi	Czy określono kryteria warunków udziału w badaniu?	9
C	Lista Delphi	Czy dane chorego były zaślepione?	4
D	Lista Delphi	Czy dane dostarczone lekarzowi były zaślepione?	4
E	Lista Delphi	Czy dane dostarczone oceniającemu wyniki były zaślepione?	8
F	Lista Delphi	Czy grupy badane były wyjściowo podobne pod względem najważniejszych czynników rokowniczych?	8
G	Cochrane Collaboration	Czy występowała wybiórcza utrata badanych z obserwacji?	3
H	Lista Delphi	Czy w ocenie uwzględniono analizę intention-to-treat?	10
I	Cochrane Collaboration	Czy inne interwencje były porównywalne?	4
J	Rozważania dla listy Delphi	Czy wydaje się mało prawdopodobne, że różnice między grupami można tłumaczyć przestrzeganiem zasad badania?	0
K	Lista Delphi	Czy oszacowania i pomiary zmienności punktów końcowych przedstawiono dla pierwszorzędowych punktów końcowych?	9
L	Dodane przez autorów	Czy okresy obserwacji były porównywalne?	9
M	Dodane przez autorów	Czy podano dokładny opis interwencji?	10
N	Dodane przez autorów	Czy właściwie opisano ocenę punktów końcowych?	8
O	Dodane przez autorów	Czy zgłoszono działania niepożądane?	7
P	Rozważania dla listy Delphi	Czy podano obliczenie mocy statystycznej po przydzieleniu uczestników do grup badania?	6

\* Odpowiedzi uzupełniające to nie wiadomo lub nie.

dzonych dotąd – Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) [8] i European Glaucoma Prevention Study (EGPS) [9]. Oparta na wynikach tych badań metaanaliza regresji określa wielkość redukcji ryzyka konwersji OH do jaskry przypadającą na każdy milimetr Hg obniżenia IOP dzięki leczeniu.

## **Materiały i metody**

### **Strategia wyszukiwania**

Artykuły opisujące RCT poświęcone leczeniu chorych z OH lub POAG wyłoniono dzięki systematycznemu przeszukaniu baz danych Medline, Embase i Cochrane Register of Controlled Trials. Podczas wyszukiwania w bazie Medline wykorzystano zmodyfikowaną wersję opublikowanej strategii poszukiwania Dickersina (zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook) [10]. Podczas wyszukiwania w bazie Embase zastosowano strategię van Tuldera i wsp. [11].

Słowa kluczowymi użytymi w związku z chorobą były jaskra i nadciśnienie oczne. Słowa kluczowymi użytymi w związku z wynikami badania były natomiast: pole widzenia, dB, Humphrey, Friedman i perymetr. Wykorzystano też tezaurs baz danych i opcję explode. Bazy danych przeszukiwano oryginalnie do lutego 2004 r., ale wyszukiwanie uaktualniono w listopadzie 2007 r. Następnie konsultowano listę piśmiennictwa dołączonego do wybranych doniesień i dwóch metaanaliz [12,13] do czasu opublikowania kolejnych badań. Sprawdzone związki wyników wyszukiwania z wcześniejszymi metaanalizami przeprowadzonymi przez autorów [14].

### **Kryteria włączenia**

Dwaj autorzy (J.S. i A.P.) niezależnie wybrali doniesienia, które można było włączyć do metaanalizy. O spełnieniu pierwszych warunków włączenia do metaanalizy decydowano na podstawie tytułu artykułu, jego streszczenia oraz głównego zagadnienia medycznego (medical subject heading, MSH), jakie w nim poruszano. Zakwalifikowane w ten sposób doniesienia wydrukowano lub skopiowano do dalszej oceny. Wszystkie wybrane artykuły musiały spełniać następujące kryteria: 1) opublikowano je w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub holenderskim, 2) dotyczyły OH lub POAG, 3) w dobranych losowo grupach chorych porównywano wpływ działań obniżających IOP z wpływem placebo lub niezastosowania leczenia, 4) ocenianymi punktami końcowymi były utrata pola widzenia lub zmiany tarczy nerwu wzrokowego oraz 5) czas obserwacji przekraczał pół roku.

### **Ocena jakości i uzyskiwanie danych**

Metodologicznie jakość wybranych RCT poświęconych OH oceniano na podstawie kryteriów zalecanych w liście Delphi [15] i przez Cochrane Collaboration, a także kryteriów dołączonych przez autorów (tab. 1). Pozycje użyte w celu oceny jakości wymieniono w tabeli 1. Dwaj autorzy (J.S. i A.P.) niezależnie oceniali jakość. Jeśli ich opinie różniły się, prowadzili dyskusję zakończoną przyjęciem wspólnego stanowiska. Dla każdego z włączonych badań odnotowano kilka pozycji oceniających jakość, przedstawionych w tabeli 1. Opierając się na nich, oceniono jakość każdego z badań. Za spełnienie warunków pojedynczej pozycji artykułowi przyznawano jeden punkt. Maksymalna liczba punktów w skali oceny jakości wyniosła 16. Następnie w standaryzowanym formularzu gromadzono następujące dane: liczbę chorych, rodzaj choroby, interwencje, rodzaj ocenianych punktów końcowych badania, metody oceny tarczy nerwu wzrokowego i pola widzenia, średnie wartości IOP przed i po leczeniu w każdym z ramion badania lub zmiany IOP w porównaniu z wartością wyjściową oraz wystąpienie jaskry.

### **Analiza statystyczna**

Za punkt końcowy przyjęto skumulowaną częstość występowania jaskry. Ryzyko względne dla każdego z badań obliczano, dzieląc częstość wystąpienia jaskry w grupie interwencji przez częstość jej wystąpienia w grupie kontrolnej z 95% przedziałem ufności [PU]. Wartości RR dla poszczególnych badań połączono w metaanalizie i obliczono łączne RR, posługując się modelem efektów losowych [16]. Heterogenność oceniono na wykresie typu forrest plot oraz za pomocą testu Q i statystyki  $I^2$  [17]. W celu określenia stronniczości publikacji przeprowadzono pomiar Eggera [18].

Interpretacja danych pochodzących z jednego z badań wymaga bliższego wyjaśnienia. Podczas EGPS z obserwacji utracono wielu chorych, ponadto wykluczono z niego chorych, którzy osiągnęli punkt bezpieczeństwa (IOP >35 mm Hg). Autorzy założyli, że u chorych utraconych z obserwacji rozwinęła się jaskra z częstością zgodną z odnotowaną w grupie chorych nieleczonych. Ponadto ponieważ podwyższonym wartościom IOP często towarzyszyła konwersja do jaskry, chorych, którzy osiągnęli punkt bezpieczeństwa, uznano za dotkniętych rozwiniętą jaskrą.

Aby określić zmniejszenie ryzyka wystąpienia jaskry dzięki obniżeniu IOP o każdy milimetr Hg w trakcie leczenia wykorzystano analizę metaregresji. W tym celu wprowadzono logarytm RR, ważony przez odwrotność jego wariancji, w zależności od różnicy w końcowej wartości IOP. W każdym z badań zmniejszenie tego ryzyka określono, odejmując

**Tabela 2. Wyjściowa charakterystyka dziewięciu badań poświęconych nadciśnieniu ocznemu włączonych do metaanalizy,**

Badanie	Grupa badania	Interwencja	Liczba chorych	Osiągnięcie punktu końcowego	Skumulowana częstość występowania (%)
Grupa EGPS 2005	Interwencji	Dorzolamid 2% 3 razy na dobę	536	74	13,8
	Kontrolna	Placebo	541	91	16,8
Kamal i wsp. 2003	Interwencji	Betaksolol 2 x na dobę	182	15	8,2
	Kontrolna	Placebo	174	18	10,3
Kass i wsp. 1989	Interwencji	Tymolol 0,25% 2 x na dobę do chorego oka; jeśli IOP $\geq 20$ , tymolol 0,5% 2 x na dobę do chorego oka	62	6	9,7
	Kontrolna	Placebo (do drugiego oka)	62	10	16,1
Kass i wsp. 2002	Interwencji	Leczenie do czasu uzyskania TP $\leq 24$ i zmniejszenia o $>20\%$	817	36	4,4
	Kontrolna	Nieleczeni	819	89	10,9
Heijl i wsp. 2000	Interwencji	Tymolol 0,5% 2 x na dobę	46	5	10,9
	Kontrolna	Placebo	44	8	18,2
Schulzer i wsp. 1991	Interwencji	Tymolol 0,25% lub 0,5%	70	17	24,3
	Kontrolna	Nieleczeni	73	19	26
Epstein i wsp. 1989	Interwencji	Tymolol 0,5% 2 x na dobę	54	6	11,1
	Kontrolna	Nieleczeni	55	10	18,2
Becker i wsp. 1966	Interwencji	Miejscowo 2% epinefryna 2 x na dobę	50	2	4,0
	Kontrolna	Nieleczeni (drugie oko)	50	7	14,0
Shin i wsp. 1976	Interwencji	1 lub 2% chlorowoderek epinefryny 2 x na dobę	19	2	10,5
	Kontrolna	Nieleczeni (drugie oko)	19	11	57,9

OH – nadciśnienie oczne, POAG – jaskra pierwotna otwartego kąta, VF – pole widzenia, disc – tarcza nerwu wzrokowego.

\*Wartość plus odchylenie standardowe, jeśli je podano. †Nieznane, ponieważ podane punkty końcowe oceniono ponownie zgodnie z następującymi zasadami: 1) Chorych bezpieczeństwa, po przekroczeniu którego rozwija się jaskra – wartość  $\geq 0,82$ . W analizie czułości uwzględniono: 2) Chorych utraconych z obserwacji dołączono do chorych, 3) Nie włączono chorych utraconych z obserwacji ani chorych, którzy osiągnęli punkt końcowy – wartość  $\geq 0,77$ . ††Omówiono w tekście.

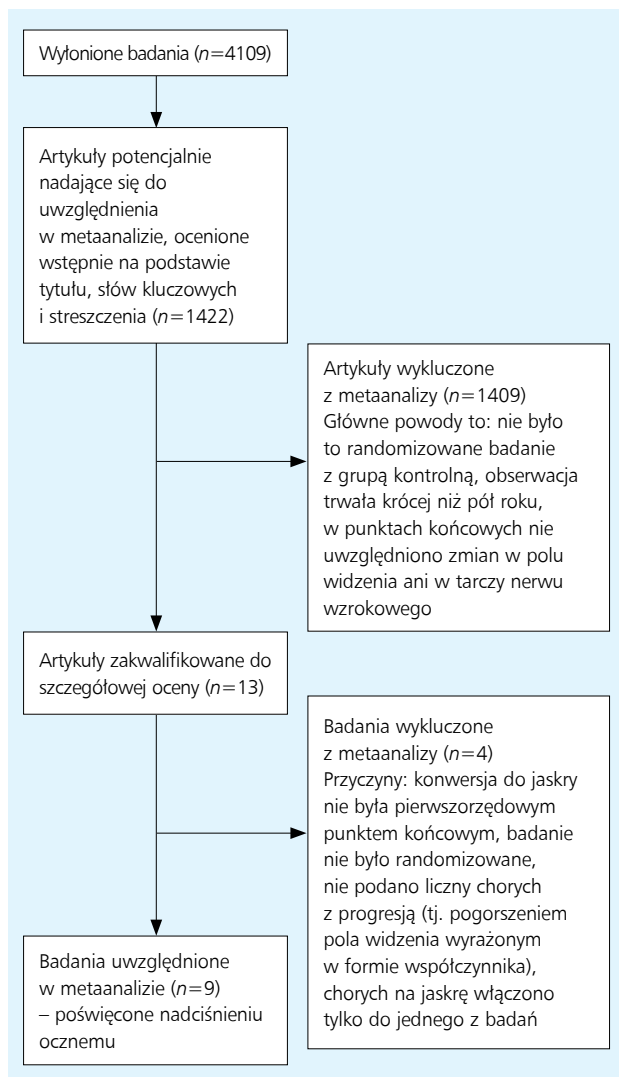
## ocena w skali jakości i ocena punktów końcowych

Na czym opiera się punkt końcowy	Ryzyko względne (95% PU)	Okres obserwacji (miesiące)	Zmiany IOP (mm Hg)*	Punkcja w skali jakości (najwyżej 16)	Nie spełniono kryteriów jakości
26 VF, 20 disc 28 nieznanie† 38 VF, 22 disc 31 nieznanie†	0,82 (0,62-1,09)	Średnio 60 (mediana 55)	23,4±1,53-19,3 zmniejszenie o 4,1 23,5±1,68-20,4 zmniejszenie o 3,1	14	g,j
15 VF  18 VF	0,80 (0,41-1,53)	Zakres 24-72 (mediana 60)	26,3±2,3-21,6±2,9 (p < 0,01) zmniejszenie o 4,7 25,6±2,2-23,7±2,9 (p < 0,0001) zmniejszenie o 1,9	14	i,j
2 VF, 2 disc 2 VF+disc  2 VF, 0 disc 8 VF+disc	0,60 (0,23-1,55)	>60	26,4±4,4-21,6±3,7 (p < 0,0001) zmniejszenie o 4,8  26,6±4,5-23,8±4,0 (p < 0,0001) zmniejszenie o 2,8	14	a,j
15 VF, 18 disc 3 VF+disc 29 VF, 51 disc 9 VF+disc	0,41 (0,28-0,59)	Średnio 60 (mediana 76,5)	24,9±2,6-19,3±2,2 zmniejszenie o 5,6  24,9±2,7-23,9±2,9 zmniejszenie o 1	12	c,d,i,j
5 VF  8 VF	0,60 (0,21-1,69)	Średnio 60	27,1-20,4 zmniejszenie o 6,7 26,2-25,2 zmniejszenie o 1,0	11	a,i,j,o,p
15 VF 2 disc 13 VF 6 disc	0,93 (0,53-1,64)	Średnio 72	26,3±3,49-21,8±3,22 zmniejszenie o 4,5 (p < 0,001) 26,1±3,18-26,3±4,34 zmniejszenie o -0,19 (p < 0,001)	9	a,c,d,g,i,j,o
4 VF 2 disc 9 VF 1 disc	0,61 (0,24-1,56)	Średnio 56  Średnio 51	24,0±1,3-0,2 zmniejszenie o 3,8 23,9±1,6-23,4 zmniejszenie o 0,5	9	c,d,e,g,j,l,p
2 VF  7 VF	0,29 (0,06-1,31)	48-60	21,7-16,7 zmniejszenie o 4,96 21,0-19,74 zmniejszenie o 1,26	6	a,c,d,e,f,i,j,k,n,p
0 VF 2 disc  11 VF i/lub disc	0,18 (0,05-0,71)	Zakres 12-60 (średnio 37,5±17,2)	Różnica końcowej wartości IOP między grupą kontrolną a grupą interwencyjną wynosząca 6,25††	6	a,b,c,d,f,i,j,n,o,p

utraconych z obserwacji dołączono do chorych, u których rozwinęła się jaskra zgodnie z częstością występowania jaskry w grupie nieleczzonej i chorych, którzy osiągnęli punkt u których rozwinęła się jaskra zgodnie z częstością występowania jaskry w grupie nieleczzonej, chorych, którzy osiągnęli punkt bezpieczeństwa, nie włączono – wartość  $\geq 0,93$ .

od końcowej wartości IOP w grupie kontrolnej końcową wartość IOP w grupie interwencyjnej (w mm Hg).

W analizie wrażliwości oceniano rzetelność wyników uzyskanych dla różnych założeń. Badano też wpływ wykluczenia badań gorszej jakości na wynik metaanalizy. Ogólny wynik obliczono dla badań, których jakość oceniono na co najmniej 10 punktów. Wpływ dołączenia do wyników metaanalizy badania, w którym nie dostrzeżono następstw leczenia, oceniono, dodając badanie hipotetyczne przeprowadzone z udziałem 4000 chorych i cechujące się RR 1. Przeprowadzono dodatkowe metaanalizy dla różnych wartości RR badania EGPS (odpowiednie obliczenia przedstawiono w tabeli 2).



Rycina 1. Schemat wyboru artykułów

## Wyniki

Wyłoniono 4109 artykułów. Po przejrzaniu tytułów i streszczeń pozostały 1422 doniesienia. Wśród nich kryteria włączenia do analizy spełniało 9 badań poświęconych OH i jedno przeprowadzone z udziałem chorych na jaskrę [8,9,19-26] (ryc. 1). Chorzy na jaskrę uczestniczyli tylko w jednym badaniu, co uniemożliwiło przeprowadzenie metaanalizy POAG. Metaanalizie poddano natomiast łączne wyniki badań poświęconych OH. W tabeli 2 przedstawiono wyjściową charakterystykę wybranych badań oraz punktację przyznaną każdemu z nich w skali jakości. Pięciu badaniom OH przyznano ponad 10 punktów (maksymalna liczba punktów wynosiła 16). Były to badania największe i najnowsze. Nic nie wskazywało na znaczne zróżnicowanie między badaniami ( $Q=15,19$  [ $p=0,085$ ],  $I^2=47\%$ ). Nie stwierdzono też cech świadczących o stronniczości publikowanych prac. W metodzie Eagera wartość  $p$  jest miarą stronniczości publikowanych prac na poziomie 0,31. Na rycinie 2 przedstawiono wyniki metaanalizy. Jak widać, we wszystkich badaniach przeprowadzonych z udziałem chorych z OH stwierdzono korzystny wpływ obniżenia IOP na częstość występowania jaskry. Obliczone łączne RR wyniosło 0,61 (95% PU 0,45-0,83). W oszacowaniu wielkości efektu uwzględniono 95% przedziały ufności.

Zgodnie z modelem metaregresji istnieje związek między różnicą w końcowych wartościach IOP w grupie kontrolnej i grupie interwencyjnej a ryzykiem konwersji do jaskry (ryc. 3). Ryzyko względne takiej konwersji zmniejsza się wraz ze wzrostem różnicy w uzyskanym obniżeniu IOP między grupą kontrolną a grupą interwencyjną. Na każdy milimetr Hg różnicy w końcowej wartości IOP RR konwersji do jaskry zmniejsza się o 14%. Wartość  $p$  dla interakcji między końcową IOP a RR wynosi 0,045. Wzór dla relacji między RR a końcową różnicą IOP jest następujący:

$$\log(\text{RR}) = -0,025 - 0,15 \times \text{różnica końcowych wartości IOP}$$

### Analiza wrażliwości

Obliczenia całkowitego wyniku metaanalizy, modeli efektów losowych i stałych nie wykazały wyraźnych różnic. Łączne RR obliczone za pomocą modelu efektów losowych wyniosło 0,61 (95% PU 0,45-0,83), zaś obliczone za pomocą modelu efektów stałych – 0,65 (95% PU 0,54-0,78). Po uwzględnieniu jedynie tych badań, którym przyznano ponad 10 punktów w ocenie skali jakości, łączne RR wyniosło 0,63 (95% PU 0,43-0,90). Dodanie do metaanalizy hipotetycznego badania, na wynik którego leczenie nie wpłynęło,

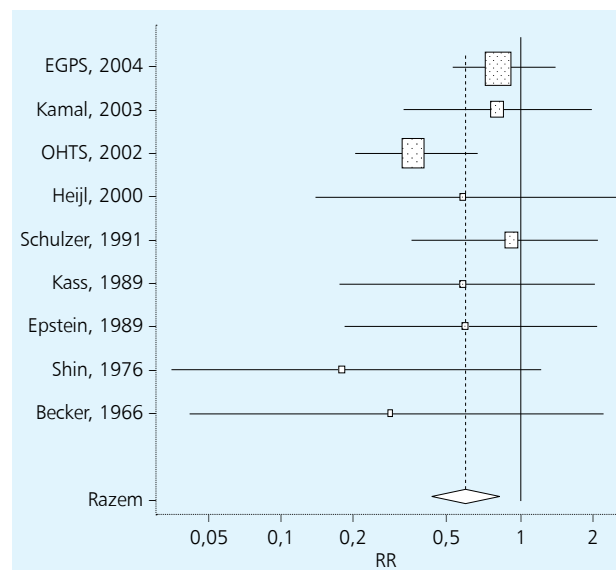
nie zmieniło wcześniejszych wniosków. Gdy dołączono hipotetyczne badanie z udziałem 4000 chorych, w którym RR wyniosło 1, a założona częstość występowania jaskry 10%, łączne RR utrzymało się poniżej 1 i wyniosło 0,80 (95% PU 0,71-0,92). Obliczenie całkowitego wyniku z większą wartością RR pochodzącą z badania EGPS nie wpłynęło na wnioski wynikające z metaanalizy. Uzyskanie wartości 0,93 (tab. 2) przyniosło łączne RR wynoszące 0,62 (95% PU 0,44-0,87), zaś wartości 0,77 (tab. 2) odpowiadała wartość łącznego RR wynosząca 0,60 (95% PU 0,45-0,80).

Pewne zmiany wprowadzone do analiz sprawiły, że ważone wartości RR wyniosły od 0,56 (95% PU 0,40-0,79) do 0,69 (95% PU 0,50-0,95). Zmiany te polegały na: włączeniu lub wykluczeniu badania EGPS, założeniu, że częstość występowania jaskry wśród chorych utraconych z obserwacji była taka, jak wśród nieleczonych chorych z OH, uwzględnieniu punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa takich, jak dla chorych z przypadkowo rozpoznaną jaskrą oraz uwzględnieniu tylko tych chorych, którzy ukończyli badanie. Wartości krzywej nachylenia odzwierciedlającej zmiany RR w odniesieniu do różnicy IOP stwierdzonej w ramionach badania w trakcie obserwacji wahały się w tych analizach od 0,13 do 0,20.

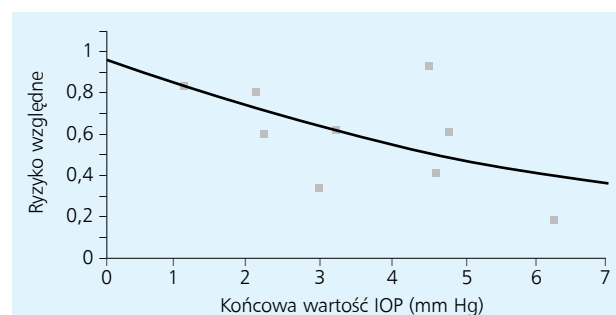
## Omówienie

Przeprowadzona przez autorów analiza wykazała, że obniżenie IOP zmniejsza ryzyko wystąpienia jaskry i zależność ta jest wprost proporcjonalna. We wszystkich badaniach włączonych do metaanalizy stwierdzono korzystny wpływ zastosowania leczenia obniżającego IOP. Obliczone łączne RR wyniosło 0,61 (95% PU 0,45-0,83). Wartości RR obliczono dla skumulowanych częstości występowania jaskry. We wszystkich badaniach okres obserwacji sięgał 5-6 lat. Na podstawie modelu metaregresji wykazano, że RR konwersji do jaskry zmniejsza się o 14% wraz z każdym milimetrem Hg, o jaki obniża się wartość RR dzięki leczeniu.

Ochronny wpływ obniżenia IOP potwierdza wyniki metaanalizy, które opublikowali wcześniej Maier i wsp. [27]. Przeprowadzili oni metaanalizę czasu występowania zdarzeń, a obliczony przez nich iloraz zagrożeń wyniósł 0,56 (95% PU 0,39-0,81). Autorzy ci uwzględnili jednak tylko pięć badań poświęconych OH. Do omawianej w niniejszym artykule metaanalizy dołączono kolejne cztery badania poświęcone OH, w tym drugie co do wielkości badanie EGPS, którego wyniki opublikowano w 2005 r. W trzech pozostałych badaniach w grupie kontrolnej wykorzystano drugie oko [19,20,22]. Maier i wsp. [27] potraktowali takie postępowanie jako kryterium wykluczające. Ponadto w omawianym tu



**Rycina 2. Metaanaliza ryzyka względnego w 9 badaniach poświęconych nadciśnieniu ocznemu. Kwadrat i linia pozioma dla każdego z badań odpowiadają oszacowaniu punktowemu i 95% przedziałowi ufności. Powierzchnia odzwierciedla wagę badania w metaanalizie. Pogrubiała linia pionowa przechodząca przez RR=1 odpowiada nieskuteczności leczenia. Romb oznacza łączne ryzyko względne z 95% przedziałem ufności. Łączne ryzyko względne RR=0,61 (95% PU 0,45-0,83),  $Q=15,19$ ,  $p=0,085$ ,  $I^2=47\%$ ,  $p$  stronniczości publikowanych prac 0,313. EGPS – European Glaucoma Prevention Study, OHTS – Ocular Hypertension Treatment Study.**



**Rycina 3. Metaanaliza regresji ryzyka względnego w 9 badaniach poświęconych nadciśnieniu ocznemu, przeprowadzona w domenie logarytmicznej, w zależności od różnicy w końcowej wartości IOP między grupą kontrolną a grupą interwencji**

badaniu wyniki każdego z 9 badań wykorzystano w analizie metaregresji w celu wykazania zależności między stopniem obniżenia wartości IOP a wpływem na konwersję do jaskry.

W analizie wieloczynnikowej Early Manifest Glaucoma Trial, jedynym wybranym badaniu z udziałem chorych na jaskrę, ryzyko progresji do jaskry zmniejszało się o 10% wraz z obniżeniem wyjściowej wartości IOP o każdy milimetr Hg, co wydaje się zgodne z wynikami metaanalizy przeprowadzonej przez autorów [28]. W tym badaniu wykazano ochronny wpływ natychmiastowego rozpoczęcia leczenia u chorych, u których rozpoznano wczesną postać jaskry (w porównaniu z niepodejmowaniem lub odraczeniem wczesnego leczenia) (iloraz zagrożeń po 6 latach wyniósł 0,50 [95% PU 0,35-0,71]).

Omawiany tu systematyczny przegląd oparto na doniesieniach wyłonionych dzięki przeszukaniu trzech najważniejszych baz danych, tj. Medline, Embase i Cochrane. Wiarygodność poszukiwań potwierdziły wyniki analiz baz danych, które przeprowadzili Maier i wsp. [27], wyodrębnili oni bowiem te same artykuły. W metaanalizie autorzy uwzględnili badania poświęcone OH. Odnaleźli tylko jedno badanie przeprowadzone z udziałem chorych na jaskrę – Early Manifest Glaucoma Trial. Nie szukali opracowań dotyczących jaskry z normalnym ciśnieniem z uwagi na możliwość odmiennej patogenezy i odpowiedzi na leczenie w porównaniu z jaskrą cechującą się podwyższonym ciśnieniem. U części uczestników EMGT jaskra przebiegała z prawidłowym ciśnieniem, analiza podgrup ujawniła jednak ochronny wpływ obniżenia IOP, zwłaszcza u chorych, u których było ono podwyższone [25].

Postępowanie w trakcie badań ograniczało się do podawania leków stosowanych miejscowo. Zgodnie z oczekiwaniami w żadnym z nich nie uwzględniono operacji ani zabiegów laserowych, ponieważ nie są to metody wykorzystywane w pierwszej linii leczenia chorych z OH. Autorzy nie znaleźli żadnego RCT, w którym porównywano stosowanie leczenia z jego niepodejmowaniem u chorych na zaawansowaną jaskrę. Można było się tego spodziewać, ponieważ unikanie leczenia tych chorych byłoby niezgodne z etyką.

Najlepsze wyniki (tj. najniższe wartości RR) osiągnięto w badaniach poświęconych OH przeprowadzonych najwcześniej, którym przypisano najmniej punktów w skali jakości i cechowały się najmniejszą wagą w metaanalizie. W trzech z nich wartość RR była większa niż oszacowana wartość łączna, nadal jednak wynosiła mniej niż 1. Jakość badania, w którym wartość RR była najbardziej zbliżona do 1 [23], oceniono na 9 punktów. Uczestniczyło w nim 143 chorych. Największą wagę w metaanalizie przyznano badaniom OHTS i EGPS. Uczestniczyło w nich odpowiednio 1636 i 1077 chorych. Największym z badań było

OHTS, w którym wykazano znamiennej statystycznie skuteczność obniżenia IOP za pomocą leków podawanych miejscowo w opóźnieniu POAG lub zapobieganiu jej wystąpieniu ( $p < 0,0001$ ). Takiej znamiennej nie osiągnięto w trakcie EGPS, a wyniki tego badania były nieco nieoczekiwane. Różnica w obniżeniu IOP między grupą leczoną a grupą kontrolną wyniosła w trakcie badania zaledwie 1 mm Hg, a w grupie kontrolnej wartość IOP zmniejszyła się znacząco. Quigley podkreślił, że obserwowaną w trakcie badania EGPS nieskuteczność leczenia można tłumaczyć występowaniem trzech zasadniczych różnic w porównaniu z OHTS. Są nimi: 1) leczenie wyłącznie dorzolamidem, niezależnie od obniżenia wartości IOP w porównaniu z grupą placebo, 2) obniżenie IOP do wartości średniej w ciągu pół roku oraz 3) wybiórcza utrata z obserwacji chorych z wyższymi wartościami IOP [29]. Trzeba dodać, że obserwowane w tym badaniu (choć nieznamienne) zmniejszenie ryzyka jest zgodne ze spodziewanym następstwem różnicy w IOP o 1 mm Hg, podobnie jak w modelu metaregresji autorów tego artykułu.

Przegląd poszczególnych badań ujawnia, że najbardziej uderzające wyniki uzyskali Schulzer i wsp. [22]. Różnica w częstości rozwoju jaskry między uczestnikami obu ramion tego badania była niewielka (RR 0,93 [95% PU 0,53-1,64]), chociaż końcowa wartość IOP różniła się aż o 4,5 mm Hg. Można to tłumaczyć udziałem w tym badaniu populacji obciążonej dużym ryzykiem rozwoju jaskry. Wśród nich u 31% obciążeniem był wywiad rodzinny, u 20% wyjściowe ciśnienie wewnątrzgałkowe wynosiło co najmniej 30 mm Hg, a u 29% stosunek zagłębienia do tarczy wynosił początkowo co najmniej 0,5. Udział chorych obciążonych dużym ryzykiem był w grupie interwencyjnej i grupie kontrolnej równomierny. Ponadto średnia wartość IOP osiągnięta w grupie leczonej wyniosła 21,8 mm Hg, a zatem była dość duża w grupie zagrożonej. Jakość tego badania oceniono na 9 punktów. Wyróżnienie dwóch grup badań – w zależności od przyznania mniej niż 10 lub co najmniej 10 punktów w skali jakości – w modelu regresji nie wpłynęło znamiennej na wyniki metaregresji (interakcja  $p=0,770$ ).

Podsumowując, uzyskano wystarczające dowody naukowe na zmniejszenie ryzyka konwersji OH do jaskry u chorych, otrzymujących miejscowe leki obniżające IOP. Pochodzą one z wielu dobrze przeprowadzonych RCT. Ryzyko takiej konwersji zmniejsza się o około 14% przy obniżeniu IOP o każdy milimetr Hg.

© 2009 The Authors. Journal Compilation. © 2009 Acta Ophthalmol. This translation of the article Quantifying the effect of intralocular pressure reduction on the occurrence of glaucoma by Andrea Peeters, Carroll A.B. Webers, Martin H. Prins, Maurice P. Zeegers, Fred Hendroks, Jan S.A.G. Schouten from Acta Ophthalmol. 2010; 88: 5-11 is reproduced with permission of Wiley & Sons, Inc.



## Piśmiennictwo

- 1 American Academy of Ophthalmology Glaucoma Panel. (2005): Preferred practice pattern. Primary open-angle glaucoma. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology (available at <http://one.aaao.org/CE/PracticeGuidelines/PP/asp>).
- 2 Jay JL & Allan D (1989): The benefit of early trabeculectomy *versus* conventional management in primary open angle glaucoma relative to severity of disease. *Eye* 3:528–535.
- 3 The Glaucoma Laser Trial Research Group. (1990): The Glaucoma Laser Trial (GLT). 2. Results of argon laser trabeculoplasty *versus* topical medicines. *Ophthalmology* 97:1403–1413.
- 4 The Glaucoma Laser Trial Research Group. (1991): The Glaucoma Laser Trial (GLT): 4. Contralateral effects of timolol on the intraocular pressure of eyes treated with ALT. *Ophthalmic Surg* 22:324–329.
- 5 Migdal C, Gregory W & Hitchings R (1994): Long-term functional outcome after early surgery compared with laser and medicine in open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 101:1651–1656.
- 6 The AGIS Investigators. (2000): The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 130:429–440.
- 7 Lindblom B, Nordmann JP, Sellem E et al. (2006): A multicentre, retrospective study of resource utilization and costs associated with glaucoma management in France and Sweden. *Acta Ophthalmol Scand* 84:74–83.
- 8 Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ et al. (2002): The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 120:701–713.
- 9 Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, Cunha Vaz J, Torri V & Adamsons I (2005): Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 112:366–375.
- 10 Dickersin K, Scherer R & Lefebvre C (1994): Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ* 309:1286–1291.
- 11 van Tulder MW, Assendelft WJ, Koes BW & Bouter LM (1997): Method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Collaboration Back Review Group for Spinal Disorders. *Spine* 22:2323–2330.
- 12 Rossetti L, Marchetti I, Orzalesi N, Scorpiglione N, Torri V & Liberati A (1993): Randomized clinical trials on medical treatment of glaucoma. Are they appropriate to guide clinical practice? *Arch Ophthalmol* 111:96–103.
- 13 Aguinaga Ontoso I, Guillen Grima F, Aguinaga Ontoso E & Fernandez Fernandez LR (1997): Does medical treatment of mild intraocular hypertension prevent glaucoma? *Eur J Epidemiol* 13:19–23.
- 14 van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, Zeegers MP, Hendrikse F & Prins MH (2005): Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology* 112: 1177–1185.
- 15 Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA, Kessels AG, Boers M, Bouter LM & Knipschild PG (1998): The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol* 51:1235–1241.
- 16 Egger M, Smith GD & Phillips AN (1997b): Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ* 315:1533–1537.
- 17 Higgins JP & Thompson SG (2002): Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 21:1539–1558.
- 18 Egger M, Davey Smith G, Schneider M & Minder C (1997a): Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 315:629–634.
- 19 Becker B & Morton WR (1966): Topical epinephrine in glaucoma suspects. *Am J Ophthalmol* 62:272–277.
- 20 Shin DH, Kolker AE, Kass MA, Kaback MB & Becker B (1976): Long-term epinephrine therapy of ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 94:2059–2060.
- 21 Epstein DL, Krug JH Jr, Hertzmark E, Remis LL & Edelstein DJ (1989): A longterm clinical trial of timolol therapy *versus* no treatment in the management of glaucoma suspects. *Ophthalmology* 96:1460–1467.
- 22 Kass MA, Gordon MO, Hoff MR, Parkinson JM, Kolker AE, Hart WM Jr & Becker B (1989): Topical timolol administration reduces the incidence of glaucomatous damage in ocular hypertensive individuals. A randomized, double-masked, long-term clinical trial. *Arch Ophthalmol* 107:1590–1598.
- 23 Schulzer M, Drance SM & Douglas GR (1991): A comparison of treated and untreated glaucoma suspects. *Ophthalmology* 98:301–307.
- 24 Heijl A & Bengtsson B (2000): Long-term effects of timolol therapy in ocular hypertension: a double-masked, randomised trial. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. *Ophthalmology* 238:877–883.
- 25 Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L & Hussein M (2002): Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 120:1268–1279.
- 26 Kamal D, Garway Heath D, Ruben S, O'Sullivan F, Bunce C, Viswanathan A, Franks W & Hitchings R (2003): Results of the betaxolol *versus* placebo treatment trial in ocular hypertension. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*. *Ophthalmology* 241:196–203.
- 27 Maier PC, Funk J, Schwarzer G, Antes G & Falck Ytter YT (2005): Treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 331:134.
- 28 Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L & Komaroff E (2003): Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: The early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 121:48–56.
- 29 Quigley HA (2005): European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 112:1642–1643.

## KOMENTARZ



Prof. dr hab. n. med.  
**Marta Misiuk-Hojo**  
Katedra i Klinika Okulistyki,  
Akademia Medyczna  
we Wrocławiu

W ERZE MEDYCZYNY OPARTEJ NA DOWODACH (evidence based medicine, EBM) w podejmowaniu decyzji klinicznych przez lekarzy niezwykle ważną jest umiejętność oceny badań naukowych oraz odnalezienie wśród wielu dostępnych publikacji tych, które są aktualne i wiarygodne. Duże znaczenie ma nie tylko ocena znamienności statystycznej, ale także umiejętność interpretacji przydatności wyników badań w praktyce klinicznej. Wśród dostarczanych dowodów najbardziej wiarygodne są metaanalizy badań przeprowadzanych z randomizacją. Umożliwiają one analizę licznych, starannie dobranych publikacji dotyczących określonego zagadnienia klinicznego. Moc statystyczna pojedynczych badań nie zawsze jest wystarczająca i czasem dopiero łączna analiza ich wyników umożliwi wykazanie znamienności statystycznej oraz wprowadzenie (lub wycofanie) danego postępowania do praktyki klinicznej.

Nadciśnienie oczne stwierdza się, gdy zwiększonemu ciśnieniu wewnątrzgałkowemu nie towarzyszą ubytki w polu widzenia ani uszkodzenie tarczy nerwu wzrokowego. Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe jest głównym czynnikiem ryzyka rozwoju jaskry i jej progresji. Stwarza problem terapeutyczny wielu okulistom.

Nasuwają się pytania dotyczące zasadności podejmowania leczenia, a także względów etycznych i ekonomicznych takiego postępowania. Czy lepiej leczyć chorego z nadciśnieniem ocznym, narażając go na działania niepożądane stosowanych leków, choć ryzyko konwersji do jaskry jest oceniane na około 1% na rok? Jeśli jednak znamy skuteczny sposób na zmniejszenie ryzyka konwersji nadciśnienia ocznego do jaskry, niezastosowanie go będzie niezgodne z dobrą praktyką kliniczną. Naszym celem jest zapobieganie lub zminimalizowanie uszkodzenia nerwu wzrokowego oraz ryzyka wystąpienia ubytków w polu widzenia doprowadzających do uszkodzenia wzroku, a w skrajnych wypadkach do

ślepoty. Szczególnie trudne decyzje dotyczą chorych nieregularnie zgłaszających się na badania kontrolne do okulisty.

Autorzy omawianego artykułu podjęli próbę odpowiedzi na te pytania. Przeprowadzili metaanalizę randomizowanych badań poświęconych następstwom farmakologicznego obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego, mającego na celu zapobieganie konwersji nadciśnienia ocznego do jaskry i progresji choroby. W ocenie zapobiegania progresji jaskry przeanalizowali jedno włączone badanie randomizowane. Wykazali 10-procentowe zmniejszenie ryzyka progresji dzięki zmniejszeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego o każdy milimetr Hg, co świadczy o ochronnym wpływie niezwłocznego rozpoczęcia leczenia.

Do metaanalizy włączono 9 z ponad 4000 badań dotyczących nadciśnienia ocznego, po wstępnej ocenie przesiewowej i ocenie ich jakości przeprowadzonej przez dwóch niezależnych badaczy. W pojedynczej analizie włączonych badań jedynie w Ocular Hypertension Treatment Study (2002) wykazano korzystny wpływ leczenia chorych z nadciśnieniem ocznym na zapobieganie rozwojowi jaskry. Dopiero wyniki analizy zbiorczej pozwalają sformułować dalsze wnioski. Rzucają nowe światło na terapię nadciśnienia ocznego, wskazując zmniejszenie o 14% ryzyka względnego rozwoju jaskry u osób z nadciśnieniem ocznym na każdy milimetr Hg obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego. W analizie podkreślono, że leczenie chorych z nadciśnieniem ocznym znacząco zmniejsza ryzyko konwersji do jaskry, zależnie od stopnia obniżenia ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Decyzja o włączeniu leczenia należy do praktykującego lekarza i powinna być rozważona zwłaszcza w grupie chorych z umiarkowanym lub dużym ryzykiem rozwoju jaskry pierwotnie otwartego kąta. Na podjęcie decyzji o rozpoczęciu terapii mogą wpłynąć wyniki badań nad wykorzystaniem nowych metod diagnostycznych lub ich kombinacji w wyłanianiu chorych z nadciśnieniem ocznym szczególnie narażonych na konwersję do jaskry. Największe nadzieje są pokładane w coraz szerszej dostępnych metodach, takich jak: optyczna koherentna tomografia (OCT), skaningowa polarymetria laserowa (GDx), konfokalna skaningowa tomografia laserowa (HRT), badania elektrofizjologiczne oraz nowe typy solomierzy, wykorzystujące bodźce typu flicker-defined form (FDF).



Ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 30

- 18 Pinero DP, Alio JL. Intracorneal ring segments in ectatic corneal disease - a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010;38(2):154-167.
- 19 Carrasquillo KG, Rand J, Talamo JH. Intacs for keratoconus and post-LASIK ectasia: mechanical *versus* femtosecond laser-assisted channel creation. *Cornea*, 2007;26(8):956-962.
- 20 Tunc Z, Helvacioğlu F, Sencan S. Evaluation of intrastromal corneal ring segments for treatment of post-LASIK ectasia patients with a mechanical implantation technique. *Indian J Ophthalmol* 2011;59(6):437-443.
- 21 Torquetti L, Ferrara P. Intrastromal corneal ring segment implantation for ectasia after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(6):986-990.
- 22 Kamburoğlu G, Ertan A. Intacs implantation with sequential collagen cross-linking treatment in postoperative LASIK ectasia. *J Refract Surg* 2008;24(7):S726-S729.
- 23 El-Raggal TM. Sequential *versus* concurrent KERARINGS insertion and corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Br J Ophthalmol* 2011;95(1):37-41.
- 24 Moshirfar M, et al. Simultaneous and sequential implantation of intacs and verisyse phakic intraocular lens for refractive improvement in keratectasia. *Cornea* 2011;30(2):158-163.
- 25 Kanellopoulos AJ, Binder PS. Management of corneal ectasia after LASIK with combined, same-day, topography-guided partial transepithelial PRK and collagen cross-linking: the athens protocol. *J Refract Surg* 2011;27(5):323-331.
- 26 Javadi MA, Feizi S. Deep anterior lamellar keratoplasty using the big-bubble technique for keratectasia after laser *in situ* keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(7):1156-1160.
- 27 Kucumen RB, et al. Penetrating keratoplasty for corneal ectasia after laser *in situ* keratomileusis. *Eur J Ophthalmol* 2008;18(5):695-702.
- 28 Rad AS, Jabbarvand M, Saifi N. Progressive keratectasia after laser *in situ* keratomileusis. *J Refract Surg* 2004;20(5 Suppl):S718-S722.
- 29 Pallikaris IG, Kymionis GD, Astyrakakis NI. Corneal ectasia induced by laser *in situ* keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2001;27(11):1796-1802.
- 30 Randleman JB, Trattler WB, Stulting RD. Validation of the Ectasia Risk Score System for preoperative laser *in situ* keratomileusis screening. *Am J Ophthalmol* 2008;145(5):813-818.