

การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบประสิทธิภาพการใช้ยาแอมชูลอซินร่วมกับโซลิเฟนาซีน
เปรียบเทียบกับแอมชูลอซินอย่างเดียวในการรักษาภาวะกระเพาะปัสสาวะไวเกิน
ของผู้ป่วยต่อมลูกหมากโต

นายอภิรักษ์ สันติงามกุล

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

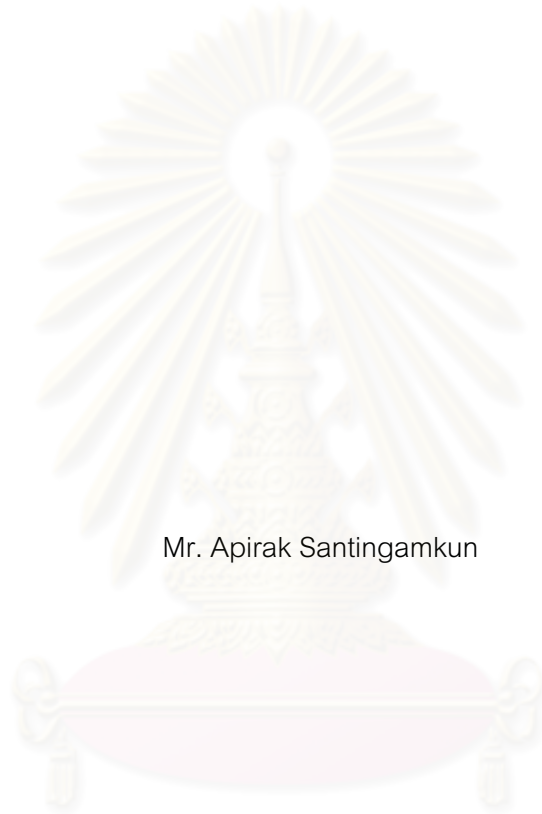
สาขาวิชาการพัฒนาสุขภาพ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2550

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL COMPARING THE EFFICACY OF THE
COMBINATION TREATMENT WITH TAMSULOSIN PLUS SOLIFENACIN AND
TAMSULOSIN ALONE FOR OVERACTIVE BLADDER RELATED WITH
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA



Mr. Apirak Santingamkun

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Health Development

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2007

Copyright of Chulalongkorn University

อภิรักษ์ สันติงามกุล : การศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบประสิทธิภาพการให้ยาแอมซูโลซินร่วมกับโซลิเฟนนาซินเปรียบเทียบกับแอมซูโลซินอย่างเดียวในการรักษาภาวะกระเพาะปัสสาวะไวเกินของผู้ป่วยต่อมลูกหมากโต. (A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL COMPARING THE EFFICACY OF THE COMBINATION TREATMENT WITH TAMSULOSIN PLUS SOLIFENACIN AND TAMSULOSIN ALONE FOR OVERACTIVE BLADDER RELATED WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA) อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ.นพ.เกรียงศักดิ์ ประสพสันติ, 51 หน้า.

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของการรักษาอาการทางระบบปัสสาวะ ในผู้ป่วยต่อมลูกหมากโตที่รับประทาน แอมซูโลซินร่วมกับยาหลอก และแอมซูโลซินร่วมกับโซลิเฟนนาซิน

รูปแบบการศึกษา: การ ศึกษาเชิงทดลองทางคลินิกแบบปกปิดสองฝ่ายโดยการสุ่มร่วมกับการให้ยาหลอก

สถานที่ทำวิจัย: โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ

วิธีการศึกษา: ผู้ป่วย 55 รายอายุเฉลี่ย 66.6 ปี มีอาการปัสสาวะผิดปกติซึ่งเกิดจากต่อมลูกหมากโตและมีอาการกระเพาะปัสสาวะบีบตัวไวเกิน โดยผู้ป่วยจะได้รับยาแอมซูโลซิน 2 สัปดาห์ก่อนมีการสุ่มเพื่อให้ยาแอมซูโลซินร่วมกับยาหลอก หรือยาแอมซูโลซินร่วมกับยาโซลิเฟนนาซิน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ โดยประเมินความรุนแรงของการปัสสาวะด้วยแบบสอบถาม IPSS, OAB screener score ความแรงในการปัสสาวะและปริมาณปัสสาวะเหลือค้าง ตลอดจนอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยที่รับยาแอมซูโลซินร่วมกับยาโซลิเฟนนาซินมีคะแนน Irritative symptom score และ Bladder sensation scale ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเทียบกับกลุ่มที่ได้แอมซูโลซินร่วมกับยาหลอก ($P=0.005$, $P=0.049$) สำหรับค่าความแรงในการปัสสาวะและปริมาณปัสสาวะที่เหลือค้างไม่พบที่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแต่ละกลุ่ม อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นพบว่า อาการปากแห้งและท้องผูกพบบ่อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาแอมซูโลซินร่วมกับยาโซลิเฟนนาซินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.005$, $P<0.001$) แต่อาการที่พบมักเป็นน้อยและไม่มีผู้ป่วยหยุดการรักษาเนื่องจากผลข้างเคียง

สรุป: ผู้ป่วยต่อมลูกหมากโตที่มีความผิดปกติของการขับถ่ายปัสสาวะร่วมกับมีอาการกระเพาะปัสสาวะไวเกิน ได้รับยาแอมซูโลซินร่วมกับยาโซลิเฟนนาซิน พบว่ามีอาการ irritative symptoms ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนั้นยังพบว่ามีการลดลงของคะแนน Bladder Sensation และมีคะแนนคุณภาพชีวิตดีขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก โดยไม่พบว่ามี การเปลี่ยนแปลงของความแรงในการปัสสาวะและปริมาณเหลือค้าง แต่พบว่ามีผลข้างเคียงเพิ่มขึ้นโดยเฉพาะอาการปากแห้งและท้องผูก อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นมักรุนแรงน้อยและไม่รบกวนต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

สาขาวิชา.....การพัฒนาระบบสุขภาพ.....ลายมือชื่อนิสิต.....
ปีการศึกษา.....2550.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....

497 50090 30 : MAJOR HEALTH DEVELOPMENT

KEY WORD: CHOLINERGIC ANTAGONIST / ADRENERGIC ANTAGONIST / PROSTATIC HYPERPLASIA / OVERACTIVE BLADDER / RANDOMIZED-CONTROL TRIAL

APIRAK SANTINGAMKUN: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL COMPARING THE EFFICACY OF THE COMBINATION TREATMENT WITH TAMSULOSIN PLUS SOLIFENACIN AND TAMSULOSIN ALONE FOR OVERACTIVE BLADDER RELATED WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA. THESIS PRINCIPAL ADVISOR: ASSOC. PROF. KRIANGSAK PRASOPSANTI, 51 pp.

Objective: To compare the efficacy of lower urinary tract symptoms (LUTS) relief in patients who had benign prostatic hyperplasia (BPH) and symptoms of overactive bladder (OAB) taking tamsulosin with placebo and tamsulosin with solifenacin.

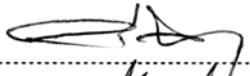
Design: Randomized double-blind placebo controlled trial

Setting: King Chulalongkorn Memorial hospital which is a tertiary care center

Research Methodology: Fifty five patients, mean age 66.6 years with LUTS from BPH and OAB symptoms were randomly allocated into two groups after receiving tamsulosin for 2 weeks. Control group received tamsulosin with placebo (vitamin C). Treatment group received tamsulosin with solifenacin. Both groups had 4 week course of study. Efficacy outcomes were recorded including IPSS score, OAB screener score and Bladder Sensation Scale. Safety and tolerability outcomes were uroflowmetry monitoring and any adverse events.

Results: Patients who receive both tamsulosin and solifenacin (treatment group) were significantly decreased in irritative symptom score and bladder sensation scale ($P=0.005$, $P=0.49$ respectively). No difference in maximum urinary flow rate and residual urine was observed. Adverse events were found in treatment group more common than in control group, especially dry mouth and constipation ($P=0.005$, $P<0.001$).

Conclusion: Combination of tamsulosin (adrenergic blockade) and solifenacin (antimuscarinic agent) demonstrated significant reduction of irritative symptoms and Bladder sensation scale in BPH patient including quality of life score from IPSS. No difference in maximum flow rate and post-void residual urine in both groups were observed. Adverse events were found in treatment group more often than in control group especially dry mouth and constipation. Although most adverse reactions were mild and did not disturb patients' quality of life.

Field of Study: Health Development..... Student's Signature: 

Academic Year: 2007..... Principal Advisor's Signature: 

ACKNOWLEDGEMENTS

The author would like to express his grateful to Associate professor Kriangsak Prasopsanti for his kindness to serve as the author's academic advisor. His invaluable support is deeply appreciated.

The research was accomplished under the great helps of Dr. Wasan Sethawong and Dr. Tosapol Sasiwongpakdi who diligently served as co-authors for the whole study.

Special thanks Mr. Pacheon Nekhontod, scientist of Division of Urology, Department of Surgery, for his time to audit the data.

Finally, the author would like to sincerely express his gratitude to all teachers of Thai CERTC consortium for the knowledge and suggestion during the course of study.



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

	Page
ABSTRACT (THAI).....	iv
ABSTRACT (ENGLISH).....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
CONTENT.....	vii
LIST OF TABLES.....	viii
CHAPTER I INTRODUCTION.....	1
1.1 BACKGROUND AND RATIONALE.....	1
1.2 LITERATURE REVIEW.....	2
CHAPTER II RESEARCH METHODOLOGY.....	6
2.1 Research questions.....	6
2.2 Research objectives.....	6
2.3 Research hypothesis.....	6
2.4 Statistical hypothesis.....	7
2.5 Key words.....	7
2.6 Operational definition.....	7
2.7 Research design.....	7
2.8 Research methodology.....	8
2.9 Data collection.....	14
2.10 Data analysis.....	14
2.11 Ethical consideration.....	16
2.12 Limitation.....	16
2.13 Implication.....	17
2.14 Obstacles.....	17
CHAPTER III RESULTS.....	19
3.1 Basic characteristics of patients and baseline data.....	19
3.2 Primary outcome analysis.....	21
3.3 Safety and tolerability outcome.....	24
CHAPTER IV DISCUSSION.....	27
REFERENCES.....	31

	Page
APPENDICES.....	34
APPENDIX A.....	35
APPENDIX B.....	37
VITAE.....	51



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

	Page
Table 1 : Study schedule.....	12
Table 2 : statistical analysis in each type of data.....	15
Table 3 : Demographic data and baseline characteristics.....	19
Table 4 : Baseline clinical characteristics.....	20
Table 5 : Efficacy outcomes.....	21
Table 6: Safety outcomes.....	24
Table 7: Adverse events.....	25
Table 8 : Clinical significant adverse events.....	26



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

	Page
Figure 1 : Flow of the study.....	13
Figure 2 : Distribution of the reduction of IPSS scores after treatments in each group..	22
Figure 3 : Distribution of the reduction of irritative symptom score after treatment in each group.....	22
Figure 4 : Reduction of the irritative symptom scores after end of treatments.....	23
Figure 5 : Distribution of Bladder sensation scale at the end of treatments in each group.....	23



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHAPTER I

BACKGROUND AND RATIONALE

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a common problem in elderly men. Historically, almost all symptoms that reflected a micturition disorder in older men applied into the term Prostatism. This term unfortunately implied that the cause of the problem was the prostate, which was found clearly not to be the case in many instances in the later years. The World Health Organization sponsored consultations on BPH and has recommended changes to the terminology related to urinary symptoms and the prostate in elderly men. The term LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms) was introduced and has been adopted as the proper terminology to apply to any patient, regardless of age or sex, with urinary symptoms but without implying the underlying problem. LUTS were divided into “irritative” or “storage/filling” symptoms, which consist of urinary urgency, urge incontinence, frequency and nocturia. Another entity was “obstructive symptoms” or “emptying/voiding” symptoms which are hesitancy, poor stream, intermittency or dribbling, etc.

BPH is mostly a quality of life issue. We uncommonly see complication related to BPH at the present time except acute urinary retention. Pharmaceutical treatment is the first choice in the significant, troublesome symptoms. The two commonly used classes of drugs are alpha-blocker and 5AR inhibitors. Both are aimed at relieving the condition of bladder outlet obstruction. However detrusor overactivity is quite common in the patients with BPH and related to the symptoms of overactive bladder (frequency, urgency and nocturia)

Anticholinergic drugs are widely used in treatment of overactive bladder, especially in women. In this study, we prospectively evaluated the effectiveness and safety of combined therapy with alpha1-Antagonist (Tamsulosin) plus a new anticholinergic (Solifenacin) in a select patients with symptoms of BPH

LITERATURE REVIEW

It is known that BPH is very common in elderly men, but many do not understand that Benign Prostate Hyperplasia (BPH) is not a medical problem in itself, it is a histological diagnosis, which can be the medical problem related to micturition.

The incidence of BPH increases with age, there is clinical evidence in 50% of the male population by age 50 years, and in 80% by age 80 years [1, 2]. The excessive cell proliferation associated with BPH causes the condition known as Benign Prostate enlargement (BPE), which is not necessarily a problem but may cause narrowing of the urethral lumen. BPH also can lead to Bladder outlet obstruction (BOO) and BOO in the elderly male is almost always secondary to BPH. Moderate to severe Lower urinary tract symptoms (LUTS) are described to occur in 18%, 29%, 40% and 56% of men in their 40s, 50s, 60s and 70s respectively [1]. The term Benign Prostate Obstruction (BPO) actually refers to BOO that occurs concurrently with BPE [3].

While there is significant overlap in the prevalence of LUTS, BPH and BOO, any of these conditions can exist without the others. BOO is uncommonly seen from urethral structure, bladder neck contracture, bladder neck dysfunction, and striated sphincter dyssynergia.

LUTS that may be related to BPO include urgency, frequency, Nocturia and possibly urge urinary incontinence during the storage stage of micturition. Emptying symptoms associated with BPO can include straining to void, weak urinary stream, feeling of incomplete emptying and a perceived need for repeat voiding. With any of these symptoms, the patient should be considered for pharmacological or surgical treatment only if he has significant or troublesome LUTS associated with BPO, or if the situation has created a risk for lower or upper urinary tract dysfunction. It has been reported that a mean rate of 13.6% of patients presenting for surgical treatment of BPO have upper tract deterioration and azotemia [4]. Potential complications of BPO can include urinary retention, renal impairment, urinary tract infection, gross hematuria, bladder stone, bladder decompensation and overflow incontinence as a result of retention [5].

Detrusor overactivity (DO) or involuntary bladder Contractions occurs in approximately 50% of men with documented BPO [6]. The pathophysiology of this association is uncertain, but the overactivity disappears in approximately 70% after outlet reduction [7].

There are 2 mechanisms by which the prostate can cause bladder obstruction. First is by the narrowing of the urethral lumen due to the BPE. This is described as the static component of bladder obstruction, because it remains constant related to size. The dynamic component consists of Prostatic smooth muscle tone, which is mediated by the noradrenergic effect on alpha-adrenergic receptors [8]. Smooth muscle tone is found in the prostate stroma (which contains smooth muscle and connective tissue), prostatic capsule and urethra. It is mediated by alpha1-adrenergic receptors. Prostatic smooth muscle tone can be increased by such agents as systemic decongestants containing an alpha-adrenergic agonist which increased tone and may precipitate increased symptoms of BPO, urinary retention or decreased flow rate. Smooth muscle tone can be decreased with alpha-adrenergic antagonists (also known as alpha-blockers). This is the basis of one type of pharmacological treatment of LUTS secondary to BOO. Commonly prescribed agents include terazosin, doxazosin, tamsulosin and alfuzosin.

Medical treatment of LUTS related to BPO is now considered the initial choice and alpha-adrenergic antagonists remain the most widely used pharmacological agent. However, most of the therapeutic advances are directed towards relief of bladder outflow resistance. In fact, the most bothersome symptoms of BOO are those associated with storage symptoms of DO (or overactive bladder (OAB)), although voiding symptoms are more prevalent [9] Thus, treating these bothersome symptoms is an important goal for the management of co-morbid symptomatic DO and BOO.

It has been previously suggested that the addition of an anticholinergics to BPH therapy would lead to urinary retention. It is now believed that this is not the case unless the patients are already very close to being in retention.

Abrams et al found that 2 mg tolterodine twice daily did not significantly affect maximum flow rate, detrusor pressure or Post-voided residue urine (PVR) in men with urodynamically proven BOO, OAB, and PVR less than 40% maximum cystometric

capacity [10]. The study population was not receiving concomitant alpha-adrenergic antagonists or 5AR inhibitors.

Athanasopoulos et al [11] evaluated the addition of 2 mg tolterodine twice daily to 0.4 mg tamsulosin daily and found the combination therapy to significantly improve QOL in patients with OAB and BOO, compared to patients treated with tamsulosin monotherapy ($p=0.0003$). No patients experienced acute urinary retention, and tolterodine did not affect urine flow or PVR. Based on these studies, it is considered safe to offer antimuscarinic therapy to those patients on alpha-adrenergic antagonists with or without 5AR inhibitors who are still experiencing troublesome symptoms of OAB. It should be noted, however, that patients with significant PVR (more than 350ml) should not receive this therapy because there is potential for increased risk of infection, further bladder decompensation or renal insufficiency.

Lee et al [12] evaluated the combination of doxazosin GITS (alpha-adrenergic antagonists) and propiverine hydrochloride in BPO with OAB patients. They found improvement rates with regard to urinary frequency (23.5% vs 14.3%, $p=0.004$), average micturition volume (32.3% vs 19.2% $p=0.004$). Patient satisfaction rates were found to be significantly higher in combination group ($p=0.002$). However, post-void residual urine and overall adverse event rates were also higher in combination therapy.

Kaplan SA et al [13] conducted the first randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of combination of tolterodine (anti-muscarinic drug) and tamsulosin (alpha-adrenergic antagonists). They found that in the combined group ($n=172$) showed benefit by week 12 compared with 132 patients receiving placebo and tamsulosin. Patients receiving tolterodine ER plus tamsulosin experienced significant reductions in urgency incontinence, urgency episodes and nocturia compared to patients receiving tamsulosin plus placebo.

Solifenacin is a new bladder-selective, muscarinic (M1 and M3) receptor antagonist. In animal studies, the selectivity of solifenacin for the bladder over the salivary glands was greater than that of tolterodine, oxybutynin, darifenacin or atropine [14-16]. In large, 12- week, randomized, double-blind, multi-centre clinical trials, solifenacin 5 and 10 mg once daily improved symptoms of OAB and increased functional bladder capacity to a significantly greater extent than placebo [17-19]. In the

STAR study, solifenacin 5 or 10 mg once daily was non-inferior to tolterodine extended release (ER) 4 mg daily for improving urinary frequency and had significantly greater efficacy than tolterodine ER for improving other symptoms of OAB (episode of urgency, incontinence and urge incontinence) and increasing functional bladder capacity [19].

Regarding the physiology of alpha-adrenergic receptors at bladder outlet and muscarinic receptors at detrusor muscle, the combined use of adrenergic antagonists and anticholinergic medications to treat voiding symptoms would potentially be more beneficial than either alone, especially effective in certain patient population. However, there were only 2 open-labeled randomized controlled studies that showed improvement of LUTS in selected patients who had OAB related to BPH. In this study, we prospectively evaluate the efficacy and safety of combined therapy with an alpha1-adrenergic antagonist(tamsulosin) plus a new anticholinergic(solifenacin) in a select group of patients with OAB related to BPH.



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHAPTER II

RESEARCH METHODOLOGY

2.1 Research Questions

3.1.1 Primary research question

Do men with OAB related to BPH who received tamsulosin and solifenacin for 4 weeks have at least 2.0 difference in mean change of irritative symptom scores compared with tamsulosin alone?

3.1.2 Secondary research question

1. Do men with OAB related to BPH who received tamsulosin and solifenacin for 4 weeks have any change of Overactive Bladder Screener scores and overall satisfaction scores compared with tamsulosin alone?

2. Do men with OAB related to BPH who received tamsulosin and solifenacin for 4 weeks have any difference in mean change of urinary flow rate and post-voided residue urine compared with tamsulosin alone?

3. Do men with OAB related to BPH who received tamsulosin and solifenacin for 4 weeks have any difference in adverse events compared with tamsulosin alone?

2.2 Research Objectives

3.2.1 To compare the efficacy of tamsulosin plus solifenacin and tamsulosin alone in men with OAB related to BPH

3.2.2 To compare urinary flow rate and post-voided residue urine between patients who received tamsulosin plus solifenacin and tamsulosin alone.

3.2.3 To compare adverse events between patients who received tamsulosin plus solifenacin and tamsulosin alone.

2.3 Research hypothesis

There are differences in change of irritative symptom scores between men with OAB related to BPH who received tamsulosin and solifenacin for 4 weeks.

2.4 Statistical hypothesis

Null Hypothesis

There are no significant differences in mean change of irritative symptom scores between men with OAB related to BPH who received tamsulosin and solifenacin for 4 weeks.

Alternative hypothesis

There are significant differences in mean change of irritative symptom scores between men with OAB related to BPH who received tamsulosin and solifenacin for 4 weeks.

2.5 Keywords

prostate, prostatic hyperplasia, cholinergic antagonists, adrenergic alpha-antagonists, overactive bladder

2.6 Operation definition

OAB is a condition that results from sudden, involuntary contraction of the muscle in the wall of the urinary bladder. OAB causes a sudden and unstoppable need to urinated (urgency) with or without urge incontinence, including frequent urination (more than 8 times in 24 hours) and nocturia (waking to go to toilet more than once at night)

Men with OAB related to BPH are defined as ones who have OAB secondary from BPH.

International Prostate Symptom Score (IPSS) is adopted from AUA symptom score. It has 7 questions to evaluate the severity of lower urinary tract symptoms plus one question to evaluate the general quality of life.

Irritative symptom scores are sum score of question number 2, 4 and 7 from IPSS which is the sub-score to evaluate the severity of storage symptoms of patients with BPH.

2.7 Research design

Randomized double-blinded placebo controlled trial

2.8 Research methodology

Population and sample

Target population

Men with OAB related to BPH

Sample population

Male patients who were in eligible criteria recruited from urological outpatient department at King Chulalongkorn Memorial Hospital.

Inclusion criteria

- Elderly male patients who had lower urinary tract symptoms and were clinically diagnosed to be benign prostate hyperplasia from history and physical examination by urologists
- Any eligible patient who received any alpha-adrenergic blocking agent or anti-muscarinic agent needed to stop this/these medication for 3 weeks (wash-out period)
- total IPSS scores more than 7
- Age more than 50 years
- Irritative symptom scores more than 3
- Written informed consent had been obtained.

Exclusion criteria

- Maximum urinary flow less than 8 ml/sec
- Significant post-void residual volume (PVR more than 200ml)
- Serum PSA more than 4 ng/dl or Abnormal prostate finding from digital rectal examination that required prostate biopsy.
- Abnormal urinalysis (microscopic hematuria or pyuria)
- Patient with a neurological cause for abnormal detrusor activity.
- Diabetic neuropathy
- History of postural hypotension or syncope
- Evidence of a symptomatic urinary tract infection, chronic inflammation such as bladder stones, previous pelvic radiation

therapy or previous or current malignant disease of the pelvic organs

- Uncontrolled narrow angle glaucoma, urinary or gastric retention or any other medical condition which in the opinion of the investigator makes the use of anticholinergics contra-indicated
- Known hypersensitivity to alpha-adrenergic antagonists or anticholinergics

Sample size calculation

The primary outcome of the study was mean change of irritative symptom scores from IPSS. And therefore the null and alternative hypotheses were as follows:

$$H_0 = \mu_1 - \mu_2 < 2$$

$$H_a = \mu_1 - \mu_2 \geq 2$$

- μ_1 = Mean of irritative symptom scores in patients received tamsulosin plus placebo at 4 weeks.
- μ_2 = Mean of irritative symptom scores in patients received tamsulosin plus solifenacin at 4 weeks.

Sample size estimation is based on Analysis of Covariance (ANCOVA) according to the following formula.

$$n = 2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 (1 - r^2) / ((\bar{X}_1 - \bar{X}_2) / SD)^2$$

Where $\alpha=0.05$ (two-tailed), $\beta=0.2$ ($Z_{0.025}=1.96$, $Z_{0.2}=0.84$)

$$\mu_1 = 8, \mu_2 = 6, r = 0.5$$

Compare μ_1 and μ_2 estimate 2 points difference	μ_1	μ_2	SD1	SD2	n/group
	8	6	3.0	3.0	27

For the estimation of 10% dropouts, the estimated sample size in each should be 30 cases.

Randomization and allocation concealment

The patients who meet the eligible criteria would be randomized in an 1:1 ratio to one of two treatment groups

Tamsulosin and placebo group

Tamsulosin and solifenacin group

The randomization list would be computer-generated random sequence.

The allocation would be concealed and blinded to urologist, patients and all other personnel involved in this study.

Intervention

This would be a study to compare two treatments. The study would be conducted during 6 weeks period.

Four visits were planned:

D0 (an inclusion visit): All patients received tamsulosin (0.2mg) once daily at night.

D14: Patients were randomized to receive either tamsulosin (0.2mg) and placebo or tamsulosin (0.2mg) and solifenacin (5mg). Study medications were packaged in a concealed card to maintain blinding.

D28: Intermediate visit

D4: End-point visit

Practical conduct of the study

Day 0 (D0): Inclusion visit

- Patients were asked to give their written consent to participate in the study after having received an explanation of the protocol.
- Collection of demographic data, disease history (onset of LUTS, previous and concomitant LUTS treatments), associated diseases, relevant concomitant medications, Measurement of blood pressure and heart rate, body weight, digital rectal examination, UA, serum PSA, serum creatinine,

Assessment of urinary symptoms by patient (IPSS and OAB screener questionnaire), uroflowmetry and PVR

- Verification of inclusion and exclusion criteria
- The patients were prescribed tamsulosin (0.2mg) once at night.

Day 14 (D14): Treatment visit

- Patients were randomized to receive either tamsulosin (0.2mg) and placebo or tamsulosin (0.2mg) and solifenacin (5mg).
- Measurement of blood pressure and heart rate, Assessment of urinary symptoms by patient (IPSS and OAB screener questionnaire), uroflowmetry and PVR

Day 28 (D28): Intermediate visit

- This visit took place 14 days(± 3 days) after the inclusion visit
- Measurement of blood pressure and heart rate, collection of any report of adverse events, assessment of patient compliance
- The patients were prescribed the study medication for 14 days

Day 42 (D42): Final visit

- Measurement of blood pressure and heart rate, Assessment of urinary symptoms by patient (IPSS and OAB screener questionnaire), uroflowmetry and PVR, Overall satisfaction questionnaire
- collection of any report of adverse events, assessment of patient compliance

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Table 1 : Study schedule

	Day0	Day14	Day28	Day42
Informed consent	X			
Demographics	X			
Disease history	X			
Medical history, associated diseases & medication	X			
Physical Examination (including DRE)	X			
Vital signs (BP, Heart rate)	X	X	X	X
UA, serum PSA, serum creatinine	X			
IPSS & OAB screener	X	X		X
Adverse events		X	X	X
Uroflowmetry & PVR	X	X		X
Overall satisfaction questionnaire				X

Adverse events (AE) were defined as any unfavorable or unintended sign, symptom or disease temporally associated with the use of this medicine, whether or not considered related to this medicine.

As soon as a serious adverse event was observed, at anytime during the study, the doctor informed ethic committee immediately or within 24 hours.

Serious adverse events (SAE) were defined as any untoward medical occurrence that any dose:

- Results in death
- Requires in-patient hospitalization or leads to prolongation of hospitalization
- Results in persistent or significant disability/ incapacity
- Is life threatening
- Requires intervention to prevent permanent impairment or damage.

Drop-out: The patients might drop out of the study if they decided to do so, at any time and irrespective of the reason, or this might be the doctor decision. All the drop-outs were recorded and given the reason. For patients lost to follow up, the case record form was filled in up to the last visit performed. The doctor would make every effort to discover the reason why the patient failed to attend the visit and to determine state of health.

Compliance: the doctor asked at each visit for the treatment was taken on a regular basis and the remaining of the drugs was counted.

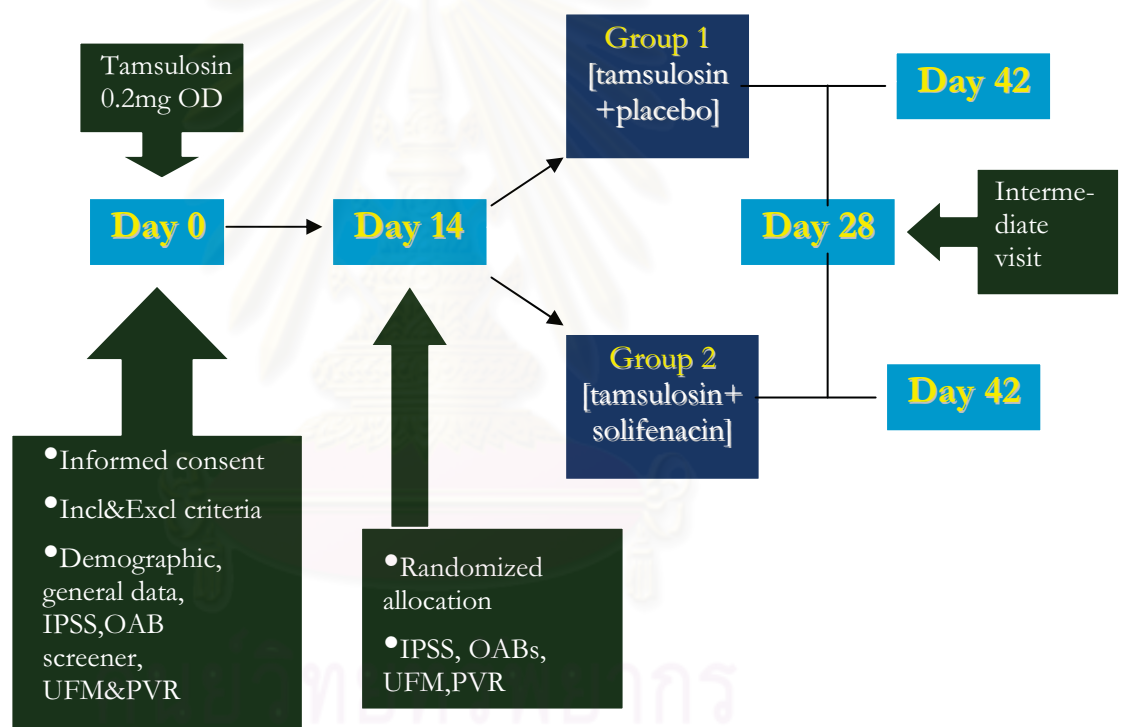


Figure 1: Flow of the study

Outcome assessment

Patient population

The primary population was defined as all patients who were randomized and took at least 1 dose of double-blinded study medication after randomization.

Primary efficacy variable

The primary efficacy variable was improvement in irritative symptom scores from IPSS and OAB screener scores after 4 weeks of treatment. The primary comparison was the mean change of irritative symptoms score between 2 groups. The more negative mean change was the more efficacious.

The secondary variable was any change in maximum flow rate and PVR. The mean change of both variables showed safety of combination treatment group compare to tamsulosin and placebo group. The more negative mean change of urinary flow rate or the more positive mean change of PVR would be the adverse events from solifenacin.

2.9 Data collection

Desmographic data, baseline characteristics

Age(year), weight(kg), UA, PSA, Cr, IPSS, maximum urinary flow rate (ml/sec), PVR(ml)

Outcome

Irritative symptom scores from IPSS

OAB screener questionnaire

maximum urinary flow rate (ml/sec) and PVR(ml)

Adverse events

2.10 Data analysis

All data was analyzed as intention-to-treat basis composed with all included patients who had at least one study drug intake after randomization. Missing data would be checked in the data management report. The decision to replace a missing item for the calculation would be taken prior to the end of the study. The demographic and baseline quantitative data were presented as mean, standard deviation, min, max. For the descriptive statistics used for the qualitative data (adverse events) were n and percentages.

For the primary efficacy endpoint of mean change of irritative symptom scores and OAB screener scores, analyses of co-variance (ANCOVA) or Mann-Whitney U test

of difference would be used, based on whether there were assumption about parameter or not, to compare with the two treatment groups.

The endpoint of mean change of urinary flow rate and PVR, ANCOVA or t-test of mean difference would be used.

Regarding adverse events, Chi-square test or Fisher's exact test was used to analysis.

All statistical analysis would be calculated using SPSS/PC version 11.5. A two sided significant level of 0.05 was used for all analysis.

Table 2 : statistical analysis in each type of data

Type of data	Scale	Statistical analysis
<ul style="list-style-type: none"> ● Irritative symptom score/IPSS ● OAB screener scores ● Bladder sensation scale 	Continuous Continuous Ordinal	ANCOVA or Mann-Whitney U test of difference ANCOVA or Mann-Whitney U test of difference Chi-square test or Fisher's exact test
Maximum flow rate	Continuous	ANCOVA, or Mann-Whitney U test of difference
Post-void residue urine	Continuous	ANCOVA or Mann-Whitney U test of difference
Adverse drug events <ul style="list-style-type: none"> ● Constipation ● Dryness ● Blurred vision ● Dizziness ● other 	Ordinal Ordinal Ordinal Ordinal Ordinal	Chi-square test or Fisher's exact test

2.11 Ethical consideration

The researcher submitted the documents required by the regulations according to Ethics Committee and obtained their opinion in writing. Patients were not included until the approval of the Ethics Committee had been received. During the trial, any amendments or modifications to the protocol should be sent to the Ethics Committee. It should also be informed of any event likely to affect the safety of patients or compromise the continuation of the trial.

The trial conducted in accordance with ICH guidelines for Good Clinical Practice. All eligible patients received detail of the study protocol and research assistants would explain the protocol thoroughly to the patients. All patients had to be given written informed consent before enrollment. The patient's right to confidentiality was maintained during data collection and processing.

Tamsulosin was registered by Thai FDA to be used for the indication of LUTS in men suggestive of BPO. Solifenacin was also registered by Thai FDA to be used for the indication of OAB both men and women. If the trial medication fails to improve patient symptoms, alpha-adrenergic antagonists would be used alone. If the trial medication was beneficial, it would be the treatment of these patients. We used placebo with tamsulosin to compare with combination treatment because there might be some placebo effects in the treatments and they did no harm in the treatment because only alpha-adrenergic antagonist alone was still a treatment of choice at the present time.

2.12 Limitation

The subjects in this study did not represent all men with symptoms of OAB from BPH because we used the combination treatment in mild to moderate LUTS to prevent any possible adverse events.

The primary outcome of this study should also involve in quality of life assessment because it would reflect the real benefit to the patients. However, at the present time, there was no disease-specific QOL in this group of patients.

2.13 Implication

The results obtained from this study would be on of the information in the treatments of overactive bladder symptoms related to BPH in clinical urologic practice.

2.14 Obstacle

Budget might be the problem of this study.



CHAPTER III

Results

3.1 Basic characteristics of patients and baseline data

Sixty patients were included in the study between July 2007 and February 2008. Five patients were excluded from the study before randomization because of high serum prostatic specific antigen (4 cases) and poor compliance (1 case). Fifty five patients were received randomization allocation into placebo (tamsulosin and placebo) group (27 patients) and treatment (tamsulosin and solifenacin) group (28 patients). All patients completed study. Demographic and baseline clinical characteristics are summarized in Table 3 and Table 4.

Mean age were 68.7 yr-old and 64.6 yr-old in control and treatment group respectively. The most common presented symptom was urinary frequency and the second most common symptom was urgency. Most patients had duration of symptoms more than one year. Maximum flow rate at baseline was 17.32(9.7) ml/s and postvoid residual volume was 52.8(50.4) ml.

Median (range) of irritative symptom score which was primary end point was 7(3-13) and 8(4-15) in control and treatment group respectively. Baseline OAB screener score and bladder sensation scale were showed in Table 4. Both groups had the same median and range of Quality of life score from IPSS questionnaire (median=5, range=2-6).

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Table 3 : Demographic data and baseline characteristics

	Mean (SD) or Number		
	Tamsulosin & Placebo (n=27)	Tamsulosin & Solifenacin (n=28)	Both (n=55)
Age (Yr)	68.7(8.1)	64.6 (7.9)	66.6(8.2)
Systolic BP (mmHg)	139.8 (16.4)	136.5(18.2)	138.1(17.3)
Chief complaint			
Incomplete emptying	1	2	3
Urgency	7	9	16
Poor stream	0	1	1
Nocturia	7	5	12
Frequency	10	11	21
Straining	2	0	2
Duration of symptom			
1-3 mo	3	3	6
3-6 mo	3	2	5
6mo-1yr	4	6	10
>1 yr	17	17	34
Qmax (ml/s)	18.2(8.2)	16.5(11.1)	17.32(9.7)
PVR (ml)	46.9(49.6)	58.4(51.4)	52.8(50.4)

Qmax : maximum urinary flow rate

PVR : post-void residue urine

IPSS : International Prostate Symptom Score

OAB score : Overactive Bladder screener score

Table 4 : Baseline clinical characteristics

	Median (range)		
	Tamsulosin & Placebo (n=27)	Tamsulosin & Solifenacin (n=28)	Both (n=55)
IPSS	16(7-33)	18.5(8-33)	16(7-33)
Irritative symptom score	7(3-13)	8(4-15)	8(3-15)
OAB score	21(2-35)	19(2-32)	20(2-35)
Bladder sensasion scale	3(2-5)	2(2-5)	3(2-5)
IPSS QOL	5(2-6)	5(2-6)	5(2-6)

IPSS : International Prostate Symptom Score

OAB score : Overactive Bladder screener score

IPSS QOL : Quality of life assessment from IPSS questionnaire

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3.2 Primary outcome analysis

Treatment effectiveness for overactive bladder symptoms was assessed using data from IPSS questionnaire and OAB screener score. Irritative symptom score was derived from IPSS questionnaire by score summing only question 2, 4 and 7 which were the symptoms of OAB. Bladder sensation scale was created to classify the severity of overactive bladder symptoms, especially urinary urgency. In the primary effectiveness analysis, sum IPSS score and irritative symptom score of both control and treatment group, including OAB screener score, were not distributed in normal distribution. So I chose nonparametric statistic (Mann-Whitney U test) to analyze the outcome by comparing the difference of each score from second visit to last visit between control and treatment group. Compared with placebo, significant reduction for irritative symptom score was demonstrated in tamsulosin and solifenacin group ($P=0.005$). Total IPSS score was also reduced in treatment group than control group but there was no statistical significant ($P=0.076$). At the end of the study, Bladder Sensation scale in treatment group was significantly less than in control group ($P=0.049$). There was no different in OAB screener score in both groups. (Table 5). Considering

Table 5 : effectiveness outcomes

	Median (range)		
	Placebo	Solifenacin	P value
IPSS reduction	2(-10 to 21)	4(-2 to 17)	0.076
Irritative symptom score reduction	1(-5 to 21)	3(-1 to 13)	0.005
OAB screener score reduction	2(-11 to 15)	3(-8 to 25)	0.302
Bladder sensation scale	2(2-5)	2(2-4)	0.049
IPSS QOL	2(0-5)	1.5(0-5)	0.034
IPSS QOL diff	0(-4-4)	-1(-4-1)	0.031

* Score before treatment minus with score after treatment

Figure 2 : Distribution of the reduction of IPSS scores after treatments in each group.

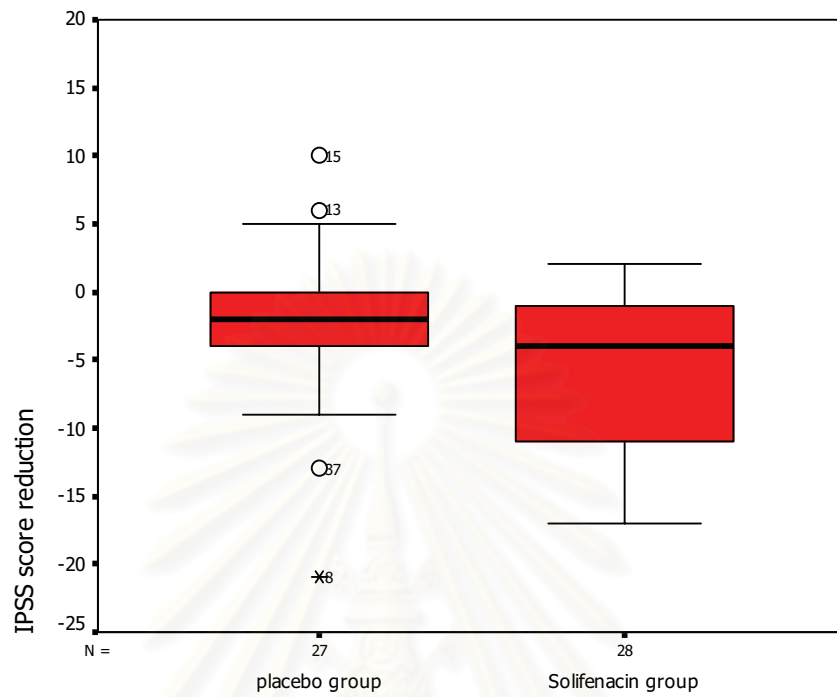


Figure 3 : Distribution of the reduction of irritative symptom score after treatment in each group.

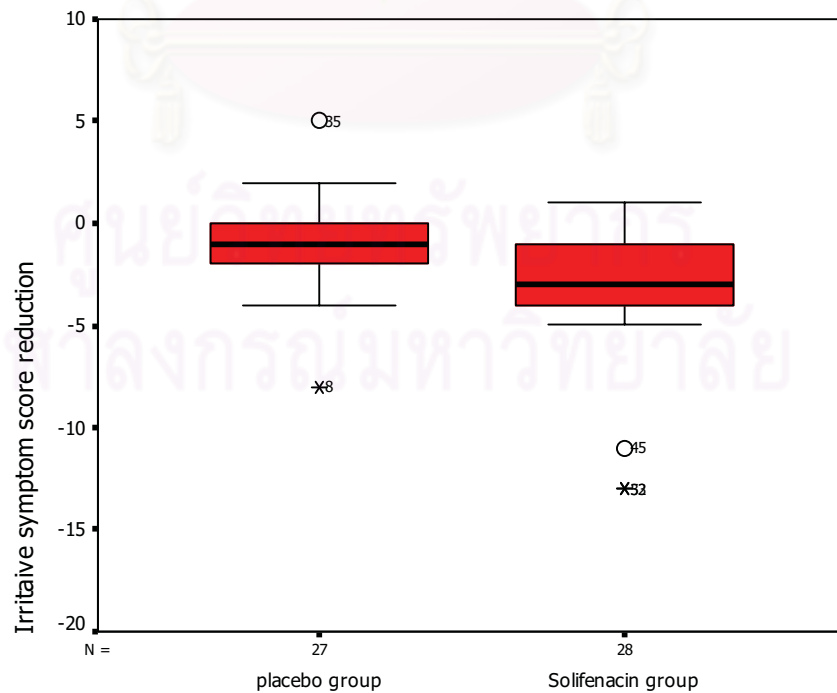


Figure 4 : Reduction of the irritative symptom scores after end of treatments

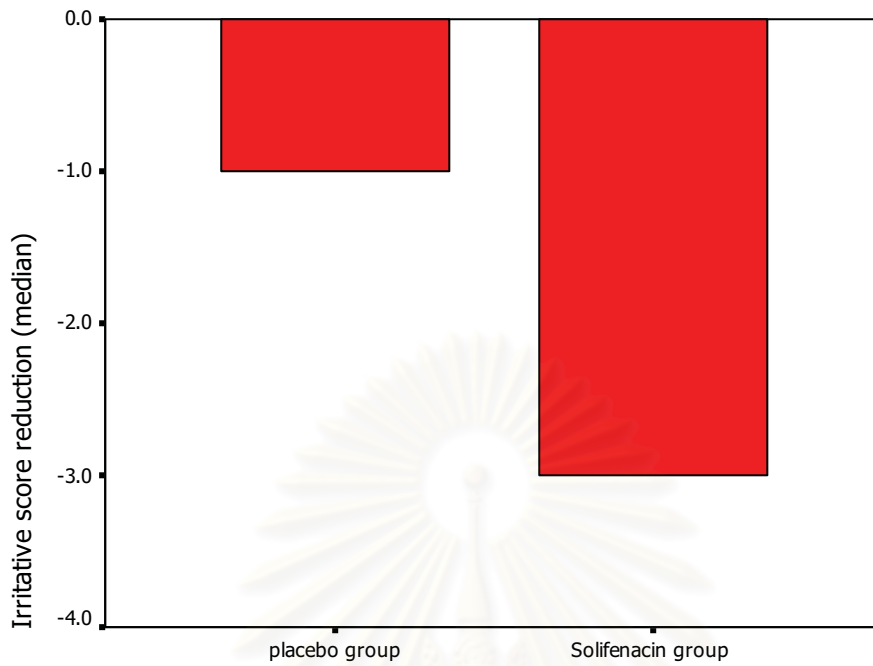
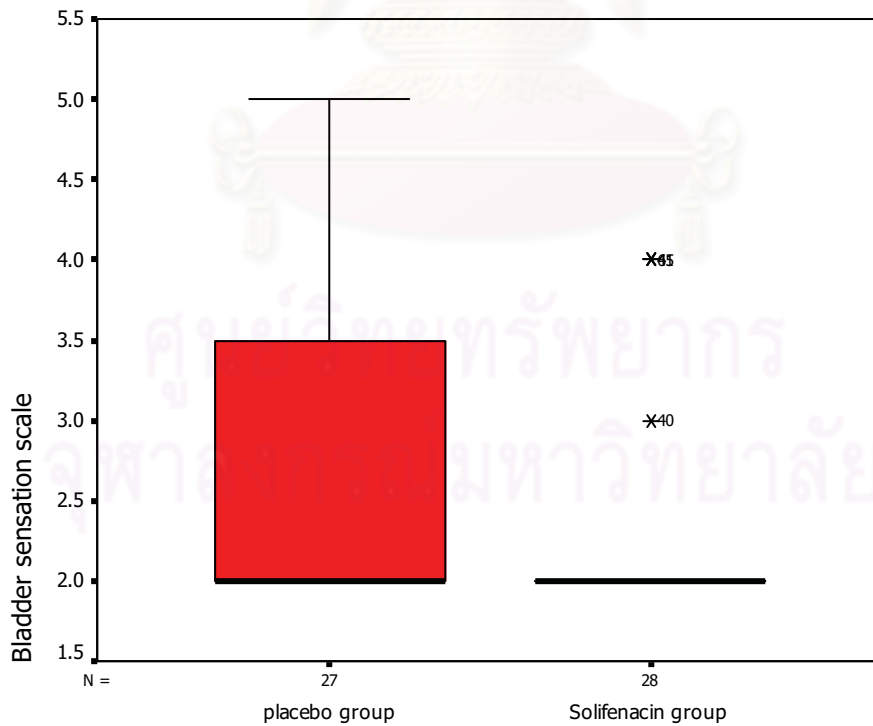


Figure 5 : Distribution of Bladder sensation scale at the end of treatments in each group



3.3 Safety and tolerability outcome

All patients were well tolerated. After randomization allocation, there was no drop out of all patients. Both groups demonstrated slight changes in maximum urinary flow rate compared with baseline (second visit) (tamsulosin plus placebo, -1.49; tamsulosin plus solifenacin, -0.28). But there was no statistical significant between two groups (P=0.627). Patients treated with tamsulosin plus placebo and those treated with tamsulosin plus solifenacin demonstrated 5.2 and 21.61 ml reduction of post-void residual urine. These decreases were not statistically or clinically significant and there were no significant differences in the change in post-void residual volume between 2 groups. No patient in both groups reported urinary retention or increased voiding difficulty during the study.

Table 6 : Safety outcomes

	Mean (SD)		
	Placebo	Solifenacin	P value
Qmax diff (ml/s)	-1.49(6.95)	-0.28(10.87)	0.627
PVR diff (ml)	-5.2(48.43)	-21.61(81.96)	0.37

Qmax diff : Difference of maximum flow rate (Qmax of last visit minus with Qmax of second visit)

PVR diff : Difference of post-void residual urine (PVR of last visit minus with PVR of second visit)

All adverse events in this study were primarily related to cholinergic blockade (dry,mouth, constipation, blurred vision) and adrenergic blockade (Postural hypotension). In tamsulosin and solifenacin group showed significantly increased in adverse events especially dry mouth (P=0.005) and constipation (P<0.001) compared to tamsulosin and placebo group as shown in Table 7. Similar trend was found with blurred vision in treatment group but no statistical difference was observed. Other adverse events were not found difference between two groups.

Table 7: Adverse events

All adverse events	Number (%)		P value
	Tamsulosin & Placebo (n=27)	Tamsulosin & Solifenacin (n=28)	
Dry mouth	7(25.9)	18(64.3)	0.005
Constipation	2(7.4%)	20(71.4)	<0.001
Dizziness	12(44.4)	13(46.4)	0.549
Indigestion	3(11.1)	7(25)	0.163
Difficult voiding	2(7.4)	4(14.3)	0.352
Blurred vision	5(18.5)	9(32.1)	0.198
Postural hypotension	10(37)	13(46.4)	0.333

Most patients who had experience of adverse events were in mild degree and did not disturb with their quality of life. Even though the patients who responded in moderate and severe degree of adverse events, they refused to discontinue the study. The data of all adverse events had classified into two groups (no or mild symptom, moderate or severe symptom), there was no significant difference in both placebo and treatment group (Table 8)

Table 8 : Clinical significant adverse events

Adverse events	Number of cases (%)		P value
	Tamsulosin & Placebo (n=27)	Tamsulosin & Solifenacin (n=28)	
Dry mouth			
moderate to severe	1 (3.7%)	4 (17.3%)	0.352
Constipation			
moderate to severe	2 (7.4%)	4 (14.3%)	0.669
Dizziness			
moderate to severe	5 (18.5%)	2 (7.1%)	0.252
Indigestion			
moderate to severe	2 (7.4%)	1 (3.4%)	0.611
Difficult voiding			
moderate to severe	1 (3.7%)	0 (0%)	0.491
Blurred vision			
moderate to severe	2 (7.4%)	4 (14.3%)	0.669
Postural hypotension			
moderate to severe	4 (14.8%)	1 (3.4%)	0.193
Any adverse events			
moderate to severe	9 (33.3%)	6 (21.4%)	0.375

CHAPTER IV

Discussion

The mainstay of treatment for BPH patients is primarily to provide a rapid and sustained improvement in lower urinary tract symptoms (LUTS) and reduce the long term complications such as acute urinary retention or upper urinary tract deterioration [20]. LUTS can divide into storage symptoms and obstructive symptoms. Storage symptoms consist of urgency, urge incontinence, frequent urination and nocturia. It is usually accepted that storage symptoms are more bothersome and significantly impact the quality of life to the BPH patients as measured by appropriate questionnaires. Detrusor overactivity is considered an obvious cause of storage symptoms. Obstructed-induced detrusor overactivity with irritative voiding symptoms (Storage symptoms) has been attributed to denervation supersensitivity because increased contractile responses of the bladder smooth muscle to cholinergic agonists and electrical stimulation have been observed [21].

At the beginning of this study (August 2006), there was no other randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of an antimuscarinic agent and an alpha-adrenergic antagonist in BPH patients bothered by LUTS including overactive bladder symptoms. In this study, we evaluated the combination of tamsulosin (alpha-adrenergic antagonist) and solifenacin (antimuscarinic agent) in BPH patients with OAB symptoms. The primary end point in this study was irritative symptom scores which was derived from IPSS questionnaire by summing only symptoms of urgency, frequency and nocturia. Compared with placebo group, significant reductions for irritative symptom score and bladder sensation scale were observed in solifenacin plus tamsulosin group by week 4. No significant difference in total IPSS score and OAB screener score were demonstrated. These results suggest that combination treatment of alpha-adrenergic blocker and antimuscarinic agent may have some advantages in elderly men who have BPH an overactive bladder. In the present study, quality of life score from IPSS questionnaire also demonstrated significantly better in treatment group than in placebo group. The finding of reduction in irritative symptom scores may indicate

that the patients who received both active drugs may reduce the frequency of overactive bladder symptoms. Moreover, perception and quality of life of these patients may improved by the reduction of Bladder Sensation scale and quality of life score from IPSS in combined drug group. Similar trend was observed from total IPSS scores; the sum scores were reduced in combined group but could not demonstrate statistical significant difference. At the time of study, many patients were confused with some questions in OAB screener questionnaire; it was a possible cause that the result could not be evaluated properly.

Nevertheless, it is difficult to determine how much change in patient- reported outcome measure. The validated overactive bladder-specific health-related QOL questionnaire, the Overactive Bladder questionnaire [22] is not available in Thai language. The QOL score from IPSS questionnaire is too rough to precisely differentiate the change of quality of life of these patients. Moreover the minimally important difference for how patients perceive treatment benefit has not been determined. However, it is likely that patients reporting improvement from QOL score should experience advantage in their general quality of life perception.

Kaplan SA et al [13] reported the first large-scale, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy of an antimuscarinic agent (Tolterodine ER) and alpha-adrenergic blocker (tamsulosin) at November, 2006. They used patient perception of treatment benefit at week 12 as primary efficacy end point based on the assumption that the patient provides a global response that weighs the risks and benefits of treatment. Eighty percent of 215 patients receiving tolterodine ER plus tamsulosin reported treatment benefit by week 12 compared with 60% of 214 receiving placebo ($P<0.001$), 65% of 209 receiving tolterodine ER ($P=0.48$ vs placebo), or 71% of 207 receiving tamsulosin ($P=0.03$ vs placebo). They found that the tolterodine ER group (single agent) could reduce urgency urinary incontinence episodes per 24 hours significantly, but no difference in treatment benefit and IPSS scores were demonstrated. Whereas in tamsulosin monotherapy group, urge incontinence and micturition per 24 hours were significantly reduced but overall perception of treatment benefit was significantly less than combination group. These findings confirm that antimuscarinic agent can use as an additional agent for BPH patients who experience

overactive bladder symptoms. However we need further studies to classify who are really benefited from the incremental advantages of an antimuscarinic agent.

The benefits and the risks of any treatment should be weighed before applying to the clinical practices. Adverse events of any antimuscarinic agent were primarily related to cholinergic blockade (dry mouth, constipation, blurred vision), but the most serious side effect from previous belief was aggravation of acute urinary retention. However this event may occur only in case of impending bladder decompensate from prolong bladder outlet obstruction, not in the usual circumstances of BPH patients. The low incidence of acute urinary retention was found from previous reports of men enrolled in 3- to 6-month studies of tolterodine ER monotherapy [23-25] or in addition to alpha-adrenergic blockers. In this study, the patients with significant post-void residual volume (more than 200ml) and Maximum urinary flow rate less than 8 ml/s were excluded from the study and no any event of acute retention or impending retention was observed at the end of study. Moreover, No difference in post-void residual urine and maximum flow was demonstrated in both placebo and treatment groups.

Regarding other adverse events, dry month and constipation were observed in treatment group more often than in control group with statistical significant difference. In addition to Indigestion and blurred vision, similar trends of increasing in treatment group were observed. Even in the control group, the patient did not receive any antimuscarinic agent but the incidence of antimuscarinic-related adverse events was higher than expectation. This finding may explain by all patients were received the information of all possible adverse events at the beginning of study and asked for each adverse event in every visit. Considering the severity, no difference in clinically significant adverse events (from moderate to severe) were observed with statistical significant.

In some previous studies [11, 12], invasive urodynamic studies such as cystometry or pressure-flow study were used to demonstrate detrusor overactivity or degree of bladder outlet obstruction. These guidelines were useful in research practices but irrelevant to most clinical practices. In this study, only uroflowmetry and residual urine measurement with ultrasonogram were used to monitor only the safety outcomes.

In the present study, alpha-adrenergic blocker was started for 2 week before random allocation into two groups was initiated. This strategy was carried on because of safety consideration by opening the bladder outlet before starting the agent to suppress bladder contraction. However, the appropriate guideline to administer the combined treatment is not determined because adequate information is still lacking. There were several studies demonstrated some insight into which men will respond to alpha-adrenergic blocker monotherapy and which men may require antimuscarinic combination. For example, the higher baseline IPSS scores appear to be mostly driven by storage subscale or irritative symptom scores [26]. In addition, patients who did not respond to alpha-adrenergic blockers had a trend of more severe symptoms at baseline, including the symptoms that characterize overactive bladder. These patients may benefit in the combination of alpha-adrenergic blocker and antimuscarinic agent. However, future studies are necessary to determine the best methods to identify this group of candidates.

In conclusion, the results of this study demonstrate that some men who had problems of LUTS from BPH especially including overactive bladder symptoms might respond with combined treatment of alpha-adrenergic blockers and antimuscarinic agents as demonstrated by statistically and clinically significant treatment benefit. However adverse events should be weighed in on the decision because the goal of the treatment is to improve the quality of life of these patients

REFERENCES

- [1] Roehrborn CG. Etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history of BPH. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 200.
- [2] Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. Urology 2003;61(1):37-49.
- [3] Abrams P. New words for old: lower urinary tract symptoms for "prostatism". Bmj 1994;308(6934):929-30.
- [4] Burnett AL, Wein AJ. Benign prostatic hyperplasia in primary care: what you need to know. J Urol 2006;175(3 Pt 2):S19-24.
- [5] Jepsen JV, Bruskewitz RC. Office evaluation of men with lower urinary tract symptoms. Urol Clin North Am 1998;25(4):545-54, vii.
- [6] Chapple CR, Smith D. The pathophysiological changes in the bladder obstructed by benign prostatic hyperplasia. Br J Urol 1994;73(2):117-23.
- [7] Abrams PH, Farrar DJ, Turner-Warwick RT, Whiteside CG, Feneley RC. The results of prostatectomy: a symptomatic and urodynamic analysis of 152 patients. J Urol 1979;121(5):640-2.
- [8] Schwinn DA. Novel role for alpha1-adrenergic receptor subtypes in lower urinary tract symptoms. BJU Int 2000;86 Suppl 2:11-20; discussion -2.
- [9] Witjes WP, de la Rosette JJ, Donovan JL, Peters TJ, Abrams P, Kay HE, et al. The International Continence Society "Benign Prostatic Hyperplasia" Study: international differences in lower urinary tract symptoms and related bother. J Urol 1997;157(4):1295-300.
- [10] Abrams P, Kaplan S, De Koning Gans HJ, Millard R. Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction. J Urol 2006;175(3 Pt 1):999-1004; discussion
- [11] Athanasopoulos A, Gyftopoulos K, Giannitsas K, Fisfis J, Perimenis P, Barbalias G. Combination treatment with an alpha-blocker plus an anticholinergic for

- bladder outlet obstruction: a prospective, randomized, controlled study. J Urol 2003 ;169(6):2253-6.
- [12] Lee KS, Choo MS, Kim DY, Kim JC, Kim HJ, Min KS, et al. Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. J Urol 2005;174(4 Pt 1):1334-8.
- [13] Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T, Guan Z. Tolterodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. Jama 2006 Nov;296(19):2319-28.
- [14] Kobayashi S, Ikeda K, Miyata K. Comparison of in vitro selectivity profiles of solifenacin succinate (YM905) and current antimuscarinic drugs in bladder and salivary glands: a Ca²⁺ mobilization study in monkey cells. Life Sci 2004;74(7):843-53.
- [15] Ohtake A, Ukai M, Hatanaka T, Kobayashi S, Ikeda K, Sato S, et al. In vitro and in vivo tissue selectivity profile of solifenacin succinate (YM905) for urinary bladder over salivary gland in rats. Eur J Pharmacol 2004;492(2-3):243-50.
- [16] Robinson D, Cardozo L. The emerging role of solifenacin in the treatment of overactive bladder. Expert Opin Investig Drugs 2004;13(10):1339-48.
- [17] Cardozo L, Lisec M, Millard R, van Vierssen Trip O, Kuzmin I, Drogendijk TE, et al. Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. J Urol 2004;172(5 Pt 1):1919-24.
- [18] Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, Toozs-Hobson P, Warnack W, Drogendijk T, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. Eur Urol 2005;48(3):464-70.

- [19] Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S, Meffan P, Everaert K, Huang M, et al. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. BJU Int 2004;93(3):303-10.
- [20] Schulman CC. Long-term aspects of medical treatment of BPH. Eur Urol 2001;40 Suppl 3:8-12.
- [21] Speakman MJ, Brading AF, Gilpin CJ, Dixon JS, Gilpin SA, Gosling JA. Bladder outflow obstruction--a cause of denervation supersensitivity. J Urol 1987;138(6):1461-6.
- [22] Coyne KS, Matza LS, Thompson CL, Kopp ZS, Khullar V. Determining the importance of change in the overactive bladder questionnaire. J Urol 2006;176(2):627-32; discussion 32.
- [23] Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. J Urol 2005;174(6):2273-5 discussion 5-6.
- [24] Roehrborn CG, Abrams P, Rovner ES, Kaplan SA, Herschorn S, Guan Z. Efficacy and tolerability of tolterodine extended-release in men with overactive bladder and urgency urinary incontinence. BJU Int 2006;97(5):1003-6.
- [25] Kaplan SA, Roehrborn CG, Dmochowski R, Rovner ES, Wang JT, Guan Z. Tolterodine extended release improves overactive bladder symptoms in men with overactive bladder and nocturia. Urology 2006;68(2):328-32.
- [26] McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, Jr., Dixon CM, Kusek JW, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med 2003 ;349(25):2387-98.



APPENDICES

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

APPENDIX A

 <p>คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p>	<p>หนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมในโครงการวิจัย</p>
--	---

การวิจัยเรื่อง “การศึกษาประสิทธิภาพการให้ยาแอมชูลิซอินร่วมกับโซลิเฟนาซินเปรียบเทียบกับแอมชูลิซอิน
 อย่างเดียวในการรักษาภาวะกระเพาะปัสสาวะไวเกินของผู้ป่วยต่อมลูกหมากโต”

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน..... พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว..... ได้อ่าน

รายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วม โครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่.....และ

ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาใบแสดงความยินยอมเข้าร่วม โครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วย เอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการ อธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจ เกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่า ละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบ คำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตราย ใดๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิก เข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผล ต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็น ความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุน การวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยหรือผู้ได้รับอำนาจมอบหมายให้เข้ามาตรวจสอบและประมวลข้อมูล ของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตก ลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของ ผู้เข้าร่วมวิจัยได้ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใดๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิก การเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้น

ถึงตัวข้าพเจ้าได้ ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถ
เลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่าน
กระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการ
รายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัช
ภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้ายินดีลงนามในใบยินยอมนี้เพื่อเข้าร่วมการวิจัยด้วยความเต็มใจ

..... ลงนามผู้ยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย
หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนาม
ข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

..... ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

..... ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

APPENDIX B



Case Report Form

Study: A randomized controlled trial comparing the efficacy of the combination treatment with tamsulosin plus solifenacin and tamsulosin alone for overactive bladder related with benign prostatic hyperplasia

Investigator.....

Hospital.....

Patient ID.....

Inclusion criteria

- Elderly male patients who have lower urinary tract symptoms and are clinically diagnosed to be benign prostate hyperplasia from history and physical examination by urologists
- Age more than 50 years
- Irritative symptom scores more than 3
- Written informed consent has been obtained.

Exclusion criteria

- Maximum urinary flow less than 8 ml/sec at Day 14
- Significant post void residual volume (PVR more than 200ml)
- Evidence of prostate cancer
- Abnormal urinalysis
- Patient with a neurological cause for abnormal detrusor activity.
- Diabetic neuropathy
- History of postural hypotension or syncope
- Evidence of a symptomatic urinary tract infection, chronic inflammation such as bladder stones, previous pelvic radiation therapy or previous or current malignant disease of the pelvic organs
- Uncontrolled narrow angle glaucoma, urinary or gastric retention or any other medical condition which in the opinion of the investigator makes the use of anticholinergics contraindicated
- Known hypersensitivity to alpha-adrenergic antagonists or anticholinergics

Study schedule

	Day0	Day14	Day28	Day42
Informed consent	X			
Demographics	X			
Disease history	X			
Medical history, associated diseases & medication	X			
Physical Examination (including DRE)	X			
Vital signs (BP, Heart rate)	X	X	X	X
UA, serum PSA, serum creatinine	X			
Prostate volume, protrusion	X			
IPSS & OAB screener	X	X		X
Adverse events		X	X	X
Uroflowmetry & PVR	X	X		X
Overall satisfaction questionnaire				X

2.3 Did the patient receive any treatment previously?

- No Yes, please Specify
- Surgery.....
- Medication &
Dosage.....

2.4 Uroflowmetry: Qmax.....ml/s, TV.....ml, RU.....ml

2.5 IPSS.....score, Irritative score.....score, OAB screener
score.....score

2.6 Prostate vol.....ml., Prostate protrusion.....mm

2.7 **Bladder Sensation Scale**

- 1 No sensation of needing to pass urine but passed urine for "social reasons" (e.g., just before going out, unsure where next toilet is); no urgency.
- 2 Normal desire to pass urine; no urgency.
- 3 Urgency but urgency passed away before had to visit bathroom; went later with normal desire to pass urine.
- 4 Urgency but managed to get to bathroom still with urgency but did not leak urine.
- 5 Urgency and could not get to bathroom in time so leaked urine.

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในช่วงเดือนที่ผ่านมา ท่านมีอาการต่อไปนี้ บ่อยมากน้อยเพียงไร
 ให้กาเครื่องหมาย (๐) ในช่องที่ตรงกับอาการที่ปรากฏ

	0 ไม่มีอาการ	1 มีอาการนานๆ ครั้ง น้อยกว่า 2 ครั้งในการถ่าย ปัสสาวะ 10 ครั้ง	2 มีอาการบ่อย แต่น้อยกว่า 5 ครั้งในการ ถ่ายปัสสาวะ 10 ครั้ง	3 มีอาการบ่อย พอสมควร ประมาณ 5 ครั้งในการ ถ่ายปัสสาวะ 10 ครั้ง	4 มีอาการบ่อย มากกว่า 5 ครั้งในการ ถ่ายปัสสาวะ 10 ครั้ง	5 มีอาการบ่อยมาก เกือบทุกครั้ง
1. รู้สึกถ่ายปัสสาวะไม่สุด หรือ เหลือค้างหลังจากถ่าย ปัสสาวะเสร็จแล้ว	0	1	2	3	4	5
2. ถ่ายปัสสาวะบ่อยๆ ห่างกัน ไม่ถึง 2 ชั่วโมง	0	1	2	3	4	5
3. ถ่ายปัสสาวะกะปริบกะ ปรอย คือ ถ่ายๆ หยุดๆ หลายครั้ง	0	1	2	3	4	5
4. เมื่อปวดปัสสาวะแล้วกลั้น ไม่ได้ ต้องรีบเข้าห้องน้ำ	0	1	2	3	4	5
5. ปัสสาวะไม่พุ่ง ลำปัสสาวะ อ่อนลง	0	1	2	3	4	5
6. ต้องเบ่ง หรือ รอนาน ก่อน จะถ่ายปัสสาวะออกมาได้	0	1	2	3	4	5
7. เมื่อนอนหลับแล้วต้องลุก ขึ้นถ่ายปัสสาวะกลางดึกก็ ครั้งก่อนตื่นนอนตอนเช้า	0	1	2	3	4	5

	พอใจ มาก	พอใจ	ค่อนข้าง พอใจ	ก้ำกึ่งระหว่าง พอใจกับ ไม่พอใจ	ค่อนข้าง ไม่พอใจ	ไม่พอใจ	ไม่พอใจ อย่างมาก
1. คุณจะรู้สึกอย่างไร ถ้าคุณต้อง มีชีวิตร่วมกับภาวะการปีศาจ อย่างที่เป็นอย่างอยู่ในขณะนี้	0	1	2	3	4	5	6

คำถามต่อไปนี้เป็นคำถามเพื่อประเมินอาการความผิดปกติของการขับถ่ายปีศาจที่อาจจะรบกวนต่อการใช้ชีวิตประจำวัน
ของท่าน หลายท่านอาจจะไม่ทราบว่าในปัจจุบันนี้ความผิดปกติของการขับถ่ายปีศาจนั้นสามารถรักษาได้

ชีวิตประจำวันของท่านถูกรบกวนโดยอาการ ดังต่อไปนี้หรือไม่ ถ้ามีกรุณาให้ระดับความรุนแรง	ไม่ เลย	เล็กน้อย มาก	เล็กน้อย	ปาน กลาง	มาก	มากที่สุด
1. ปีศาจบ่อบ่อยในเวลากลางวัน	0	1	2	3	4	5
2. ปวดปีศาจรุนแรงรอไม่ได้ ต้องรีบไปถ่าย ปีศาจ	0	1	2	3	4	5
3. มีอาการปวดปีศาจเฉียบพลัน โดยไม่มีสัญญาณ เตือนล่วงหน้า หรือมีสัญญาณเตือนน้อยมาก	0	1	2	3	4	5
4. มีปีศาจเล็ดรอด	0	1	2	3	4	5
5. รำคาญกับการถ่ายปีศาจตอนกลางคืน	0	1	2	3	4	5
6. ต้องตื่นมาตอนกลางคืนเพื่อถ่ายปีศาจหลายครั้ง	0	1	2	3	4	5
7. ไม่สามารถควบคุมหรือหยุดยั้งอาการปวดปีศาจ รุนแรงได้	0	1	2	3	4	5
8. มีปีศาจรอดหลังจากปวดปีศาจรุนแรงยับยั้ง ไม่ได้	0	1	2	3	4	5
● ถ้าท่านเป็นเพศหญิง	รวมเป็น.....คะแนน					
● ถ้าท่านเป็นเพศชาย กรุณาเพิ่มคะแนนอีก 2 คะแนน	รวมเป็น.....คะแนน					

ในช่วงเดือนที่ผ่านมา ท่านมีอาการต่อไปนี้ บ่อยมากน้อยเพียงไร
ให้กาเครื่องหมาย (๐) ในช่องที่ตรงกับอาการที่ปรากฏ

	0 ไม่มีอาการ	1 มีอาการนานๆ ครั้ง น้อยกว่า 2 ครั้งในการถ่าย ปัสสาวะ 10 ครั้ง	2 มีอาการบ่อย แต่น้อยกว่า 5 ครั้งในการ ถ่ายปัสสาวะ 10 ครั้ง	3 มีอาการบ่อย พอสมควร ประมาณ 5 ครั้งในการ ถ่ายปัสสาวะ 10 ครั้ง	4 มีอาการบ่อย มากกว่า 5 ครั้งในการ ถ่ายปัสสาวะ 10 ครั้ง	5 มีอาการบ่อยมาก เกือบทุกครั้ง
1. รู้สึกถ่ายปัสสาวะไม่สุด หรือ เหลือค้างหลังจากถ่าย ปัสสาวะเสร็จแล้ว	0	1	2	3	4	5
2. ถ่ายปัสสาวะบ่อยๆ ห่างกัน ไม่ถึง 2 ชั่วโมง	0	1	2	3	4	5
3. ถ่ายปัสสาวะกะปริบกะ ปรอย คือ ถ่ายๆ หยุดๆ หลายครั้ง	0	1	2	3	4	5
4. เมื่อปวดปัสสาวะแล้วกลั้น ไม่ได้ ต้องรีบเข้าห้องน้ำ	0	1	2	3	4	5
5. ปัสสาวะไม่พุ่ง ถ้าปัสสาวะ อ่อนลง	0	1	2	3	4	5
6. ต้องเบ่ง หรือ รอนาน ก่อน จะถ่ายปัสสาวะออกมาได้	0	1	2	3	4	5
7. เมื่อนอนหลับแล้วต้องลุก ขึ้นถ่ายปัสสาวะกลางดึกก็ ครั้งก่อนตื่นนอนตอนเช้า	0	1	2	3	4	5

รวมคะแนนข้อ 1 – 7 ข้อ ได้ทั้งหมด _____ คะแนน

	พอใจ มาก	พอใจ	ค่อนข้าง พอใจ	ก้ำกึ่ง ระหว่าง พอใจกับ ไม่พอใจ	ค่อนข้าง ไม่พอใจ	ไม่พอใจ	ไม่พอใจ อย่างมาก
1. คุณจะรู้สึกอย่างไร ถ้าคุณต้อง มีชีวิตอยู่กับภาวะการปีศาจ อย่างที่เป็นอย่างอยู่ในขณะนี้	0	1	2	3	4	5	6

คำถามต่อไปนี้เป็นคำถามเพื่อประเมินอาการความผิดปกติของการขับถ่ายปีศาจที่อาจจะรบกวนต่อการใช้ชีวิตประจำวันของท่าน หลายท่านอาจจะไม่ทราบว่าในปัจจุบันนี้ความผิดปกติของการขับถ่ายปีศาจนั้น

ชีวิตประจำวันของท่านถูกรบกวนโดยอาการดังต่อไปนี้ หรือไม่ ถ้ามีกรุณาให้ระดับความรุนแรง	ไม่ เลย	เล็กน้อย มาก	เล็กน้อย	ปาน กลาง	มาก	มาก ที่สุด
1. ปีศาจบ่อบ่อยในเวลากลางวัน	0	1	2	3	4	5
2. ปวดปีศาจรุนแรงรอไม่ได้ ต้องรีบไปถ่ายปีศาจ	0	1	2	3	4	5
3. มีอาการปวดปีศาจเฉียบพลันโดยไม่มีสัญญาณ เตือนล่วงหน้า หรือมีสัญญาณเตือนน้อยมาก	0	1	2	3	4	5
4. มีปีศาจเล็ดรอด	0	1	2	3	4	5
5. รำคาญกับการถ่ายปีศาจตอนกลางคืน	0	1	2	3	4	5
6. ต้องตื่นมาตอนกลางคืนเพื่อถ่ายปีศาจหลายครั้ง	0	1	2	3	4	5
7. ไม่สามารถควบคุมหรือหยุดยั้งอาการปวดปีศาจ รุนแรงได้	0	1	2	3	4	5
8. มีปีศาจรอดหลังจากปวดปีศาจรุนแรงยับยั้งไม่ได้	0	1	2	3	4	5
● ถ้าท่านเป็นเพศหญิง	รวมเป็น.....คะแนน					
● ถ้าท่านเป็นเพศชาย กรุณาเพิ่มคะแนนอีก 2 คะแนน	รวมเป็น.....คะแนน					

ในช่วงเดือนที่ผ่านมา ท่านมีอาการต่อไปนี้ บ่อยมากน้อยเพียงไร
ให้กาเครื่องหมาย (๐) ในช่องที่ตรงกับอาการที่ปรากฏ

	0 ไม่มีอาการ	1 มีอาการนานๆ ครั้ง น้อยกว่า 2 ครั้งในการถ่าย ปัสสาวะ 10 ครั้ง	2 มีอาการบ่อย แต่น้อยกว่า 5 ครั้งในการ ถ่ายปัสสาวะ 10 ครั้ง	3 มีอาการบ่อย พอสมควร ประมาณ 5 ครั้งในการ ถ่ายปัสสาวะ 10 ครั้ง	4 มีอาการบ่อย มากกว่า 5 ครั้งในการ ถ่ายปัสสาวะ 10 ครั้ง	5 มีอาการบ่อยมาก เกือบทุกครั้ง
1. รู้สึกถ่ายปัสสาวะไม่สุด หรือ เหลือค้างหลังจากถ่าย ปัสสาวะเสร็จแล้ว	0	1	2	3	4	5
2. ถ่ายปัสสาวะบ่อยๆ ห่างกัน ไม่ถึง 2 ชั่วโมง	0	1	2	3	4	5
3. ถ่ายปัสสาวะกะปริบกะ ปรอย คือ ถ่ายๆ หยุดๆ หลายครั้ง	0	1	2	3	4	5
4. เมื่อปวดปัสสาวะแล้วกลั้น ไม่ได้ ต้องรีบเข้าห้องน้ำ	0	1	2	3	4	5
5. ปัสสาวะไม่พุ่ง ลำปัสสาวะ อ่อนลง	0	1	2	3	4	5
6. ต้องเบ่ง หรือ รอนาน ก่อน จะถ่ายปัสสาวะออกมาได้	0	1	2	3	4	5
7. เมื่อนอนหลับแล้วต้องลุก ขึ้นถ่ายปัสสาวะกลางดึกก็ ครั้งก่อนตื่นนอนตอนเช้า	0	1	2	3	4	5

รวมคะแนนข้อ 1 – 7 ข้อ ได้ทั้งหมด _____ คะแนน

	พอใจ มาก	พอใจ	ค่อนข้าง พอใจ	ก้ำกึ่ง ระหว่าง พอใจกับ ไม่พอใจ	ค่อนข้าง ไม่พอใจ	ไม่พอใจ	ไม่พอใจ อย่างมาก
1. คุณจะรู้สึกอย่างไร ถ้าคุณต้อง มีชีวิตอยู่กับภาวะการปัสสาวะ อย่างที่เป็นอย่างอยู่ในขณะนี้	0	1	2	3	4	5	6

คำถามต่อไปนี้เป็นคำถามเพื่อประเมินอาการความผิดปกติของการขับถ่ายปัสสาวะที่อาจจะรบกวนต่อการใช้
ชีวิตประจำวันของท่าน หลายท่านอาจจะไม่ทราบว่าในปัจจุบันนี้ความผิดปกติของการขับถ่ายปัสสาวะนั้น
สามารถรักษาได้

ชีวิตประจำวันของท่านถูกรบกวนโดยอาการดังต่อไปนี้

หรือไม่ ถ้ามีกรุณาให้ระดับความรุนแรง

	ไม่ เลย	เล็กน้อย มาก	เล็กน้อย	ปาน กลาง	มาก	มาก ที่สุด
1. ปัสสาวะบ่อยในเวลากลางวัน	0	1	2	3	4	5
2. ปวดปัสสาวะรุนแรงรอไม่ได้ ต้องรีบไปถ่ายปัสสาวะ	0	1	2	3	4	5
3. มีอาการปวดปัสสาวะเฉียบพลัน โดยไม่มีสัญญาณเตือน ล่วงหน้า หรือมีสัญญาณเตือนน้อยมาก	0	1	2	3	4	5
4. มีปัสสาวะเล็ดราด	0	1	2	3	4	5
5. รำคาญกับการถ่ายปัสสาวะตอนกลางคืน	0	1	2	3	4	5
6. ต้องตื่นมาตอนกลางคืนเพื่อถ่ายปัสสาวะหลายครั้ง	0	1	2	3	4	5
7. ไม่สามารถควบคุมหรือหยุดยั้งอาการปวดปัสสาวะ รุนแรงได้	0	1	2	3	4	5
8. มีปัสสาวะราดหลังจากปวดปัสสาวะรุนแรงยับยั้งไม่ได้	0	1	2	3	4	5

● ถ้าท่านเป็นเพศหญิง

รวมเป็น.....คะแนน

● ถ้าท่านเป็นเพศชาย กรุณาเพิ่มคะแนนอีก 2 คะแนน

รวมเป็น.....คะแนน

VITAE

Apirak Santingamkun was born on February 12th, 1967 in Bangkok, Thailand. He graduated with M.D. degree from the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University in year 1990. He underwent a surgical training program at Srinakarin Hospital, KhonKhan University from 1990 to 1994 and obtained a Thai Board of Surgery from Medical Council of Thailand in 1994. He came back to attend a urological residency training at King Chulalongkorn Memorial Hospital in 1996 and received a Thai Board of Urology in 1998. In year 2001, He obtained a scholarship from Japanese government to be a research fellow at Osaka University, Japan.

Since year 2006, He has admitted in the Master Degree in Health Development Program at the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University. His principle research is in the field of voiding dysfunction. During the course, he has conducted a randomized clinical trial on the patient with benign prostate hyperplasia and overactive bladder who received anticholinergic agent.

Presently, he has been working as an instructor at the Department of Surgery, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University since year 2000.



ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย