

Latanoprost ve Pilocarpin Jelin Birlikte Kullanım Etkinliği

Şeyda Karadeniz Uğurlu (*), Mehmet Ali Özdil (**), Nazife Sefi (*), Sabriye Birlik (**), Ahmet Maden(***)

ÖZET

Amaç: Pilocarpin jel ve latanoprostun beraber kullanım etkinliğini ve hangi uygulama şekli ile en iyi göz içi basıncı (GİB) düşüşü sağladığını saptamak.

Metod: İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi (İAEAH) Glokom Birimi'ne Ocak-Nisan 2000 tarihleri arasında başvuran, daha önce tıbbi tedavi almamış, primer açık açılı glokom veya oküler hipertansiyon tanısı ile izlenen hastalar çalışmaya alındı. Randomize olarak iki gruba ayrılan olguların bir grubu latanoprostu (%0.005) sabah tek doz, pilocarpin jeli (%4) akşam tek doz olarak kullanırken; diğer grup latanoprost akşam dozundan 1 saat sonra pilocarpin jel kullandı. Olgular GİB seviyeleri, pupilla boyutları ve ilaçlar ile ilişkili şikayetleri açısından değerlendirildi.

Sonuçlar: Çalışmaya katılan 20 hastanın ortalama yaşı 61.5±5.9 idi. Birinci grupta yer alan 10 hastanın ortalama yaşı (59.2±11.4) ile 2. grupta yer alan 10 kişinin ortalama yaşı (65.3±7.9) arasında fark saptanmadı (p=0.221). İlaç kullanımı öncesinde başlangıç GİB 1. grup çalışma gözleminde 26.3±6.6 mmHg, 2. grupta 24.8±3.5 mmHg idi (p=0.71). Onbeş günlük latanoprost kullanımı sonrasında GİB 1 ve 2. grupta sırasıyla 14.8±0.4 mmHg ve 16.8±0.8 olarak ölçüldü. Latanoprostta pilocarpin jel eklenmesi sonucunda ise 1. grupta %9 oranında, 2. grupta %3 oranında ortalama GİB düşüşü saptandı (p=0.033). Pupilla boyutları pilocarpin jel kullanımıyla başlangıç boyutlarına göre %18 - %28 oranında azaldı.

Tartışma: Latanoprost ve pilocarpin jelin beraber kullanımı tercih edildiğinde sabah latanoprost akşam pilocarpin jel olarak uygulanması daha etkin göz içi basıncı kontrolü sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Latanoprost, primer açık açılı glokom, pilocarpin

SUMMARY

Efficacy of Combination of Latanoprost and Pilocarpine Gel

Purpose: To determine the efficacy and the best mode of administration of latanoprost and pilocarpine gel to lower intraocular pressure (IOP).

Methods: Patients who have not received any anti-glaucomatous medication and were diagnosed to have POAG or ocular hypertension during January-April 2000 at the Glaucoma Division, İzmir Atatürk Training and Research Hospital were included in the study. They were randomized into two groups; one group received latanoprost (0.005%) in the morning and pilocarpine gel (4%) at night, while the other received both medications at night- latanoprost followed by pilocarpine gel one hour later. The IOP, pupil size and complaints related to drug use were assessed.

(*) Uzman Dr., İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği
(**) Asistan Dr., İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği
(***) Prof Dr., Şef, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği
Türk Oftalmoloji Derneği XXXIV. Ulusal Oftalmoloji Kongresi 2000, Antalya'da bildiri olarak sunulmuştur.

Mecmuaya Geliş Tarihi: 22.10.2000
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 18.11.2000
Kabul Tarihi: 21.2001

Results: The average age of 20 patients were 61.5 ± 5.9 years. The age distribution of the two groups were not statistically significantly different ($p=0.221$). The baseline average IOP of group 1 and group 2 were 26.3 ± 6.6 and 24.8 ± 3.5 mmHg, respectively ($p=0.71$). The IOP readings were 14.8 ± 0.4 mmHg for group 1 and $16.8(0.8)$ mmHg for group 2 after 15 days of latanoprost use. With the addition of pilocarpine gel, an additional decrease of 9 % and 3% in average IOP were obtained in groups 1 and 2, respectively ($p=0.017$). The pupillary aperture decreased in size for 18-28% with pilocarpine use.

Conclusion: If latanoprost and pilocarpine gel are to be combined, administration of latanoprost in the morning and pilocarpine gel at night results in better IOP control.

Key Words: Primer open angle glaucoma, latanoprost, pilocarpine

GİRİŞ

Latanoprost klinik kullanıma girdiğinden bu yana kullanım kolaylığı ve etkin gözyiçi basıncı düşürücü etkileri nedeniyle tercih edilen bir prostaglandin analogudur. Etki mekanizmasının öncelikli olarak silier kas relaksasyonu ve silier cisim ekstrasellüler matriksinde yeniden şekillenmeye bağlı uveoskleral akım artışı olduğu düşünülmektedir (1-5).

Latanoprost, GİB değişikliğini diğer kullanılan ilaçlardan farklı bir mekanizmayla gerçekleştirmesi nedeniyle, tıbbi tedaviye eklenmek için iyi bir ilaç olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak pilokarpin ile aditif etkisi tartışmalıdır. Primatlarda kolinomimetik ilaçlarla beraber kullanıldığında hipotansif etkisinin azaldığı bildirilmiştir (6). Öte yandan bu etkinin süre ve miktarının değişken olduğu ve uygun koşullarda birlikte kullanıldıkları zaman aditif etki gösterebilecekleri saptanmıştır (7-10). Kent ve ark. (7) %2'lik pilokarpin damlanın latanoprost ile kombinasyonunda maksimum hipotansif etkinin, pilokarpinin günde dört kez kullanıldığında ve son dozun latanoprost dozundan bir saat sonra verildiğinde sağlandığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmada latanoprost ile günde tek doz kullanımı önerilen pilokarpin jelin beraber kullanımlarının GİB üzerine etkileri ve en etkin cevabın hangi kullanım biçiminde elde edildiği araştırılmıştır.

METOD

Ocak-Nisan 2000 tarihleri arasında İAEAH Glokom Birimine başvuran, daha önce hiç glokom ilacı kullanmamış olgular çalışma kapsamına alındı. Primer açık açılı glokom veya okuler hipertansiyon tanısı alan hastalar arasından çalışmaya katılmayı kabul eden olgulara tam bir oftalmik muayeneyi takiben, bazal GİB değişimlerini saptamak üzere saat 9, 13 ve 17'de applanasyon tonometresi ile GİB ölçümü yapıldı. Hastaların pupilla boyutları ölçüldü. Hastalar daha sonra randomize olarak

iki ayrı grupta değerlendirildi (Tablo 1). Birinci grup latanoprostu sabah tek doz olarak kullanırken, ikinci grup latanoprostu akşamları tek doz olarak aldı. 15 günlük latanoprost kullanımını takiben olgular saat 9,13 ve 17'de olmak üzere üç kez GİB değeri ve pupilla büyüklüğü açısından değerlendirildiler. İlaç ile ilişkili yakınmalar dinlenildi. Bu ölçümlerin ertesi günü sabah latanoprost kullanan gruba (1. grup) akşam, akşam latanoprost kullanan gruba (2. grup) latanoprost dozundan bir saat sonra olacak şekilde bir göze pilokarpin jel kullandırıldı. Diğer göze ise gözyaşı jeli verildi. Hangi gözün pilokarpin jeli kullanacağı randomize edilerek belirlendi. Her iki jelin de üzeri araştırmacılar tarafından örtülerek tüplerin üzerine sağ ve sol göz ibareleri yazıldı. Latanoprost ve pilokarpinin 15 gün beraber kullanımını takiben hastanın hangi gözünün ne ilaç aldığını bilmeyen bir araştırmacı tarafından GİB saat 9, 13 ve 17 de olmak üzere ölçüldü ve pupilla boyutları kaydedildi. Ancak pilokarpinin pupilla boyutları üzerindeki etkisi nedeniyle tam bir kör çalışma mümkün değildi. Olgulara ilaçlarla ilgili yakınmaları soruldu. İlaçların düzenli kullanımlarını kontrol amacıyla her kontrolde hastalar kullanım konusunda ayrıntılı olarak sorgulandılar.

Elde edilen veriler Systat version 5.0, Evenston Inc. kullanılarak incelendi. $P<0.05$ istatistik olarak anlamlı kabul edildi. Non-parametrik numerik bağımsız veriler Mann-Whitney U testi, bağımlı değişken olan numerik

Tablo 1. Latanoprost ve pilokarpin jelin gruplara göre kullanım şekli

		Başlangıç-15.gün	16.gün - 30.gün
1.Grup	Çalışma gözü	Latanoprost (sabah)	Pilokarpin jel (akşam)
	Kontrol gözü	Latanoprost (sabah)	Gözyaşı jeli (akşam)
2.Grup	Çalışma gözü	Latanoprost (akşam)	Pilokarpin jel (akşam-1 saat sonra)
	Kontrol gözü	Latanoprost (akşam)	Gözyaşı jeli (akşam-1 saat sonra)

veriler ise Wilcoxon testi ile değerlendirildiler. Nominal değerler için ki-kare testi kullanıldı. GİB veya pupilla değişim oranları ise söz konusu gün değerleri arasındaki değişimin yüzdesi olarak ifade edildi. Örneğin başlangıç ve 15.gün GİB değerleri arasındaki değişim, % GİB (0-15) = (15.gün GİB - 0.gün GİB/0.gün GİB) x 100 olarak hesaplanmıştır.

SONUÇLAR

Çalışmaya katılan 10 erkek, 10 kadın toplam 20 hastanın ortalama yaşı 61.5 ± 5.9 idi. Birinci grupta yer alan 10 hastanın ortalama yaşı 59.2 ± 10.4 , 2. gruptaki 10 hastanın ise 65.3 ± 7.9 idi ($p=0.221$, Tablo 2). İlaç kullanımını öncesinde ölçülen başlangıç GİB değerleri 1. grup çalışma gözlerinde 26.3 ± 6.6 mmHg, ikinci grup çalışma gözlerinde ise 24.8 ± 3.5 mmHg olarak saptandı ($p=0.71$). Başlangıç pupilla boyutları 1.grupta 3.1 ± 0.3 mm, 2.grupta 2.9 ± 0.3 mm idi ($p=0.32$, Tablo 3).

Tablo 2. Çalışma gruplarının demografik özellikleri

	1. Grup (sabah latanoprost, akşam pilo. jel)	2. Grup (akşam latanoprost, 1 saat sonra pilo.jel)	P
Yaş	59.2 ± 11.4	65.3 ± 7.9	0.221
Tam	8 PAAG, 2 Oküler HT	8 PAAG, 2 Oküler HT	1.00
Cins	4 K, 6 E	6 K, 4 E	0.656

Onbeş günlük latanoprost kullanımını takiben yapılan GİB ölçümlerinin ortalaması: 1.grup çalışma gözleri; 14.8 ± 0.4 mmHg, kontrol gözleri; 15.6 ± 1.9 mmHg; 2.grup çalışma gözleri; 16.8 ± 0.8 mmHg, kontrol gözleri 15.6 ± 3.8 mmHg idi. Başlangıç GİB değerlerine göre gerek 1.grup gerekse 2.grup hastaların her iki gözlerinde ortalama %41 ile %31 arasında değişen düşüşler saptandı. Birinci grup ve 2.grup çalışma gözlerinde GİB değişimleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.1$). Ancak gruplar kendi içlerinde değerlendirildiğinde tüm gözlerde başlangıç GİB ortalamalarına göre düşüşler anlamlı idi (Tablo 4). Pupilla boyutlarında anlamlı değişiklik gözlenmedi ($p=0.26$, Tablo 3).

Pilokarpin jel veya gözyaşı jelinin 15 günlük kullanımını takiben yapılan ortalama GİB ölçümleri Tablo 3'de verilmiştir. Latanoprost kullanım sonrası değerlerine göre GİB'da çalışma gözlerinde 1.grupta %9 düşüş, 2.grupta ise %3'lük düşüş saptandı ($p=0.017$; Tablo 3 ve 4). Gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde grup 1'de 15 ve 30. günler arasında gözlenen düşüş anlamlı iken ($p=0.018$), grup 2'de anlamlı bulunmadı ($p=0.176$; Tablo 4). Kontrol gözlerinde ise %3.3 ve %3.2'lik artış gözlemlendi. Onbeşinci ve 30. gün değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ortalama pupilla boyutlarında pilokarpin jel kullanımından sonra %18-%28'lik azalma görüldü, ancak klinik olarak bir hasta dışında yakınlama ile karşılaşılmadı.

Çalışma süresince latanoprost kullanımına bağlı iki hastada gözde yanma ve batma, bir hastada pilokarpin jel kullanımı sonrası gözde ağrı yakınması oldu. Hiç bir olguda tedaviye ara verilmesi gerekmedi.

Tablo 3. Latanoprost ve pilokarpin jel kullanımı sonrasında GİB değerleri ve pupilla boyutları

	1. Grup		2. Grup		P*
	Çalışma gözü (pilo. jel)	Kontrol göz (gözyaşı jeli)	Çalışma gözü (pilo. jel)	Kontrol göz (gözyaşı jeli)	
Başlangıç GİB (mm Hg)	26.3 ± 6.6	24.3 ± 2.7	24.8 ± 0.5	24.1 ± 6.9	0.71
Başlangıç pupil (mm)	3.1 ± 0.3	3.1 ± 0.3	2.9 ± 0.3	2.9 ± 0.3	0.32
% GİB (0-15) †	- % 41	- %33.2	- %31	- %32.7	0.1
(ort.GİB mmHg)	(14.8 ± 0.4)	(15.6 ± 1.9)	(16.8 ± 0.8)	(15.6 ± 3.8)	
% Pupil (0-15) †	%0	%0	- %4.4	- %4.1	0.26
(ort. Boyut mm)	(3.1 ± 0.3)	(3.1 ± 0.3)	(2.7 ± 0.3)	(2.7 ± 0.3)	
% GİB (15-30) †	- %9.4	%3.2	- %2.6	%3.3	0.017
(ort. GİB mmHg)	(13.3 ± 2.2)	(15.9 ± 2.0)	(16.3 ± 0.8)	(16.2 ± 4.3)	
% Pupil (15-30) †	- %28.5	- %4	- %18.1	%0	0.62
(ort. boyut mm)	(2.3 ± 0.5)	(3.0 ± 0.4)	(2.3 ± 0.8)	(2.7 ± 0.5)	

* p değerleri çalışma gözleri için verilmiştir. Kontrol göz değerlerinin istatistiksel karşılaştırma sonuçları tüm veriler için $p < 0.05$ 'dir (Mann-Whitney U testi).

† GİB ve pupilla boyutlarındaki değişimin yüzde olarak ifadesi

Tablo 4. Birinci ve 2.grup çalışma gözlerinin ortalama GİB değerleri

	0.GÜN GİB	15.GÜN GİB	30.GÜN GİB	P*	P**
1.GRUP	26.3±6.6	14.8±0.4	13.3±2.2	0.018	0.018
2.GRUP	24.8±3.5	16.8±0.8	16.3±0.8	0.008	0.176

* p= 0. gün ve 15.gün ortalama GİB değerlerinin karşılaştırılması (Wilcoxon testi)

** p= 15.gün ve 30.gün ortalama GİB değerlerinin karşılaştırılması (Wilcoxon testi)

TARTIŞMA

Prostaglandin F2alpha ve analogları bilinen en etkin topikal hipotansif ajanlar arasında yer almaktadır. Artmış uveoskleral akımın silier kas lifleri arasındaki interstisyel alanlardan gerçekleştiğine inanılmaktadır. Kolinerjik ajanlarla kasın kontraksiyonunun bu mesafeleri daraltması, kolinerjik antagonistlerin ise artırması beklenen bir fizyolojik cevaptır. Maymunlarda yüksek doz pilokarpin ile kullanıldığında prostaglandinlerin hipotansif etkisinin engellendiği gözlenmiştir (6). İnsanlarda ise beraber kullanımlarının aditif olduğunu saptayan çalışmalar mevcuttur (7-10). Şimdiye kadar yürütülen araştırmalar pilokarpinin damla şekli ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmamızda, pilokarpinin damla şekli ile bildirilen aditif etkinin, günde tek kez kullanımı önerilen jel formuyla gözlenip gözlenmediği ve bu etkinin en yüksek hangi kullanım biçimi ile elde edilebileceği araştırılmıştır.

Latanoprostun sabah, pilokarpin jelin akşam kullanıldığı ilk grupta pilokarpin jel eklenmesiyle %9'luk ek bir düşüş sağlanırken bu oran 2. grupta (akşam latanoprost, 1 saat sonra pilokarpin jel) %3 oranında olmuştur. Her iki grubun kontrol gözlerinde ise düşüş yerine anlamlı olmayan hafif yükselişler saptanmıştır. Elde edilen düşüş oranı Kent ve ark.nın (7) bildirdiği %10.6-11.9'luk orana benzer görünmektedir. Fristrom ve ark.(10) PhXA41 (0.006%)'nin bir haftalık kullanımını takiben verilen %2'lik pilokarpin (3x1) ile %7.4'lük düşüş elde etmiştir. Benzer GİB düşüş yüzdelerine rağmen çalışmamızda elde edilen GİB düşüş miktarları olan 0.6-1.5 mmHg klinik olarak oldukça sınırlı yanıtlardır. Kent ve ark.nın çalışmasında GİB düşüşü 3 ile 5 mmHg arasında değişmektedir. Bu sonuç çalışma gruplarının farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir. Nitekim Kent ve ark.nın latanoprost kullanımı sonrası buldukları ortalama 20.7±3.9 mmHg değeri, çalışmamızda 1. grupta 14.8±0.4 mmHg ve 2. grupta 16.8±0.8 mmHg olarak saptadığımız değerlerden yüksektir. Yine aynı çalışmada, çalışmamızın aksine gün içi GİB dağılımını yansıtan bir ortalama değer değil, pilokarpinin tepe etkisini oluşturduğu dönemde ölçülen GİB dikkate alınmıştır. Öte yandan çalışma metodolojisi ve gruplarının farklılığı ka-

dar kullanılan pilokarpin jelin farklı farmakokinetiği de bu sonuçta rol oynamış olabilir.

Çalışmada kullanılan gerek latanoprost gerekse pilokarpin jel tipik olarak akşam tek doz olarak kullanımı önerilen ilaçlardır. Ancak latanoprostun sabah uygulamasının çok belirgin bir etkinlik kaybına yol açmadığı ve gün içinde oldukça eşit GİB düşüşü sağladığı bilinmektedir (11). Çalışma planlanırken bu özellikler göz önüne alınarak sabah latanoprost, akşam pilokarpin jel grubu oluşturulmuştur. Nitekim çalışma gruplarının 15 gün sonundaki GİB karşılaştırıldığında (sadece latanoprost kullanılan dönem) sabah ve akşam latanoprost kullanımı arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (p=0.1). Diğer çalışma grubu olarak ise her iki ilacın tercih edilen şekilde kullanımı seçilmiş, ancak Kent ve arkadaşlarının çalışma sonuçları göz önüne alınarak, daha etkin olduğu ifade edilen şekilde önce latanoprost kullanılmış, bir saat sonra pilokarpin jel uygulanmıştır. Araştırmadığımız bir diğer olası verilim yöntemi sabah pilokarpin jel akşam latanoprost uygulaması olabilirdi. Ancak gel formunun gündüz kullanımının hasta açısından yaratacağı sıkıntılar ve gene pilokarpinin pupilla ve akomodasyon üzerindeki istenmeyen yan etkilerinin gün içinde ortaya çıkma olasılığı göz önüne alınarak bu uygulamanın hasta için pek tercih edilmez olmayacağı kanısına varıldı ve çalışmaya dahil edilmedi. Dolayısıyla iki ilacın kombinasyonunda bu verilim şeklinin daha etkin olup olmayacağı ancak bu uygulamayı içeren çalışmalarla ortaya konabilecektir.

Pilokarpin günde dört kez kullanım gerektirmesi ve pupilla ve akomodasyon üzerindeki etkileri nedeniyle kullanımı her zaman çok kolay olmayan bir ajan olarak karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde pilokarpin jel formunda oluşturulan preparatın ise tek doz kullanım olarak önerilmesi ve gün içinde akomodasyon üzerindeki etkilerinin az olduğu konusundaki bilgiler hasta tarafından daha kolay kullanılabilir bir ilaç haline geldiğini düşündürmektedir (12-14). Çalışmamızda pupilla boyutlarının pilokarpin jel kullanımıyla başlangıç değerlere göre küçüldüğü gözlenmiştir. Ancak ilacın bırakılmasını gerektiren şikayetle karşılaşılması, sadece bir hastanın baş ağrısı yakınması olmuştur.

Pilokarpinin jel formu damla şekline göre farklı farmakokinetik özelliklere sahiptir. Bu durum diğer çalışmalarla direkt karşılaştırma yapılmasını zorlaştırmaktadır. Örneğin Linden ve Alm (8) çalışmalarında pilokarpinden daha etkili bir kolinomimetik olan fizostigmini iki saatte bir damlatarak sürekli silier kas kontraksiyonu sağlamaya çalışmışlar ve gene de latanoprostla aditif etki saptamışlardır. Pilokarpin jelin ne kadar etkin olarak ve ne kadar süreyle silier kas kontraksiyonu sağladığı açık değildir. Mandell ve arkadaşlarının (15) genç sağlıklı bireyler üzerinde yaptıkları bir çalışmada miyopik değişimin 9 saat sonra normale döndüğü belirtilmektedir. Pilokarpin damla formu için bu sürenin uzun olmadığı ve 2 saat düzeyinde olduğu bilinmektedir. Jel ve damla formları arasında söz konusu olan farklar çalışmamızda saptanan sabah latanoprost ve akşam pilokarpin jel kombinasyonunun daha etkili olmasını açıklayabilir.

Yüksek dozlarda alınan kolinomimetik ilaçların bile uveoskleral dışa akımı tümüyle engellemediği ve PGF2alphanın kolinerjik olarak kasılan siliyer kası kısmen de olsa gevşetebileceği bilinmektedir. Dolayısıyla latanoprost silier kası gevşeterek kolinomimetiklerin uveoskleral inhibisyonunu azaltmak yoluyla GİB düşürücü etkisini artırabilir; öte yandan kasın kontraksiyonuna dayanan trabeküler yolla dışa akım etkisini azaltabilir (16). Bu karmaşık etkileşim nedeniyle tek başına tam bir aditif yada antagonist etkiden bahsetmek zor görünmektedir. Ancak uygun koşullarda, uygun doz ve zamanlama ile belli oranda aditif etki sağlanabildiği görülmektedir.

Sonuç olarak her ikisi de günde bir kez kullanım kolaylığına sahip latanoprost ve pilokarpin jelin eğer birlikte kullanımı tercih edilecekse, GİB düşüşü için en etkin uygulama şeklinin latanoprostun sabah, pilokarpin jelin akşam kullanımı ile olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Nilsson SFE, Samuelsson M, Bill A, Stjernschantz J: Increased uveoskleral outflow as a possible mechanism of ocular hypotension caused by prostaglandin F2alpha-1-isopropylester in the cynomolgus monkey. *Exp Eye Res.* 1989;48:707-716.
2. Gabelt BT, Kaufman PL: Prostaglandin F2alpha increases uveoscleral outflow in the cynomolgus monkey. *Exp Eye Res.* 1989;49:389-402.
3. Poyer JF, Millar C, Kaufman PL: Prostaglandin F2alpha effects on isolated rhesus monkey ciliary muscle. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36:2461-2465.
4. Lutjen-Drecoll E, Tamm E: Morphological study of the anterior segments of cynomolgus monkey eyes following treatment with prostaglandin F2alpha. *Exp Eye Res.* 1988;47:761-769.
5. Lindsey JD, Kashiwagi K, Kashiwagi F, Weinreb RN: Prostaglandins alter extracellular matrix adjacent to human ciliary muscles in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:2214-2223.
6. Crawford K, Kaufman PL: Pilocarpine antagonizes prostaglandin F2alpha-induced ocular hypotension in monkeys:evidence for enhancement of uveoscleral outflow by prostaglandin F2alpha. *Arch Ophthalmol.* 1987;105:1112-1116.
7. Kent AR, Vroman DT, Thomas TJ, Hebert RL, Crosson CE: Interaction of pilocarpine with latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension. *J of Glaucoma* 1999;8:257-262.
8. Linden C, Alm A: Latanoprost and physostigmine have mostly additive ocular hypotensive effects in human eyes. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:857-861.
9. Shin DH, McCracken MS, Bendel RE, Pearlman R, Juzych MS, Hughes BA et al: The additive effect of latanoprost to maximum-tolerated medications with low-dose, high-dose and no pilocarpine therapy. *Ophthalmology* 1999;106:386-390.
10. Fristrom B, Nilsson SE. Interaction of PhXA41, a new prostaglandin analogue, with pilocarpine. A study on patients with elevated intraocular pressure. *Arch Ophthalmol* 1993;111:662-665.
11. Orzalesi N, Rossetti L, Invernizzi T, Bottoli A, Autelitano A: Effect of timolol, latanoprost and dorzolamide on circadian IOP in glaucoma or ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(9):2566-2573.
12. Goldberg I, Ashburn FS, Kass MA, Becker B: Efficacy and patient acceptance of pilocarpine gel. *Am J Ophthalmol* 1979;88:843-846.
13. March WF, Stewart RM, Mandell AI, Bruce LA: Duration of effect of pilocarpine gel. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1270-1271
14. Aldrete J, McDonald TO, DeSousa B: Comparative evaluation of pilocarpine gel and timolol in patients with glaucoma. *Glaucoma* 1983;5:236-241.
15. Mandell AI, Bruce LA, Khalifa MA: Reduced cyclic myopia with pilocarpine gel. *Ann Ophthalmol* 1988;20:133-135.
16. Kaufman PL: Prostaglandins and cholinomimetics (Editorial). *Arch Ophthalmol* 1997;115:911-913.