



REFERENCES

1. Masuda K. [Current topics in glaucoma]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 1996;100(12): 923-36.
2. Waldock A, Snape J, Graham CM. Effects of glaucoma medications on the cardiorespiratory and intraocular pressure status of newly diagnosed glaucoma patients. Br J Ophthalmol 2000;84(7):710-3.
3. Nordmann JP, Soderstrom M, Rouland JF, Malecaze F. Comparison of the intraocular pressure lowering effect of latanoprost and a fixed combination of timolol-pilocarpine eye drops in patients insufficiently controlled with beta adrenergic antagonists. French Latanoprost Study Group, and the Swedish Latanoprost Study Group. Br J Ophthalmol 2000;84(2):181-5.
4. Lewis PR, Philips TG, Sassani JW. Topical therapies for glaucoma: what family physicians need to know. Am Fam Physician 1999;59(7):1871-9, 1882.
5. Hoyng PF, Rasker MT, [Four new drugs for glaucoma: apraclonidine, brimonidine, dorzolamide and latanoprost]. Ned Tijdschr Geneesk 1998;142(39):2138-41.

6. Bito LZ, Stjernschantz J, Resul B, Miranda OC, Basu S. The ocular effects of prostaglandins and the therapeutic potential of a new PGF₂ alpha analog, PhXA41 (latanoprost), for glaucoma management. J Lipid Mediat 1993;6(1-3):535-43.
7. Bito LZ. Prostaglandins: a new approach to glaucoma management with a new, intriguing side effect. Surv Ophthalmol 1997;41 Suppl 2:S1-14.
8. Alm A. Prostaglandin derivatives as ocular hypotensive agents. Prog Retin Eye Res 1998;17(3):291-312.
9. Watson PG. Latanoprost. Two years' experience of its use in the United Kingdom. Latanoprost Study Group. Ophthalmology 1998;105(1):82-7
10. Watson P, Stjernschantz J. A six-month, randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension. The Latanoprost Study Group. Ophthalmology 1996;103(1):126-37
11. Alm A, Stjernschantz J. Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol. Scandinavian Latanoprost Study Group. Ophthalmology 1995;102(12):1743-52.

12. Camras CB. Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma: a six-month masked, multicenter trial in the United States. The United States Latanoprost Study Group. Ophthalmology 1996;103(1):138-47.
13. Bucci MG. Intraocular pressure-lowering effects of latanoprost monotherapy versus latanoprost or pilocarpine in combination with timolol: a randomized, observer-masked multicenter study in patients with open-angle glaucoma. Italian Latanoprost Study Group. J Glaucoma 1999;8(1):24-30.
14. Aung T, Chew PT, Yip CC, Chan YH, See JL, Khng CG, et al. A randomized double-masked crossover study comparing latanoprost 0.005% with unoprostone 0.12% in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. Am J Ophthalmology 2001;131(5):636-42.
15. O'Donoghue EP. A comparison of latanoprost and dorzolamide in patients with glaucoma and ocular hypertension: a 3 month, randomised study. Ireland Latanoprost Study Group. Br J Ophthalmology 2000;84(6):579-82.
16. Linden C. Therapeutic potential of prostaglandin analogues in glaucoma. Expert Opin Investig Drugs 2001;10(4):679-94.

17. Alm A, Camras CB, Watson PG. Phase III latanoprost studies in Scandinavia, the United Kingdom and the United States. Surv Ophthalmol 1997;41 Suppl 2:S105-10.
18. Aung T, Wong HT, Yip CC, Leong JY, Chan YH, Chew PT. Comparison of the intraocular pressure-lowering effect of latanoprost and timolol in patients with chronic angle closure glaucoma : a preliminary study. Ophthalmology 2000;107 (6):1178-83.
19. Alm A, Widengard I. Latanoprost : experience of 2-year treatment in Scandinavia. Acta Ophthalmol Scand 2000;78(1):71-6.
20. Johnstone MA. Hypertrichosis and increased pigmentation of eyelashes and adjacent hair in the region of the ipsilateral eyelids of patients treated with unilateral topical latanoprost. Am J Ophthalmol 1997;124(4):544-7.
21. Kook MS, Lee K. Increased eyelid pigmentation associated with use of latanoprost. Am J Ophthalmol 2000;129(6):544-7.
22. Krohn J, Hove VK. Iris cyst associated with topical administration of latanoprost. Am J Ophthalmol 1999;127(1):91-3.
23. Hejkal TW, Camras CB. Prostaglandin analogs in the treatment of glaucoma. Semin Ophthalmol 1999;14(3):114-23.

APPENDICES

APPENDIX A
ON STUDY FORM

(Study comparing effectiveness of latanoprost vs. pilocarpine + timolol in open angle glaucoma)

HOSPITAL..... INVESTIGATOR NAME.....

Medication treated: (1 = latanoprost , 2 = pilocarpine + timolol)

Day 0	Date of visit	<input type="text"/> <input type="text"/> Day	<input type="text"/> <input type="text"/> Month	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Year
-------	---------------	--	--	---

Patient's trial number

Hospital number

Date of birth
Day Month Year

Patient name.....

Sex (1 = male, 2 = female)

	Right eye	Left eye
Primary open angle glaucoma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pseudoexfoliation glaucoma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pigmentary glaucoma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ocular hypertension	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Family history of glaucoma or ocular hypertension (1 = no, 2 = yes)

Date of previous timolol treatment
Day Month Year

TREATMENT AS RANDOMIZATION

Medication will be treated (1 = latanoprost , 2 = pilocarpine and timolol)

Physician's comments:.....
.....
.....
.....

EYE EXAMINATION (1 = normal, 2 = abnormal, if abnormal, please specify)

	Right eye (specify)	Left eye (specify)
Lids	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____
Conjunctiva	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____
Cornea	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____
Anterior chamber angle	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____
Iris	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____
Lens	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____
Retina	<input type="checkbox"/> _____	<input type="checkbox"/> _____

	Right eye	Left eye
Best corrected visual acuity	20 / <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/>	20 / <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/>

Refraction (optional)

RE = _____

LE = _____

Goldmann ApTn (mmHg) at 9.00 AM	<input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/>
at 1.00 PM	<input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/>
at 3.00 PM	<input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/>
Perimetry performed (1 = no, 2 = yes)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Slitlamp photography (1 =no, 2 = yes)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Blood pressure : sitting position, after 5 min. rest (mmHg) Systolic	<input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/>
Diastolic	<input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/>

Pulse	(beats / minute)	<input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px; border: 1px solid black;" type="text"/>
-------	--------------------	--

TREATMENT : Medication will be treated in (1 = BE, 2 = RE, 3 = LE)

Physician's comments:.....

APPENDIX B
SUMMARY EVALUATION FORM

(Study comparing effectiveness of latanoprost vs. pilocarpine + timolol in open angle glaucoma)

HOSPITAL..... INVESTIGATOR NAME.....

Medication treated: (1 = latanoprost , 2 = pilocarpine + timolol)

Week 2	Date of visit	<input type="text"/> <input type="text"/> Day	<input type="text"/> <input type="text"/> Month	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Year
--------	---------------	--	--	---

Patient's trial number

Hospital number

Best corrected visual acuity RIGHT EYE LEFT EYE
 20 / 20 /

Refraction (optional) RE = _____ LE = _____

Goldmann ApTn (mmHg) at 9.00 AM

Blood pressure: sitting position, after 5 min, rest (mmHg) systolic

Diastolic

Pulse (beats / minute)

CURRENT TREATMENT Medication given in (1 = BE, 2 = RE, 3 = LE)

ADVERSE EVENTS:
 Headache, browache, general discomfort (1 = no, 2 = yes) _____

EYE (S) AFFECTED	RIGHT EYE	LEFT EYE
• Eye discomfort ,eye irritation, eye burning (1 = no, 2 = yes) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Decrease vision (1 = no, 2 = yes) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Superficial punctate keratitis(1 = no, 2 = yes) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Follicular conjunctivitis(1 = no, 2 = yes) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Presence of cell / flare (1 = no, 2 = mild, 3 = mod, 4 = severe) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Conjunctival hyperemia (1 = no, 2 = yes) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Changes of eyelashes (1 = no, 2 = yes) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Iris hyperpigmentation (1 = no, 2 = yes) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Cystoid macular edema (1 = no, 2 = yes) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Cup : disc ratio change (1 = no, 2 = yes) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Visual field change (1 = no, 2 = yes) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Visual acuity change (1 = no, 2 = yes) _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Other information.....

APPENDIX C

Withdrawal form

(Study comparing effectiveness of latanoprost vs. pilocarpine + timolol in open angle glaucoma)

HOSPITAL..... INVESTIGATOR NAME.....

Medication treated: (1 = latanoprost , 2 = pilocarpine + timolol)

Withdrawal form	Date of visit	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		Day	Month	Year			

Patient's trial number

Hospital number

This form should be completed only if the treatment is discontinued.

Last eye drops administered

Day Month Year

Withdrawal

Check reason for discontinuation (1 = no, 2 = yes)

- Adverse event
- IOP not controlled
- Refusal to cooperate

- Refusal to participate
- Death
- Other reasons

Describe:.....

.....

.....

.....

APPENDIX D

แบบฟอร์มให้ความยินยอมเพื่อการวิจัยทางการแพทย์

ชื่อโครงการวิจัย การเปรียบเทียบผลการรักษาโรคต่อหินชนิดมุมเปิด และภาวะความดันลูกตาสูง ระหว่างการใช้ยาลาตาโนพอสต์ กับยาพิโลคาร์ปีนร่วมกับยาทิมอลอล โดยการทดลองแบบสุ่ม

สถานที่ทำการวิจัย กองจักษุกรรม รพ.ภูมิพลอดุลยเดช

ผู้ทำการวิจัย แพทย์หญิงรุ่งทิพย์ สุขวรรณ **อาจารย์ที่ปรึกษา** รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสมใจ หวังศุภชาติ **อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม** รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงจริยา เลิศอรชยมนณี

ข้อมูลทั่วไป โรคต่อหินชนิดมุมเปิด เป็นโรคทางตาที่พบบ่อยและเป็นสาเหตุสำคัญอันดับ 3 ของการตาบอดทั่วโลก เกิดจากการไหลเวียนของน้ำในลูกตาดูดซับ ทำให้ความดันลูกตาสูง มีผลให้ประสาทตาเสื่อมจนบอด การรักษาทำได้หลายวิธี เช่น หยอดตา รับประทานยา รักษาด้วยเลเซอร์ ผ่าตัด เป็นต้น

ข้อมูลของโครงการวิจัย ต้องการเปรียบเทียบผลการรักษาโรคต่อหินชนิดมุมเปิดด้วยยาหยอดตาลาตาโนพอสต์ตัวเดียว กับการใช้ยาหยอดตาพิโลคาร์ปีนร่วมกับยาหยอดตาทิมอลอล โดยมีขั้นตอนดังนี้

1. ผู้ป่วยโรคต่อหินชนิดมุมเปิดที่ได้รับยาหยอดตาทิมอลอลนานกว่า 2 สัปดาห์ และความดันลูกตายังเท่ากับหรือมากกว่า 22 มม.ปรอท จึงจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ได้
2. คาดว่าจะมีผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการนี้ 110 คน และจะถูกคัดเลือกโดยวิธีทางสถิติ(สุ่ม)เป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 จะได้รับยาหยอดตาลาตาโนพอสต์ หยอดวันละครั้ง กลุ่มที่ 2 จะได้รับยาหยอดตาทิมอลอลหยอดวันละ 2 ครั้งร่วมกับยาพิโลคาร์ปีนหยอดวันละ 4 ครั้ง
3. ผู้ป่วยจะต้องมารับการตรวจตาอย่างละเอียดและสม่ำเสมอ เป็นเวลา 3 เดือน โดยต้องมารับการตรวจทั้งหมด 4 ครั้ง ได้แก่ วันแรก, 2 สัปดาห์, 6 สัปดาห์ และ 3 เดือนของการวิจัย โดยในวันแรกและวันสุดท้ายของการวิจัย ผู้ป่วยจะได้รับการวัดความดันลูกตา 3 เวลาคือ 9.00น., 12.00น., 15.00น. ในการตรวจที่ 2 สัปดาห์และ 6 สัปดาห์ ผู้ป่วยจะได้รับการวัดความดันลูกตา 1 ครั้งในเวลา 9.00น.
4. ท่านจะต้องพบแพทย์ตามนัดเพื่อรับยา ท่านจะได้รับยาจากแพทย์โดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใด ๆ

ประโยชน์ของการทำวิจัย

1. ทำให้ทราบผลการรักษาโรคต่อหินชนิดมุมเปิดด้วยยาลาตาโนพอสต์เพียงตัวเดียว เทียบกับยาพิโลคาร์ปีนร่วมกับทิมอลอล
2. ทำให้ทราบอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงจากการใช้ยาดังกล่าว

ท่านจำเป็นต้องเข้าร่วมในการวิจัยนี้หรือไม่-ขึ้นอยู่กับท่านเอง แพทย์จะดูแลท่านอย่างดีที่สุดไม่ว่าท่านจะเข้าร่วมในการศึกษานี้หรือไม่ และท่านจะถอนตัวจากการศึกษาได้ตลอดเวลาโดยไม่กระทบต่อการรักษาของท่าน แพทย์จะอธิบายรายละเอียดของผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้และยินดีตอบคำถามต่าง ๆ ที่ท่านสงสัยโดยละเอียด หากมีอันตรายที่เกิดจากการวิจัยแพทย์จะรับผิดชอบดูแลท่านอย่างดีที่สุด ผลการวิจัยอาจได้รับการรายงานแต่ชื่อและข้อมูลต่าง ๆ ของท่านจะถูกเก็บเป็นความลับ

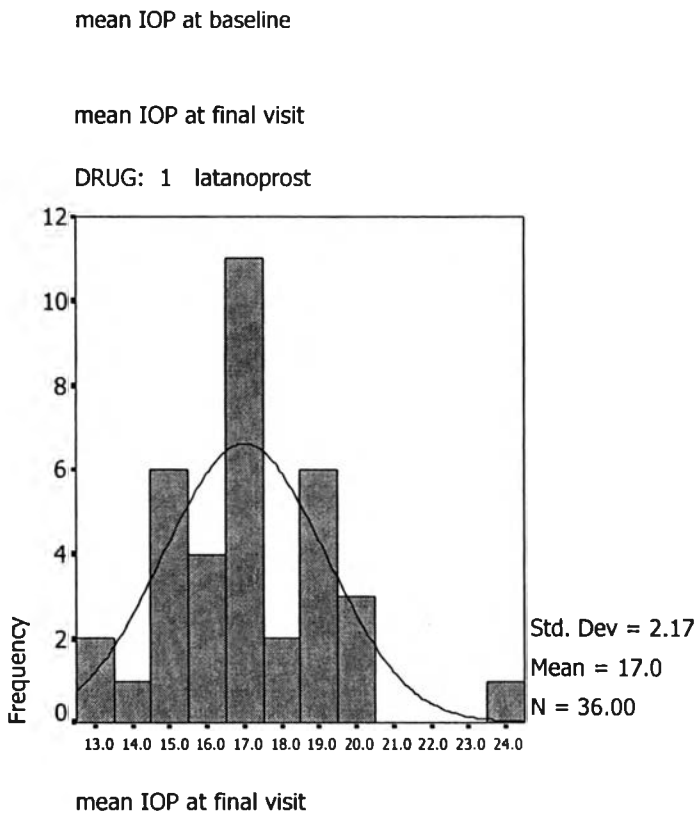
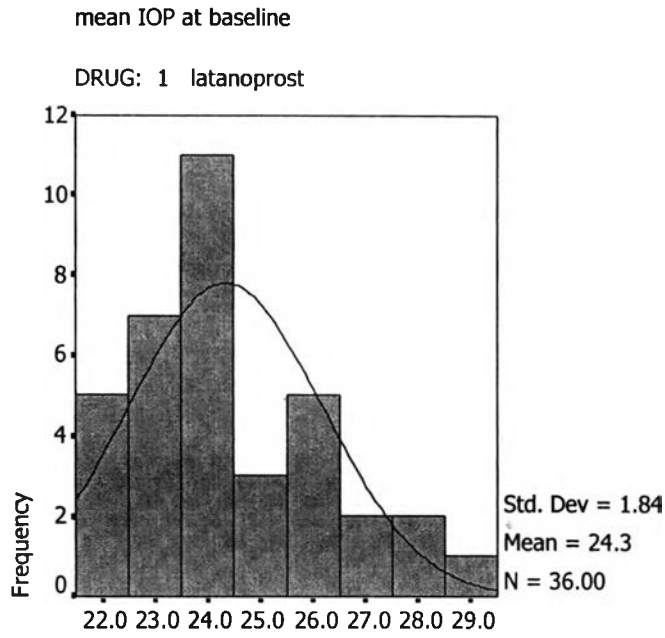
แพทย์ที่ท่านสามารถติดต่อได้ - ท่านสามารถสอบถามข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับการวิจัยนี้ได้จากแพทย์หญิงรุ่งทิพย์ สุขวรรณ (ใบอนุญาตประกอบวิชาชีพเวชกรรมเลขที่ 10218) โทรศัพท์ 534-7182

การให้ความยินยอมของผู้ป่วย - ข้าพเจ้าได้รับทราบและซักถามข้อมูลรวมทั้งความเสี่ยงต่าง ๆ ที่จะเกิดขึ้นจากการทดลองเรียบร้อยแล้ว ข้าพเจ้าตกลงที่จะเข้าร่วมการวิจัยนี้

ชื่อผู้ป่วย.....	ลายเซ็นผู้ป่วย	วันที่.....
ชื่อแพทย์	ลายเซ็นแพทย์	วันที่.....
ชื่อพยาน	ลายเซ็นพยาน	วันที่

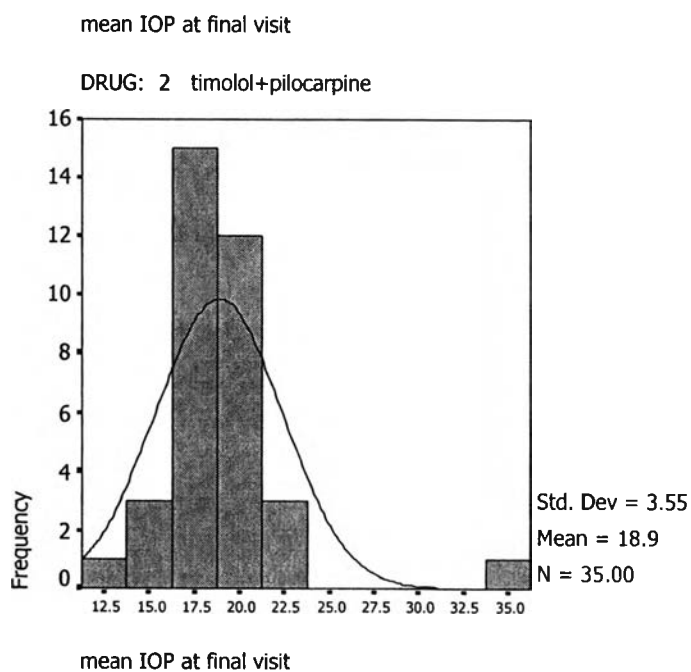
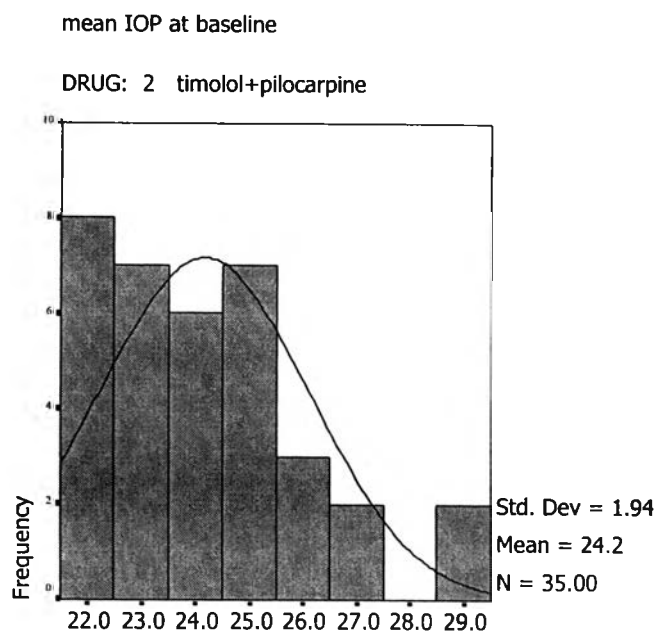
APPENDIX E

Histogram of mean IOP at baseline and final visit of latanoprost group.

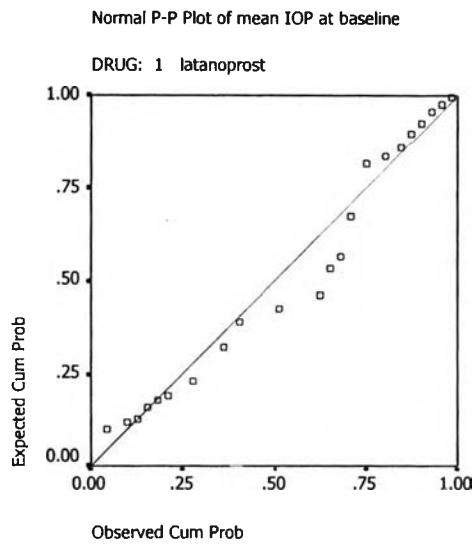
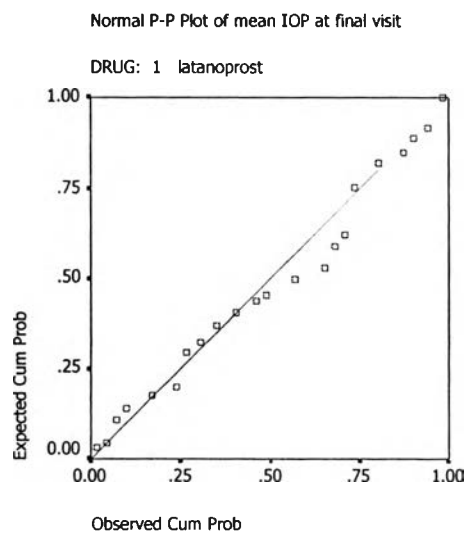


APPENDIX F

Histogram of mean IOP at baseline and final visit of combination group.

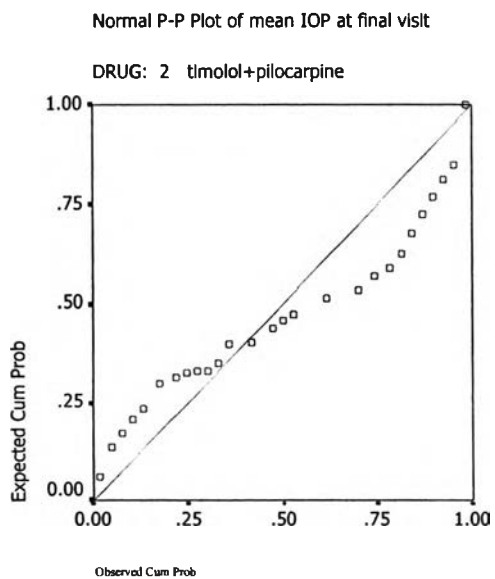
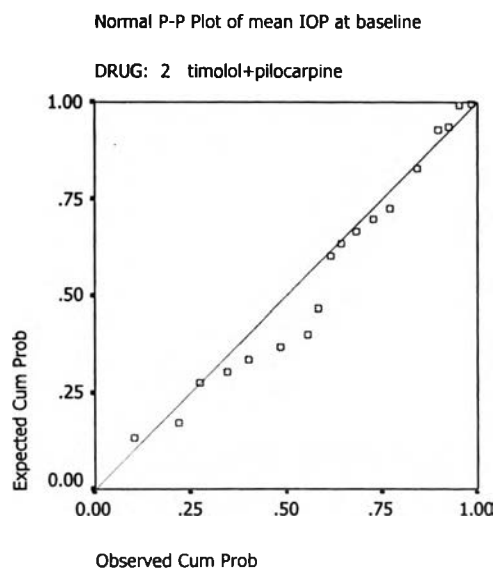


APPENDIX G

Normal P-P Plot of mean IOP at baseline and final visit of latanoprost**group.**

APPENDIX H

Normal P-P Plot of mean IOP at baseline and final visit of combination group.



APPENDIX I

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test

<u>Study drug</u>			mean IOP at baseline	mean IOP at final visit
Latanoprost	N		36	36
	Normal Parameters	Mean	24.3467	17.0082
		Std. Deviation	1.8397	2.1669
	Most Extreme Differences	Absolute	.186	.140
		Positive	.186	.140
		Negative	-.101	-.071
	Kolmogorov-Smirnov Z		1.115	.842
Asymp. Sig. (2-tailed)		.166	.477	
timolol+pilocarpine	N		35	35
	Normal Parameters	Mean	24.1654	18.8734
		Std. Deviation	1.9448	3.5466
	Most Extreme Differences	Absolute	.177	.211
		Positive	.177	.211
		Negative	-.133	-.156
	Kolmogorov-Smirnov Z		1.046	1.249
Asymp. Sig. (2-tailed)		.224	.088	

a Test distribution is Normal.

b Calculated from data.

VITAE

Gp. Capt. Roongthip Sukhawarn was born on 4 June 1957 in Bangkok, Thailand. She graduated from Faculty of Medicine, Chiangmai University and earned the degree of Bachelor of Science (B.Sc.) in 1979, and Doctor of Medicine (M.D.) in 1981. She completed her one-year internship at Bhumipol Adulyadej Hospital and worked as staff member in ophthalmology department. She finished her residency training program from Ramathibodi Hospital, Mahidol University, passed the Thailand Ophthalmological Board examination with the highest score and obtained the Certificate of Proficiency Board of Ophthalmology in 1988. She was a visiting professor at Texas Tech University and Health Science Center in 1992 and at Doheny Eye Institute, University of Southern California and Bascom Palmer Eye Institute, Miami University, U.S.A. in 1996.

She has been admitted in the Master Degree Program of Health Development in Faculty of Medicine, Chulalongkorn University since June 1999, funded by Bhumipol Adulyadej Hospital. Currently, she is a consultant in Department of Ophthalmology, Bhumipol Adulyadej Hospital.

