

การเปรียบเทียบผลการรักษาโรคต่อหินชนิดมุมเปิด  
และภาวะความดันลูกตาสองระหว่างการใช้ยาตาโนพอสต์กับการใช้ยาพิโลคาร์ปีน  
ร่วมกับยาทิมอลอล โดยการทดลองแบบสุ่ม



นาวาอากาศเอกหญิงรุ่งทิพย์ สุขวรรณ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาการพัฒนาสุขภาพ หลักสูตรการพัฒนาสุขภาพ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2544

ISBN 974-03-0264-5

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

441823

RANDOMIZED, OBSERVER-BLINDED STUDY COMPARING  
THE EFFECTIVENESS OF LATANOPROST MONOTHERAPY  
VERSUS PILOCARPINE WITH TIMOLOL IN OPEN-ANGLE  
GLAUCOMA AND OCULAR HYPERTENSION

Group Captain Roongthip Sukhawarn

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Health Development  
Program of Health Development  
Faculty of Medicine  
Chulalongkorn University  
Academic Year 2001  
ISBN 974-03-0264-5

Title : Randomized, observer-blinded study comparing the effectiveness of latanoprost monotherapy versus pilocarpine with timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension

By : Group Captain Roongthip Sukhawarn

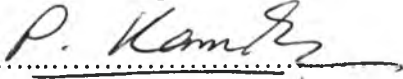
Field of Study : Health Development

Thesis Advisor : Associate Professor Somjai Wangsuphachart, M.D.,M.Sc.

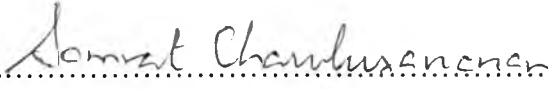
Thesis Co-advisor : Associate Professor Jariya Lertakyamane, M.D.,M.Sc.

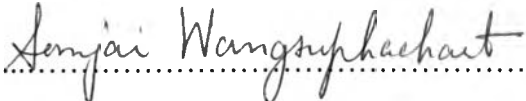
---


Accepted by Faculty of Medicine, Chulalongkorn University in partial fulfillment of the requirement for Master's Degree

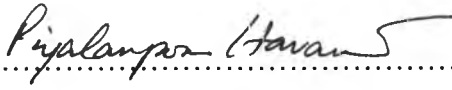
  
..... Dean of Faculty of Medicine  
(Professor Pirom Kamol-ratanakul, M.D., M.Sc.)

Thesis Committee :

  
..... Chairman  
(Associate Professor Somrat Charuluxananan, M.D., M.Sc.)

  
..... Thesis Advisor  
(Associate Professor Somjai Wangsuphachart, M.D., M.Sc.)

  
..... Thesis Co-advisor  
(Associate Professor Jariya Lertakyamane, M.D., M.Sc.)

  
..... Member  
(Mrs. Piyalumporn Havanond, M.Sc.)

รุ่งทิพย์ สุขวรรณ น.อ.หญิง : การเปรียบเทียบผลการรักษาโรคต้อหินชนิดมุมเปิด และภาวะความดันลูกตาสูงระหว่างการใช้ยาlatanoproست กับการใช้ยาพิโลคาร์ปีนร่วมกับยาทิมอลอล โดยการทดลองแบบสุ่ม (RANDOMIZED, OBSERVER-BLINED STUDY COMPARING THE EFFECTIVENESS OF LATANOPROST MONOTHERAPY VERSUS PILOCARPINE WITH TIMOLOL IN OPEN-ANGLE GLAUCOMA AND OCULAR HYPERTENSION) อาจารย์ที่ปรึกษา รศ.พญ.สมใจ หวังศุภชาติ, อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม รศ.พญ.จริยา เลิศอรรมขมณี, 77 หน้า ISBN 974-03-0264-5

**วัตถุประสงค์ :** เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาโรคต้อหินชนิดมุมเปิด และภาวะความดันภายในลูกตาสูงระหว่างการใช้ยาlatanoproست กับการใช้ยาพิโลคาร์ปีนร่วมกับยาทิมอลอล

**รูปแบบการทดลอง :** การทดลองทางคลินิกแบบสุ่มทดลองโดยมีกลุ่มเปรียบเทียบ

**สถานที่ทำการวิจัย :** โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช โรงพยาบาลรามารับดี โรงพยาบาลราชวิถี โรงพยาบาลสมเด็จพระปิ่นเกล้า และโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

**ประชากรที่ศึกษา :** ผู้ป่วยโรคต้อหินชนิดมุมเปิด และภาวะความดันภายในลูกตาสูงที่ไม่ได้ผลจากการรักษาด้วยยาหยอดตาทิมอลอล และเข้าได้กับเกณฑ์การศึกษาจำนวน 71 คน ในจำนวนนี้ ผู้ป่วยอยู่จนครบการศึกษา 68 คน

**วิธีการศึกษา :** ผู้ป่วยโรคต้อหินชนิดมุมเปิด และภาวะความดันภายในลูกตาสูงที่ไม่ได้ผลจากการรักษาด้วยยาทิมอลอล จะได้รับการสุ่มเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับยาหยอดตาลาตานoproست กลุ่มที่ 2 ได้รับยาหยอดตาพิโลคาร์ปีนร่วมกับยาหยอดตาทิมอลอล ทั้ง 2 กลุ่มได้รับการตรวจเมื่อเริ่มต้นการวิจัย ที่ 2 สัปดาห์ ที่ 6 สัปดาห์และที่ 12 สัปดาห์ของการรักษา

**การวัดผล :** เปรียบเทียบความดันภายในลูกตาที่ลดลง ผลข้างเคียงของยา จำนวนผู้ป่วยที่รักษาได้ผลดี (ที่ 3 เดือนวัดได้ความดันภายในลูกตา  $\leq 15$ ,  $\leq 18$  และ  $\leq 21$  มม.ปรอท, และความดันภายในลูกตาลดลง  $\geq 10\%$ ,  $\geq 20\%$ ,  $\geq 30\%$  และ  $\geq 40\%$  ของค่าแรกเริ่ม) รวมทั้งวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลของยาทั้ง 2 กลุ่ม

**ผลการวิจัย :** ในกลุ่มที่ได้รับยาlatanoproستมีความดันภายในลูกตาลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาพิโลคาร์ปีนร่วมกับยาทิมอลอล ( $7.34 \pm 2.02$  เทียบกับ  $5.29 \pm 2.91$  มม.ปรอท., ความแตกต่างของความดันภายในลูกตาที่ลดลงระหว่าง 2 กลุ่ม เป็น 2.1 มม.ปรอท 95% CI 0.632 ถึง 3.553,  $p=0.005$ ) ผลข้างเคียงจากยาพบน้อยทั้ง 2 กลุ่ม และไม่แตกต่างกัน นอกจากนั้นพบว่า กลุ่มที่ได้รับยาlatanoproست มีจำนวนผู้ป่วยที่รักษาได้ผลดีมากกว่ากลุ่มควบคุม

**สรุป :** ในผู้ป่วยโรคต้อหินชนิดมุมเปิดและภาวะความดันภายในลูกตาสูงที่ไม่ได้ผลจากการรักษาด้วยยาทิมอลอล การใช้ยาหยอดตาลาตานoproستอย่างเดียว สามารถลดความดันลูกตาได้มากกว่าการใช้ยาหยอดตาพิโลคาร์ปีน ร่วมกับยาหยอดตาทิมอลอลอย่างมีนัยสำคัญ ผลข้างเคียงจากยาพบน้อยทั้ง 2 กลุ่ม และไม่แตกต่างกัน โดยกลุ่มที่ใช้ยาlatanoproستมีจำนวนผู้ป่วยที่รักษาได้ผลดีมากกว่ากลุ่มควบคุม สำหรับต้นทุน-ประสิทธิผลของยา ถ้าต้องการให้ความดันภายในลูกตาลดเหลือ  $\leq 15$  มม.ปรอท พบว่าต้นทุน-ประสิทธิผลของยาทั้ง 2 กลุ่มใกล้เคียงกัน แต่ถ้าพิจารณาที่ความดันภายในลูกตาลดเหลือ  $\leq 18$  และ  $\leq 21$  มม.ปรอท พบว่าการใช้ยาพิโลคาร์ปีนร่วมกับยาทิมอลอลมีต้นทุน-ประสิทธิผลดีกว่า

ภาควิชา..... การพัฒนาสุขภาพ..... ลายมือชื่อนิติศ.....  
 สาขาวิชา..... การพัฒนาสุขภาพ..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....  
 ปีการศึกษา..... 2542..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

##4275389930 : MAJOR HEALTH DEVELOPMENT

KEYWORD: LATANOPROST / PILOCARPINE / TIMOLOL / RANDOMIZED / OPEN-ANGLE GLAUCOMA

GP.CAPT.ROONGTHIP SUKHAWARN : RANDOMIZED, OBSERVER-BLINDED STUDY COMPARING THE EFFECTIVENESS OF LATANOPROST MONOTHERAPY VERSUS PILOCARPINE WITH TIMOLOL IN OPEN-ANGLE GLAUCOMA AND OCULAR HYPERTENSION. THESIS ADVISOR : ASSOC.PROF.SOMJAI WANGSUPHACHART, M.D., M.Sc. THESIS COADVISOR : ASSOC.PROF.JARIYA LERTAKYAMANEE, M.D., M.Sc. 77 pp. ISBN 974-03-0264-5

**Objectives :** To compare the effectiveness in intraocular pressure (IOP) reduction between latanoprost monotherapy versus pilocarpine with timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension whose IOP was not controlled on timolol alone.

**Design :** Multi-site, randomized, observer-blinded, parallel-group, controlled trial.

**Setting :** Bhumipol Adulyadej Hospital, Ramathibodi Hospital, Rajavithi Hospital, Somdej Pra Pinklao Hospital and Pramongkutklao Hospital

**Participants :** Seventy one adult patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension who were inadequately controlled with timolol enrolled in the study, while 68 patients completed the study.

**Intervention :** After a 2-week run-in of timolol twice daily, eligible patients were allocated into 2 groups by stratified randomization. One group received latanoprost monotherapy while the other received combination therapy of pilocarpine and timolol. Examination was performed at baseline, 2-week, 6-week and 12-week follow up.

**Outcome measures :** Main outcome was diurnal IOP reduction from baseline. Secondary outcomes were success rate of treatment (final IOP  $\leq 15$ ,  $\leq 18$  and  $\leq 21$  mmHg), response rate of treatment (IOP reduction from baseline  $\geq 10\%$ ,  $\geq 20\%$ ,  $\geq 30\%$  and  $\geq 40\%$ ) and cost-effectiveness analysis in both treatment groups.

**Results :** The mean diurnal IOP reduction from baseline was greater in 36 patients in the latanoprost group than that in 35 patients in the pilocarpine plus timolol group ( $7.34 \pm 2.02$  (SD) VS  $5.29 \pm 2.91$  mmHg. The mean difference in diurnal IOP reduction between the two groups was 2.1 mmHg with 95% CI 0.632 to 3.553,  $p = 0.005$ ). Ocular and systemic side effects in both groups were mild and comparable. For success rate of treatment, this study showed that more patients in the latanoprost group reached a target IOP  $\leq 18$  mmHg., and reached a reduction in diurnal IOP  $\geq 30\%$ , than in the control group.

**Conclusion :** This study confirms that latanoprost monotherapy can lower IOP significantly more than the combination of pilocarpine and timolol, in patients with inadequately controlled IOP with timolol alone; and both regimens are generally well-tolerated. For economic consideration, this paper shows that when considered target IOP  $\leq 15$  mmHg., both groups have nearly equal cost-effectiveness. But when considered target IOP  $\leq 18$  and  $\leq 21$  mmHg., the combination of pilocarpine and timolol has more cost-effectiveness. For decision making what drug will be used in individual patient, clinician may assess not only cost-effectiveness but also quality of life and compliance of the patients.

Department.....	Health Development	Student's signature.....	<i>R. Sukhawan</i>
Field of study.....	Health Development	Advisor's signature.....	<i>Somjai Wangsuphachart</i>
Academic year.....	1999	Co-advisor's signature.....	<i>Jariya Lertakyanee</i>

## ACKNOWLEDGEMENT

The author wishes to express her gratitude to her advisor, Assoc. Prof. Somjai Wangsuphachart for her guidance, encouragement and hospitality during the author's whole period of training program. Special thanks should be delivered to her co-advisor, Assoc. Prof. Jariya Lertakyamaneer for her exceptionally wise and encouraging criticism and advice even prior to the commencement of this program until now.

The author is also grateful to Prof. Chitr Sitthi-amorn, Prof. Pirom Kamol-ratanakul, Prof. Visanu Thamlikitkul, Assoc. Prof. Sompon Tassniyom and all other teachers especially Assoc. Prof. Aroon Chirawatkul, Mrs. Piyalamporn Havanond, Mr. Suthipol Udompunthruak, Asst. Prof. Somrat Lertmaharit, Asst. Prof. Bandit Thinkhamrop for their invaluable comments and suggestions in biostatistics throughout this program, and to the staffs in Thai CERTC Consortium Office for their effective support. The author also wants to express her thanks and appreciation to all her fellow friends, whose friendship will be everlasting, especially Dr.Somkiat Asawaphureekorn for his kind support and comment during this study program.

The author wishes to thank her co-investigators, Dr.Pongsak Pachimkul (Rajavithi Hospital), Dr.Banjerd Wipatawit (Somdej PraPinklao Hospital), Dr.Wallop Iemsomboon (Pramongkutklao Hospital) and Dr.Yupin Leelachaikul (Ramathibodi Hospital) for their help, guidance and cooperation while conducting this research. The author also wishes to thank her colleagues for their kind support and cooperation during the research, especially Dr.Jermjai Amarit, the former chief and Dr.Benjamat Prypironroj, the chief of the Department of Ophthalmology, Bhumipol Adulyadej Hospital.

Finally, the author would like to thank Air Marshal Veeravit Gongsak, Director of Joint Personnel, Group Captain Buppa Smanchat, former Deputy Director of Bhumipol Adulyadej Hospital, Thai CERTC Consortium and particularly thanks for Chulalongkorn University for giving her a precious opportunity to study in this Clinical Epidemiology/Health Development Program.

## CONTENT

	Page
ABSTRACT (THAI) .....	IV
ABSTRACT (ENGLISH).....	V
ACKNOWLEDGEMENT .....	VI
LIST OF TABLE .....	XI
LIST OF FIGURE .....	XIII

## CHAPTER

1. BACKGROUND AND RATIONALE .....	1
2. REVIEW OF RELATED LITERATURE .....	4
3. CONCEPTUAL FRAMEWORK, RESEARCH QUESTIONS AND RESEARCH OBJECTIVES .....	8
3.1 Conceptual Framework .....	8
3.1.1 Operational Definitions.....	9
3.2 Research Questions .....	11
3.3 Research Objectives .....	12
3.4 Hypothesis .....	13

4. RESEARCH METHODOLOGY .....	14
4.1 Research Design.....	14
4.1.1 Research Design Model .....	14
4.1.2 Management of Multi-site Study .....	15
4.2 The Sample.....	16
4.2.1 Target Population .....	16
4.2.2 Sample Population .....	16
4.2.3 Eligibility Criteria .....	16
4.2.4 Sample Size Estimation.....	19
4.3 Experimental Maneuver .....	20
4.3.1 Randomization Method .....	20
4.3.2 Blinding Method.....	21
4.3.3 Intervention.....	21
4.3.3.1 To Get Good Compliance .....	23
4.3.3.2 Avoidance of Cointervention and Contamination .....	24
4.4 Measurement .....	24
4.4.1 Instruments and Evaluator .....	24
4.4.2 Outcome To Be Measured.....	25
4.5 Data Collection .....	26



4.6	Data Analysis .....	27
4.6.1	Summarization of Data .....	27
4.6.2	Data Presentation .....	29
4.6.3	Hypothesis Testing.....	29
4.6.4	Problem from Protocol Deviation.....	30
4.6.5	Cost-effectiveness Analysis.....	30
4.7	Ethical Consideration.....	31
4.8	Limitations.....	32
4.9	Benefits of the Study .....	33
4.10	Obstacle .....	33
4.11	Administration and Time Schedule .....	34
5.	RESULTS .....	35
5.1	Demographic Characteristics of Patients.....	35
5.2	Primary Outcome Analysis.....	37
5.3	Secondary Outcome Analysis.....	42
5.3.1	Success Rate of Treatment.....	42
5.3.2	Response Rate of Treatment.....	44
5.3.3	Ocular and Systemic Side Effects in Each Treatment Group.....	46
5.3.4	Cost-effectiveness Analysis.....	50

6. DISCUSSION, CONCLUSION AND RECOMMENDATION....	60
6.1 Discussion .....	60
6.2 Conclusion .....	64
6.3 Recommendation.....	65
REFERENCES .....	67
APPENDICES.....	71
A. On Study Form.....	72
B. Summary Evaluation Form .....	74
C. Withdrawal Form.....	75
D. Consent Form .....	76
E. Histogram of mean IOP at baseline and final visit oflatanoprost group.....	77
F. Histogram of mean IOP at baseline and final visit of combination group.....	78
G. Normal P-P Plot of mean IOP at baseline and final visit oflatanoprost group. ....	79
H. Normal P-P Plot of mean IOP at baseline and final visit of combination group .....	80
I. One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test .....	81
VITAE.....	82

## LIST OF TABLES

Table	Page
4.3.3 Schedule of examinations and procedures .....	23
4.6.1.1 Statistical analysis for demographic data.....	27
4.6.1.2 Statistical analysis for outcome variables .....	28
5.1.1 Demographic characteristics of patients .....	36
5.1.2 Reasons for patients withdrawal from the study .....	37
5.2.1.1 Univariate analysis of variance .....	39
5.2.1.2 Diurnal IOP of the two treatment groups at each scheduled visit.....	40
5.3.1 Number of patients who reached a target IOP after 3 months of treatment .....	42
5.3.2 Number of patients who reached a specific IOP reduction from baseline after 3 months of treatment .....	44
5.3.3.1 Number of patients with ocular side effects .....	47
5.3.3.2 Number of patients with systemic side effects .....	48
5.3.3.3 Resting blood pressure and heart rate at baseline and final visit.....	49

5.3.4.1 Cost-effectiveness ratio and incremental analysis for target

IOP $\leq$ 15,  $\leq$ 18 and  $\leq$ 21 mmHg in both treatment groups..... 57

## LIST OF FIGURES

Figure	Page
3.1 Conceptual framework of the study .....	8
4.1.1 Research design model .....	14
5.2.1.1 Diurnal IOP at each scheduled visit, in patients receiving latanoprost monotherapy versus pilocarpine plus timolol ...	41
5.3.1 Number of patients who reached a target IOP after 3 months of treatment .....	43
5.3.2 Number of patients who reached a specific IOP reduction from baseline after 3 months of treatment .....	45