

**THE EFFECTIVENESS OF TAMSULOSIN IN TREATMENT OF  
LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS IN WOMEN**



**Mr. Nithi Pummangura**

**สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**  
A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Health Development

**Faculty of Medicine**

**Chulalongkorn University**

**Academic Year 2004**

**ISBN 974-17-6870-2**

**Copyright of Chulalongkorn University**

ประสิทธิผลของยาแกมมาโลซินในการรักษา

อาการข้ออักเสบรูมาตอยด์ของผู้หญิง



นายนิธิ ภูมมางกูร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาการพัฒนาสุขภาพ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2547

ISBN 974-17-6870-2

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Title                   The effectiveness of Tamsulosin in treatment of lower  
                                  urinary tract symptoms in women  
By                       Nithi Pummangura  
Field of study        Health Development  
Thesis Advisor      Associate Professor Thewarug Werawatganon, M.D., M.Sc.  
Thesis Co-advisor   Professor Visanu Thamlikitkul, M.D., M.Sc.

---

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

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

Thesis Committee

.....Chairman  
(Associate Professor Kriangsak Prasopsanti, M.D., M.Sc.)

.....Thesis Advisor  
(Associate Professor Thewarug Werawatganon, M.D., M.Sc.)

.....Thesis Co-advisor  
(Professor Visanu Thamlikitkul, M.D., M.Sc.)

.....Member  
(Professor Wachira Kochakarn, M.D.)

.....Member  
(Miss Chulaluk Komoltri, DrPH)

นิติ ภูมิมางกูร : ประสิทธิภาพของยาแทมซูลอซินในการรักษาอาการขับถ่ายปัสสาวะผิดปกติของผู้หญิง (THE EFFECTIVENESS OF TAMSULOSIN IN TREATMENT OF LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS IN WOMEN) อาจารย์ที่ปรึกษา: รศ. นพ. เทวรักษ์ วีระวัฒนกานนท์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม: ศ. นพ. วิษณุ ธรรมลิขิตกุล, 69 หน้า ISBN 974-17-6870-2

**วัตถุประสงค์:** เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของยารับประทานแทมซูลอซิน ในการรักษาอาการขับถ่ายปัสสาวะผิดปกติของผู้หญิง

**รูปแบบการวิจัย:** การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม

**สถานที่ทำการวิจัย:** โรงพยาบาลรามารินทร์

**วิธีการศึกษา:** ผู้ป่วยหญิงที่เข้ามารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลรามารินทร์และเข้าเกณฑ์การคัดเลือก 150 ราย ได้รับการแบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยวิธีการสุ่ม กลุ่มแรก ได้รับยาแคปซูลแทมซูลอซิน 0.2 มิลลิกรัม ส่วนกลุ่มควบคุมได้รับยาหลอก ทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับการรักษาเป็นเวลา 1 เดือนโดยรับประทานยาวันละ 1 ครั้งก่อนนอน ประเมินผลการรักษาโดยคะแนนแบบสอบถามการขับถ่ายปัสสาวะผิดปกติ อัตราการไหลของปัสสาวะก่อนและหลังให้ยา และภาวะแทรกซ้อนหลังการให้ยา

**ผลการศึกษา:** ค่าเฉลี่ย (SD) ความแตกต่างของคะแนนแบบสอบถามก่อนและหลังให้ยาเท่ากับ -5.2 (6.1) ในกลุ่มยาแทมซูลอซิน และ -2.8 (6.0) ในกลุ่มยาหลอก โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (exact p-value = 0.042) ค่าเฉลี่ย (SD) ความแตกต่างของอัตราการไหลของปัสสาวะก่อนและหลังให้ยาเท่ากับ 0.6 (2.6) มิลลิลิตรต่อวินาที ในกลุ่มยาแทมซูลอซิน และ -0.6 (2.5) มิลลิลิตรต่อวินาที ในกลุ่มยาหลอก โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (exact p-value = 0.008) ในส่วนของภาวะแทรกซ้อนหลังการให้ยา พบอาการมึนงงและอ่อนเพลียในกลุ่มที่ได้รับยาแทมซูลอซิน 2 ราย และไม่พบภาวะแทรกซ้อนใดๆในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

**สรุป:** ยาแคปซูลแทมซูลอซินมีประสิทธิภาพสูงกว่ายาหลอกในการรักษาอาการขับถ่ายปัสสาวะผิดปกติของผู้หญิง และควรเลือกใช้ยาแคปซูลแทมซูลอซินในผู้หญิงที่มีอาการขับถ่ายปัสสาวะผิดปกติเฉพาะราย

สาขาวิชา การพัฒนาสุขภาพ

ปีการศึกษา 2547

ลายมือชื่อนิติ.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

## 4675008130: MAJOR HEALTH DEVELOPMENT

**KEYWORD:** Lower urinary tract symptoms (LUTS)

International prostate symptom score (IPSS), Tamsulosin

NITHI PUMMANGURA: THE EFFECTIVENESS OF TAMSULOSIN IN  
TREATMENT OF LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS IN WOMEN. THESIS  
ADVISOR: ASSOC. PROF. THEWARUG WERAWATGANON THESIS CO-  
ADVISOR: PROF. VISANU THAMLIKITKUL, 69 pp. ISBN 974-17-6870-2

**Objective:** To compare the effectiveness of Tamsulosin in treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) in women.

**Design:** Randomized double-blind placebo controlled trial

**Setting:** Ramathibodi Hospital

**Method:** One hundred and fifty patients who were in eligible criteria at urological outpatient department were randomly allocated into 2 groups by block randomization. Group 1 received 0.2 mg of Tamsulosin and group 2 received placebo orally for 1 month in a double-blind fashion. Outcome variables included mean change of International prostate symptom score (IPSS), mean change of urinary flow rate and any adverse effect.

**Results:** Mean change of IPSS (SD) were -5.2 (6.1) in Tamsulosin group and -2.8 (6.0) in placebo group. There was considered statistically significant. (exact p-value = 0.042) by Mann-Whitney U test. Mean change of urinary flow rate (SD) were 0.6 (2.6) ml/s in Tamsulosin group and -0.6 (2.5) ml/s in placebo group. There was considered statistically significant (exact p-value = 0.008). There were two patients in Tamsulosin group who had dizziness and asthenia. No any other adverse effect was detected.

**Conclusion:** Tamsulosin was more efficacious than placebo in treatment of LUTS in women and should be used in selected female patients with LUTS.

Field of study Health Development

Academic year 2003

Student's signature.....

Advisor's signature.....

Co-advisor's signature.....

## ACKNOWLEDGEMENTS

The author wishes to express his gratitude to Associate Professor Thewarug Werawatganon who delightfully served as the author's academic advisor for his guidance and patience during the study period. His invaluable advice, support and encouragement are deeply appreciated. His gratitude is also extended to Professor Visanu Thamlikitkul, Professor Wachira Kochakarn and Dr. Chulaluk Komoltri for their helpful suggestions.

The author is also grateful to Professor Chalerm Sri Pummangura, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, for her help in preparing placebo and generating random allocation in this study. Nurses at Urodynamic unit, Department of Urology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital are particularly noted for their assistance in the conducting process of the study.

To each of his colleagues and to the others whom he has almost (but unintentionally) overlooked, the author offers his sincere thank.

Finally, the author would like to give the special thanks to the Thai CERTC Consortium and the Graduate School of Chulalongkorn University for giving his opportunity to participate in this program.

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# CONTENTS

	page
ABSTRACT (THAI).....	iv
ABSTRACT (ENGLISH).....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF FIGURES.....	ix
LIST OF TABLES.....	x
CHAPTER 1 INTRODUCTION.....	1
CHAPTER 2 REVIEW OF RELATED LITERATURE.....	3
CHAPTER 3 RESEARCH METHODOLOGY.....	8
3.1 Research question.....	8
3.2 Objective.....	8
3.3 Hypothesis.....	8
3.4 Conceptual framework.....	9
3.5 Keyword.....	10
3.6 Operational definition.....	10
3.7 Research design.....	10
3.8 Research method.....	11
3.9 Sample size calculation.....	12
3.10 Randomization.....	13
3.11 Intervention.....	13
3.12 Outcome measurement.....	16
3.13 Data collection.....	17
3.14 Data analysis.....	17
3.15 Limitation.....	17
3.16 Ethical consideration.....	18
3.17 Implication.....	18

CHAPTER 4 RESULTS.....	19
4.1 Demographic and baseline data.....	19
4.2 Primary outcome analysis.....	20
4.3 Secondary outcome analysis.....	23
CHAPTER 5 DISCUSSION.....	28
CONCLUSION AND RECOMMENDATION.....	31
REFERENCES.....	32
APPENDICES.....	36
Appendix A.....	37
Appendix B.....	39
Appendix C.....	41
Appendix D.....	64
VITAE.....	69



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## LIST OF FIGURES

	page
FIGURE 1 Conceptual framework.....	9
FIGURE 2 Histogram of change from baseline of IPSS in each treatment group.....	21
FIGURE 3 Histogram of change from baseline of mean flow rate in each treatment group.....	24
FIGURE 4 Histogram of change from baseline of maximum flow rate in each treatment group.....	26

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## LIST OF TABLES

	page
Table 1 Demographic characteristics and baseline data.....	19
Table 2 Comparison of IPSS between 2 treatments.....	20
Table 3 Comparison of IPSS $\geq 7$ between 2 treatments.....	22
Table 4 Comparison of mean flow rate between 2 treatments.....	23
Table 5 Comparison of maximum flow rate between 2 treatments.....	25



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# CHAPTER 1

## INTRODUCTION

### Rationale and background

There are many drugs which have been used to treat LUTS in women such as anticholinergics,  $\alpha_1$ -adrenergic receptor (AR) antagonists but there is no evidence that which drugs are the standard treatments. Despite  $\alpha_1$ -AR antagonists not being officially registered for the treatment of LUTS in women, they are used to relieve bothersome symptoms in these patient groups.

Both men and women experience a similar high prevalence of LUTS, which increase with age(1-4). LUTS appear to be social problem and affect quality of life in almost half of women with them(4). It means that if we can treat LUTS in women, their quality of life should be improved. LUTS also have some common underlying etiology in both men and women. One of these etiology are that they have the same  $\alpha_{1D}$ -AR in bladder and  $\alpha_{1A}$ -AR in prostate gland (men) and urethra (women) which may be involved in producing LUTS(5). Based on these findings  $\alpha_{1A/D}$ -AR antagonist should be theoretically more efficacious than  $\alpha_{1A}$ -AR antagonist alone.

Only two limited clinical studies have been reported with  $\alpha_1$ -AR antagonists in women with LUTS(6, 7). There used  $\alpha_{1A}$ -AR antagonists in treatment of women with LUTS. The results of these studies were in difference direction and inconclusive. Several randomized controlled trials have demonstrated that tamsulosin, a new long acting selective  $\alpha_{1A/D}$ -AR antagonist, is safe and effective therapy for the treatment of LUTS suggestive of benign prostatic obstruction (BPO) in men(8-13). Tamsulosin significantly increases urinary flow rate and improves symptom scores and quality of life relative to placebo in men with LUTS suggestive of BPO. The severity of urinary symptoms associated with LUTS has been quantified using different symptom indexes. The international prostate symptom score (IPSS) has been validated and presently represents the most widely accepted instrument for assessing the severity of LUTS in both men and women (14-16)

and recent study showed that it was a good indicator of the degree of bother and affected on quality of life throughout various age groups of women and was independent of coexisting incontinence(17).

All of these observations suggest that the development of LUTS may be age specific and not gender specific. If this hypothesis is valid, women with LUTS may also benefit from tamsulosin.

We perform a randomized controlled trial to determine the effectiveness of tamsulosin for the relief of symptoms of lower urinary tract symptoms (LUTS) in women.



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## **CHAPTER 2**

### **REVIEW OF RELATED LITERATURE**

Lower urinary tract symptoms (LUTS) are divided into three groups: storage (increased daytime frequency, nocturia, urgency, urinary incontinence), voiding (slow stream, splitting, intermittency, hesitancy, straining, terminal dribble) and post micturition symptoms(18). As is the case with LUTS in men, LUTS in women, including urinary incontinence, are highly prevalent in the community (up to half of women may have some degree of urinary incontinence) (1-4) but are considerably under-diagnosis and treatment. This is probably because these symptoms are often seen as a normal part of the aging process and/or the belief that there is no good treatment available.

Three community-based studies clearly support this finding. One study was a questionnaire-based survey performed in 5502 women aged 18 or over from 11 countries in Asia including 4 centers in Thailand, the prevalence of LUTS in women was 53.1%. Urgency was the most common presenting symptom (65.4%). Twenty-one percent of the LUTS women present with incontinence, giving an overall prevalence of 11.4% for urge incontinence among Asian women(2).

The second study was performed in one urban county in Denmark to assess the prevalence of LUTS in women aged 40-60 years old(3). The authors founded that the prevalence of LUTS and urinary incontinence were 27.8% and 16.1% respectively. The third study was performed at the Bristol Urological Institute to assess the prevalence of LUTS in women aged 19 or over living in Pill, a small village outside Bristol(4). The authors used the validated Bristol Female LUTS (BFLUTS) questionnaire to determine the prevalence of several LUTS, including incontinence, and to assess its bothersomeness and the impact on disease-specific quality of life(19). The results show that storage symptoms are very common among women. Urgency is amongst the most prevalent urinary symptom (50-60% of women, irrespective of age), followed by stress and urge incontinence. The prevalence of nocturia increases with age; nocturia (more than twice a night) is reported by 10% of women age 19-49 years but by 40-50% of women aged 70 or older. About half of

women aged 40-79 years have to get up at least once a night to urinate. This appears to be troublesome to 17% of women who void at least once a night and more than half of women who void twice or more each night. Although the prevalence of stress and urge incontinence also increases with age, these urinary symptoms appear to peak around the menopause age. In almost 30% of women with any form of incontinence, incontinence appears to be a social problem because they have to change their underwear or have to wear pads. Not only are storage symptoms common in women but also voiding symptoms such as weak stream, hesitancy (15-45% of women), intermittency (20-30%), incomplete emptying (30-50%) and straining (around 10%). These seem to be more prevalent in younger than older women, except for poor stream (10% of women aged 19-29 years and 40% of women aged 80 years or over). The high prevalence of LUTS in women is not surprising, as many other investigators have also reported a similar prevalence for these symptoms in aged-matched men and women when testing the IPSS as a diagnostic tool for LUTS in men(14-16). As is the case in men, storage symptoms appear to be much more troublesome than voiding symptoms.

The fact that both men and women experience a similar high prevalence of LUTS suggests that at least some part of the underlying etiology may be identical. Schwinn and Michelotti review the current scientific evidence about the expression of  $\alpha_1$ -AR in the LUTS and other organ systems(5). They emphasized on data retrieved from human subjects. The data clearly show that the human prostate predominantly express  $\alpha_{1A}$ - (70%) and to a lesser extent  $\alpha_{1D}$ -ARs. Another interesting finding concerns the expression of  $\alpha_1$ -ARs in the human detrusor (bladder smooth muscle). Although the expression of  $\alpha_1$ -ARs in the human detrusor is low, it is detectable and consistent (6.3 fmol/mg total protein)(20). In contradistinction to the prostate, the human detrusor seems to contain mainly the  $\alpha_{1D}$  (66%) and to a lesser extent the  $\alpha_{1A}$  (34%) subtypes. In the opinion of Schwinn and her colleagues, the  $\alpha_{1A}$ -AR in the prostate may be involved in producing BPO and related voiding symptoms. The  $\alpha_{1D}$ -AR in the bladder may be the subtype responsible for bladder instability and related storage symptoms. These would furthermore suggest that an  $\alpha_{1D}$ -selective compound such as tamsulosin (21) would be expected to reduce both obstruction and improve voiding and storage symptoms, issues well-documented in the controlled clinical trials with this compound in men(8-13). From a patient's perspective it is very desirable also to alleviate the storage symptoms, as these have been consistently reported to be most

bothersome for the patient and to affect the quality of life most(22-24). Andersson notes that under normal physiological situations  $\alpha_1$ -AR stimulation in the bladder may not be of functional importance. However, it may be that in patients with LUTS suggestive of BPO and in patients with detrusor overactivity or a neurogenic bladder, a shift from a  $\beta$ -AR-mediated relaxation to an  $\alpha_1$ -AR-mediated contraction may be of functional importance(25, 26). Recent information shows that there is a remarkable increase in bladder  $\alpha_{1D}$ -AR mRNA and protein expression after 6 weeks of obstruction and resultant detrusor hypertrophy(27). These findings imply that targeting  $\alpha_{1D}$ -AR may provide a new therapeutic approach for controlling storage symptoms and possibly detrusor overactivity associated with obstruction.

Change in  $\alpha_1$ -AR expression in human blood vessels during aging may be another area of clinical relevance. Many arteries predominantly contain mRNA of the  $\alpha_{1A}$ -subtype and both  $\alpha_{1A}$ - and  $\alpha_{1B}$ -ARs appear to produce vasoconstriction of the arteries. However, with aging the  $\alpha_1$ -AR density increases, with a greater increase in the density of  $\alpha_{1B}$ - than  $\alpha_{1A}$ -subtypes. This would predict that an  $\alpha_1$ -AR antagonist with greater affinity for  $\alpha_{1A}$ - than  $\alpha_{1B}$ -AR, e.g. tamsulosin, (20) will have fewer side effects related to interference with blood pressure regulation in older than younger subjects. Tamsulosin appears to be generally as well tolerated as placebo in both younger and older men with LUTS suggestive of BPO (28) and theoretically may be well tolerated in women with LUTS as well.

Alpha<sub>1</sub>-ARs, also available at the level of the spinal cord, ganglia and nerve terminals may contribute to the pathogenesis of LUTS in both men and women. Blockade of these  $\alpha_1$ -ARs with at least orally administered  $\alpha_1$ -AR antagonists that pass blood-brain barrier may add to the relief of LUTS achieved with these agents in the clinical setting. Although all three  $\alpha_1$ -AR subtypes are present in the human spinal cord, the  $\alpha_{1D}$ -subtype predominates(29). In women,  $\alpha_{1A}$ -ARs in the urethra may be involved in the development of LUTS, which may be inhibited with  $\alpha_1$ -AR antagonists. At present there is insufficient understanding of the role of  $\alpha_1$ -ARs in the bladder and CNS in the pathogenesis of LUTS, particularly for the development of detrusor overactivity (storage symptoms) in men secondary to BPO, in women with LUTS.

These may also be the reason for the experimental application of  $\alpha_1$ -AR antagonists in LUTS in women in real-life practice. The underlying mode of action of these agents in such a LUTS should be a reduction of detrusor overactivity by blockade of (increased

numbers or increased sensitivity of)  $\alpha_1$ -ARs in the human bladder (25, 26), and/or functional urethral obstruction (voiding symptoms) by blockade of  $\alpha_1$ -ARs in the female urethra. If indeed  $\alpha_{1D}$ - (and to a lesser extent  $\alpha_{1A}$ ) AR subtypes are predominant and functional in the detrusor of women with LUTS, and the  $\alpha_{1A}$ -AR subtype in the female urethra, an  $\alpha_{1A/D}$ -AR antagonist may be of particular value to resolve LUTS in women (as is the case of men).

Only limited clinical studies have been reported with  $\alpha_{1A}$ -AR antagonists in women with LUTS (e.g. frequency, urgency and incontinence)(6, 7). One placebo-controlled study showed no better effects of the  $\alpha_{1A}$ -AR antagonist terazosin in 29 women with prostatic-like symptoms on the reduction of total IPSS or residual urine(6). However, another open trial in 34 women with frequency and urgency showed that monotherapy with the  $\alpha_{1A}$ -AR antagonist doxazosin (2 mg once daily) for a minimum of one month was at least as effective as monotherapy with anticholinergic hyoscyamine in reducing the total IPSS (-30% vs. -34%, respectively). Combination therapy reduced the total IPSS by 48%(7). Furthermore, half of women who did not response to hyoscyamine responded to doxazosin, compared with 38% of patients who showed the opposite response. More patients with elevated voiding pressures and/or decreased compliance responded to doxazosin. Fewer patients on doxazosin (47%) than on hyoscyamine (61%) or the combination (61%) reported adverse events. Combination therapy seems to give a higher response rate without causing more adverse events. Similarly, a very small open Japanese study in five women with storage LUTS suggested that tamsulosin reduces the total IPSS and residual volume, and improves the quality of life and urinary flow rate in women with LUTS.

Alpha $_{1A}$ -AR antagonists are used in clinical practice to treat bothersome LUTS in women. This is based on anecdotal case reports and a few small, predominantly open, studies. Therefore, to confirm the clinical use of  $\alpha_{1A/D}$ -AR antagonists in such women, which have the theoretical advantages over  $\alpha_{1A}$ -AR antagonist, large well-powered placebo-controlled trials in women with storage symptoms (e.g. frequency, urgency and urge incontinence) are needed. However, patients with stress incontinence should be excluded from these trials, particularly when subtype unselective or  $\alpha_{1A}$ -subtype selective antagonists are applied, because these can worsen this condition (30, 31) by blocking  $\alpha_{1A}$ -ARs in the female urethra. Symptoms and quality of life should be assessed in detail. Recent study showed that the IPSS accurately described LUTS in women and, as with men, was a good



indicator of the degree of bother and affected on quality of life throughout various age groups of women and was independent of coexisting incontinence(17).



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## **CHAPTER 3**

### **RESEARCH METHODOLOGY**

#### **3.1 Research question**

##### **3.1.1 Primary research question**

Is there a difference in mean change of IPSS between women with LUTS who received tamsulosin and those who received placebo for 4 weeks?

##### **3.1.2 Secondary research question**

Is there a difference in mean change of urinary flow rate between women with LUTS who received tamsulosin and those who received placebo for 4 weeks?

#### **3.2 Objective**

1. To compare the effectiveness of tamsulosin and placebo in women with LUTS.
2. To compare urinary flow rate between patients who received tamsulosin and placebo

#### **3.3 Hypothesis**

##### **3.3.1 Research hypothesis**

There is a difference in mean change of IPSS between women with LUTS who received tamsulosin and those who received placebo for 4 weeks.

### 3.3.2 Statistical hypothesis

#### Null hypothesis

There is no difference in mean change of IPSS between women with LUTS who received tamsulosin and those who received placebo for 4 weeks.

#### Alternative hypothesis

There is a difference in mean change of IPSS between women with LUTS who received tamsulosin and those who received placebo for 4 weeks.

### 3.4 Conceptual framework

Error!

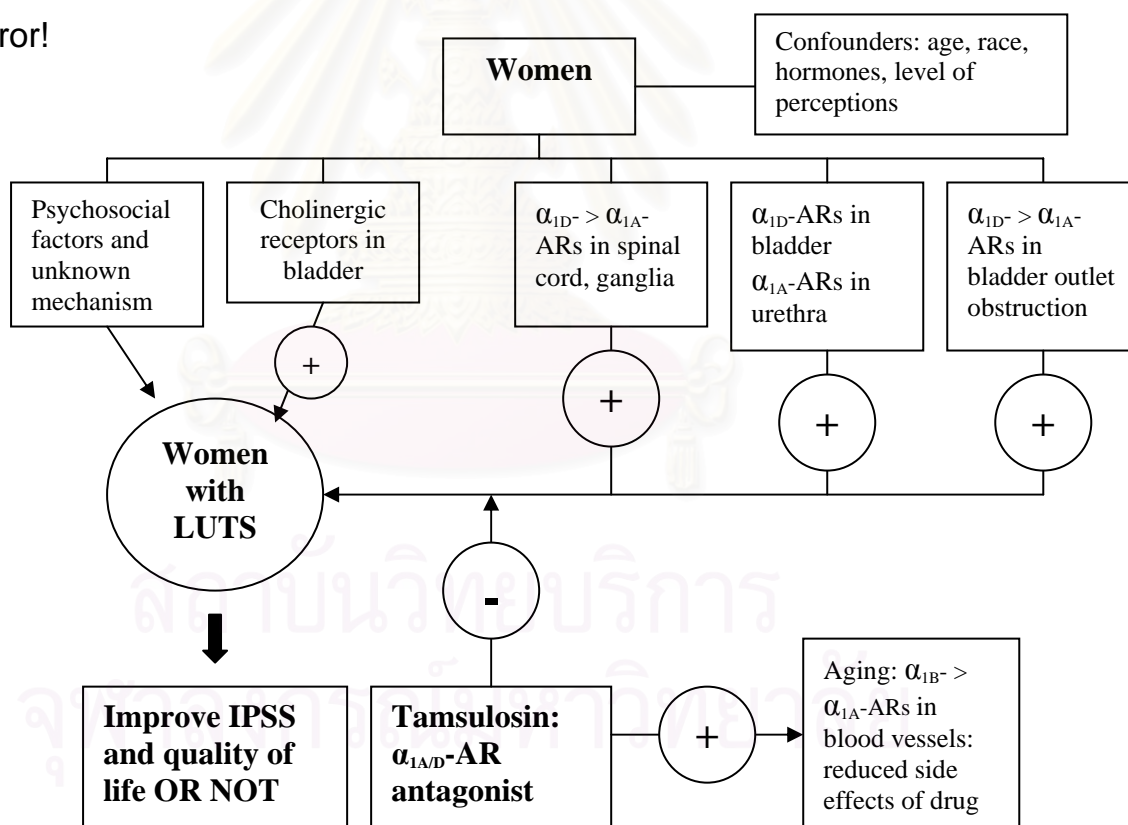


Figure 1 Conceptual framework

### 3.5 Keyword

Lower urinary tract symptoms (LUTS)

International prostate symptom score (IPSS)

Tamsulosin

### 3.6 Operational definition

**LUTS** are defined from the individual's perspective who is usually, but not necessary, a patient within healthcare system. LUTS are divided into three groups: storage, voiding and post micturition symptoms.

Storage symptoms: increased daytime frequency, nocturia, urgency and urinary incontinence(stress, urge and mixed urinary incontinence).

Voiding symptoms: slow stream,splitting or spraying, intermittency, hesitancy, straining and terminal dribble.

Post micturition symptoms: feeling of incomplete emptying and post micturition dribble.

**Women with LUTS** are defined as ones who have at least one of these three symptoms.

**IPSS** is a simple questionnaire, comprising three questions for storage symptoms, and four questions for voiding symptoms. Each question has a score of 0 (no symptom) to 5 (worst symptom), thus a total score range from 0 to 35. Classification of severity of symptom based on a total IPSS score are as follows: mild (IPSS < 8), moderate (IPSS 8-19), and severe (IPSS >19). The questionnaire in English and Thai version were displayed in Appendix A and B respectively.

### 3.7 Research design

Randomized double-blinded placebo controlled trial

### 3.8 Research method

#### 3.8.1 Population

##### Target population

Female patients with LUTS

##### Sample population

Female patients who are in eligible criteria at urological outpatient department in Ramathibodi Hospital.

#### 3.8.2 Eligible criteria

##### Inclusion criteria

New cases of ambulatory female patients with LUTS

Age  $\geq$  20 years old

Normal urinalysis

Signed informed consent to participate in the study

##### Exclusion criteria

Pregnant women identified by history and if suspected, urine pregnancy test will be performed.

History of stress urinary incontinence and if suspected, urodynamic study will be performed.

History of urinary tract infection within 1 week

History of neurological diseases such as multiple sclerosis, Parkinson disease, brain tumors and CVA.

History of post radiation to pelvic organs

History of bladder carcinoma

History of diabetes mellitus with neuropathy

History of postural hypotension or syncope

Combination with other  $\alpha$ -AR antagonists

Contraindications for  $\alpha$ -AR antagonists

Known hypersensitivity to  $\alpha$ -AR antagonists

### 3.9 Sample size calculation

The primary outcome of the study is mean change of IPSS. Therefore the null and alternative hypotheses are as follows:

$$H_0: \mu_1 = \mu_2$$

$$H_a: \mu_1 \neq \mu_2$$

$\mu_1$  = mean change of IPSS in patients receiving tamsulosin at 4 weeks

$\mu_2$  = mean change of IPSS in patients receiving placebo at 4 weeks

Sample size estimation is based on a statistical power of 80% to detect a 35% difference in 2 independent means according to the following formula.

$$n = \frac{2\sigma^2 \langle Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta} \rangle^2}{\langle \mu_1 - \mu_2 \rangle^2}$$

where  $\alpha = 0.05$  (two-tailed),  $\beta = 0.2$ ,  $Z_{0.975} = 1.96$ ,  $Z_{0.8} = 0.84$

Compare Mean <sub>1</sub> and Mean <sub>2</sub>	Mean <sub>1</sub>	Mean <sub>2</sub>	$\frac{(\text{Mean}_1 - \text{Mean}_2)}{\text{Mean}_2}$	SD <sub>1</sub>	SD <sub>2</sub>	$S_p^2$	n/group
35% difference <sup>26</sup>	-2.7	-2.0	0.35	1.4	1.5	2.11	68

Using 35% difference in mean change of IPSS by assuming that tamsulosin, the new  $\alpha_{1A/D}$ -AR antagonists, is at least as efficacious as  $\alpha_{1A}$ -AR antagonists in the previous study, the sample size in each group of the treatment will be 68. With the anticipated 10% dropout rate, the estimated sample size in each group becomes 75.

### **3.10 Randomization and allocation concealment**

The patients who meet the eligible criteria were randomized in a 1:1 ratio to one of two treatment groups i.e., tamsulosin and placebo. Block randomization of size four was employed using a computer-generated random number.

The allocation was concealed and blinded to urologist, patients and all other personnel involved in this study. To minimize ascertainment bias, only one urologist conducted this study.

### **3.11 Intervention**

This was a study with one of the two treatments. The study was conducted during 1-month period.

Two visits are planned: an inclusion visit (D0), and end-point visit (D30). During the treatment phase (D0-D30), patients will be randomized to receive either tamsulosin (0.2 mg) or placebo. All of the characteristics and taste of the placebo are the same as tamsulosin except active ingredients. Study medications will be packaged in a concealed card to maintain blinding in the pharmacy unit. Patients will take one capsule daily in the evening after meal. IPSS will be filled in by patients themselves using validated IPSS Thai version.

All uroflowmetry recordings must be carried out using the same device Life-Tech Janus IV<sup>®</sup>. The various uroflowmetry parameters: maximum flow rate (ml/sec), voided volume (ml), flow time (sec) will be measured. Mean flow rate (ml/sec) will be calculated by dividing the voided volume (ml) by the flow time (sec). Uroflowmetry will be considered as valid if the voided volume is of at least 150 ml. If the voided volume is not sufficient, the patients can be asked to drink 300-500 ml of fluid and have a second uroflowmetry one hour later.

General clinical safety will be assessed by the collection of spontaneously reported adverse events at the end-point visit. For this purpose, the following question will be asked to the patient: “since your last visit, did you note any unusual symptoms, or did you have health problems that you did not have before?”

Adverse events (AE) are 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 is observed, at any time during the study, the doctor informs immediately or within 24 hours.

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

- Results in death
- Is immediately life-threatening. This is not an event, which hypothetically might have caused death if it has been more severe.
- Requires hospitalization or prolongation of existing hospitalization
- Results in persistent or significant disability or incapacity. The term “disability” means a substantial disruption of one’s ability to carry out normal life functions.
- Is a congenital anomaly/birth defect.
- Is an important medical event, according to medical judgment.

Dropouts: The patients may drop out of the study if they decide to do so, at any time and irrespective of the reason, or this may be the doctor decision. All the dropouts must be recorded and given the reason. For patients lost to follow up, the case record form must be filled in up to the last visit performed. The doctor will make every effort to discover the reason why the patient failed to attend the visit and to determine state of health.

Compliance: the doctor will ask at the end-point visit if the treatment was taken on a regular basis and count the remaining of the drugs.

Co-intervention: the patients will be asked at the inclusion visit not allowed taking any treatments or drugs for LUTS from drugstores or traditional medicine and at the end-point visit whether she takes other medications to treat LUTS.

#### Day 0 (D0)

Patients will be asked to give their written consent to participate in the study after having received an explanation of the protocol.



Baseline evaluation will be performed:

History and physical examination, body weight, height, urinalysis, IPSS, maximum urinary flow rate (ml/sec)

Day 0-30 (D0-D30)

Patients will take either tamsulosin or placebo for 4 weeks. Evaluation will be performed at 4 weeks including vital signs (BP, heart rate), IPSS, adverse events and maximum urinary flow rate.

Practical conduct of the study

Inclusion visit (D0)

This visit will include:

An explanation given orally to the patient on the trial

The information and informed consent will be dated and signed by the patient.

Verification of inclusion and exclusion criteria

Collection of demographic data, disease history (date of onset of micturition disorders, previous and concomitant LUTS treatments), associated diseases, relevant concomitant medications

Measurement of blood pressure and heart rate

Assessment of urinary symptoms by the patient (IPSS)

Urinalysis, body weight, height and uroflowmetry recording

The patient will be included in the trial after verification of inclusion and exclusion criteria.

She will be prescribed one study medication to be taken orally at the end of a meal in the evening for 30 days.

Final visit (D30)

This visit will take place 30 days ( $\pm$  3 days) after the inclusion visit and include:

Assessment of urinary symptoms by the patient (IPSS)

Measurement of blood pressure and heart rate

Uroflowmetry recording

Collection of any report of adverse events

Assessment of patient compliance

### Study schedule

	Day0	Day30
Informed Consent	+	
Demographics	+	
Disease history	+	
Medical history, associated diseases and medications	+	
Clinical assessment:		
Onset of symptomatic improvement		+
IPSS*	+	+
Urinary flow rate	+	+
Vital signs (BP, Heart rate)	+	+
Adverse events		+
Urinalysis	+	+

\* To be filled in by the patient

### 3.12 Outcome measurement

#### Patient population

The population for efficacy analysis was intention-to-treat (ITT) population which was defined as all patients who were randomized and took at least 1 week of study medication after randomization.

#### Primary efficacy endpoint

The primary efficacy endpoint was improvement in urinary symptoms IPSS after 4 weeks of treatment. The mean change from baseline at week 4 of IPSS between tamsulosin and placebo were compared. The more negative mean change of IPSS indicated the more efficacious.

#### Secondary efficacy endpoint

The secondary efficacy endpoints were improvement in maximum and mean urinary flow rate (determined by uroflowmetry). The mean change from baseline at week 4 of maximum and mean urinary flow rate were compared between tamsulosin and placebo. The more positive mean change of urinary flow rate reflected the more efficacious.

### 3.13 Data collection

Demographic data, baseline characteristics

Age (year), weight (kg), height (cm), disease and medical history, urinalysis, IPSS, maximum and mean urinary flow rate (ml/sec)

Outcomes

IPSS

Maximum and mean urinary flow rate (ml/sec)

Adverse events: dizziness, postural hypotension, headache, and asthenia

### 3.14 Data analysis

All data was analyzed as intention-to-treat basis with all recruited patients who had at least one study medication after randomization. Missing data was checked in the data management report. The demographic and baseline quantitative data were presented as mean, standard deviation, min, max, median and quartiles as appropriate.

For the primary efficacy endpoint of mean change of IPSS, unpaired student t test or Mann-Whitney U test will be used to compare with the two treatment groups based on normality assumption.

For the secondary efficacy endpoint of mean change of urinary flow rate, unpaired student t-test or Mann-Whitney U test will be used based on normality assumption.

Adverse events were reported as numbers and percentages.

All statistical analyses were performed using SPSS/PC Version 11. A two-sided significance level of 0.05 will be used for all analyses.

### 3.15 Limitation

The primary outcome of this study should also involve in quality of life assessment because it will reflect the real benefit to the patients. However, at present there is no quality of life in Thai version so we had to use symptom score alone to assess the efficacy of tamsulosin.

### **3.16 Ethical consideration**

The researchers have submitted the documents required by the regulations according to Ethics Committee and obtained their opinion in writing. Patients cannot be included until the approval of the Ethics Committee has 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 was conducted in accordance with ICH guidelines for Good Clinical Practice. All eligible patients were received detail of the study protocol and research assistants explained the protocol thoroughly to the patients. All patients had to give 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. If the trial medication fails to improve patient symptoms, another treatment for LUTS such as anticholinergics will be used. In the other way, if the trial medication is beneficial, it will be the treatment of these patients. We used placebo to compare with tamsulosin because there might be a placebo effects in the treatments of LUTS and they did no harm in a low morbidity disease such as LUTS which even just reassure the patients was one of the treatments.

### **3.17 Implication**

The results obtained from this study will be one of the information in the treatments of LUTS in women in clinical urologic practice.

## CHAPTER 4

### RESULTS

#### 4.1 Demographic and baseline data

A total of one hundred and fifty female patients with LUTS were enrolled in the study. Seventy-five female patients were randomly allocated to each group (tamsulosin group and placebo group).

The baseline characteristics of patients in both groups were comparable regarding age, body weight, duration, IPSS, and maximum and mean urinary flow rate (Table 1).

**Table 1 The demographic characteristics and baseline data**

	Tamsulosin (n = 75)			Placebo (n = 75)		
	Mean (SD)	Median	Min, Max	Mean (SD)	Median	Min, Max
Age (yr)	46.3 (12.3)	44	27, 69	49.8 (13.5)	48	27, 69
Weight (kg)	50.4 (8.7)	50	38, 67	51.9 (7.8)	50	35, 65
Duration (mo)	32.5 (34.4)	24	6, 120	36.0 (36.5)	24	4, 144
IPSS*	16.1 (6.7)	16	3, 28	20.8 (6.1)	22	9, 31
Max. flow rate (ml/s)	18.5 (6.1)	18	9, 30	18.7 (6.1)	19	9, 31.7
Mean flow rate (ml/s)	7.5 (3.1)	7	3, 14.2	7.7 (3.9)	7	1, 17.3

\* p-value = 0.0001

Owing to a statistically significant difference in baseline IPSS between two groups (p-value = 0.0001), scatter plot and Spearman's rank correlation were performed. It was

found that there were very weak correlation between baseline IPSS and mean change from baseline in IPSS in both groups (Spearman's rank correlation coefficient = -0.15, p-value = 0.9 in tamsulosin group and 0.36, p-value = 0.2 in placebo group respectively). We then assumed that difference in baseline IPSS between two treatment groups had no significant effect on difference in mean change from baseline in IPSS between groups.

Three patients in tamsulosin group (3%) were lost to follow up due to side effects (2 patients) and inefficacious drug (1 patient) respectively.

Four patients in placebo group (5.3%) were lost to follow up due to inefficacious drug.

All of the patients in both groups took the study medications for 4 weeks.

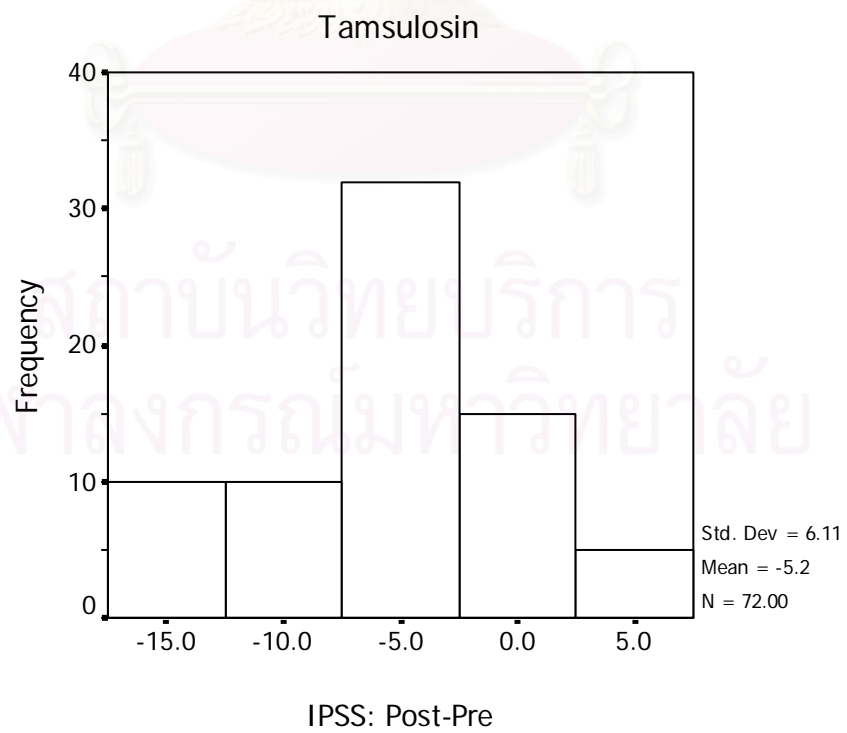
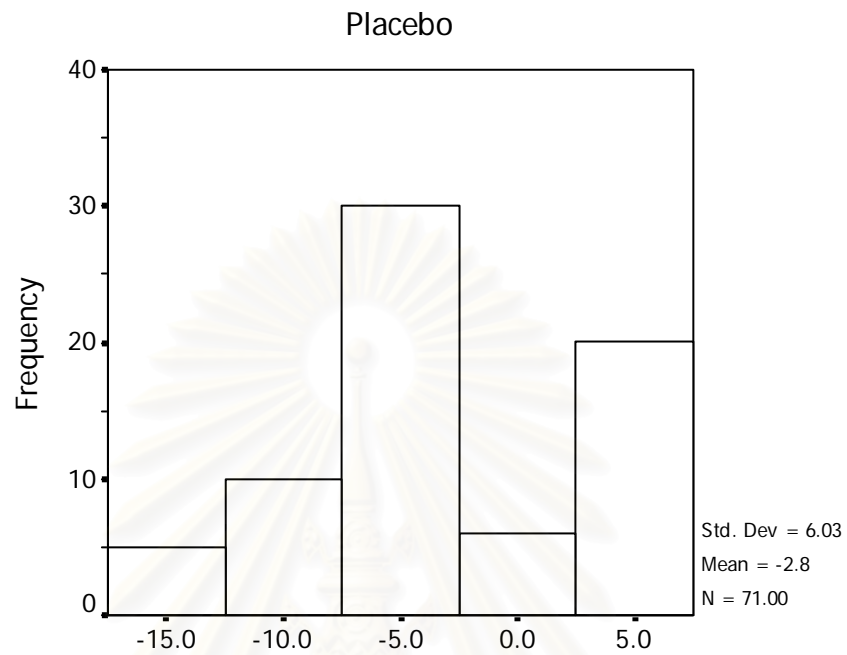
#### 4.2 Analysis of primary outcome

Change from baseline (post-pre) at week 4 in IPSS was analyzed since improvement in each patient's symptom score was of interest rather than IPSS at the end of the study. Use of change from baseline also helped remove difference between two treatment groups with regard to pre-treatment IPSS. Table 2 displayed IPSS before and after treatment and the difference in each treatment group.

**Table 2 Comparison of IPSS between 2 treatments**

	Baseline (Pre)			Post-treatment			Difference (Post – Pre)		
	Mean(SD)	Median	Min, Max	Mean(SD)	Median	Min, Max	Mean(SD)	Median	Min, Max
Tamsulosin (n = 72)	16.1(6.7)	16	3, 28	10.9(8.7)	12	3, 28	-5.2(6.1)	-5	7, -17
Placebo (n = 71)	20.8(6.1)	22	9, 31	18.0(10)	21	2, 32	-2.8(6.0)	-4	7, -16

The mean change from baseline in IPSS in both tamsulosin and placebo groups were not normally distributed based on histogram and Kolmogorov-Smirnov test (p-value = 0.0001 in tamsulosin group and 0.001 in placebo group respectively, Figure 2). Therefore, Mann-Whitney U test was applied.

**Figure 2 Histogram of change from baseline in IPSS in each treatment group**

The mean change of IPSS in tamsulosin group was significantly higher than in the placebo group (-5.2 vs. -2.8, exact p-value = 0.042).

Based on the standard treatment of LUTS in men that  $\alpha_1$ -adrenergic receptor antagonists should be used when IPSS were more than 7, we ignored 10 patients (all in tamsulosin group) who had IPSS  $\leq$  7. Reanalysis were showed in Table 3.

The mean change from baseline in IPSS in both tamsulosin and placebo groups were not normally distributed so that Mann-Whitney U test was applied.

The mean change of IPSS in tamsulosin group was significantly higher than in the placebo group (-6.0 vs. -2.8, exact p-value = 0.007).

**Table 3 Comparison of IPSS > 7 between 2 treatments**

	Baseline (Pre)			Post-treatment			Difference (Post – Pre)		
	Mean(SD)	Median	Min, Max	Mean(SD)	Median	Min, Max	Mean(SD)	Median	Min, Max
Tamsulosin (n = 62)	18.0(5.0)	19	3, 28	10.9(8.7)	7	3, 28	-6.0(6.2)	-5	7, -17
Placebo (n = 71)	20.8(6.1)	22	9, 31	18.0(10)	21	2, 32	-2.8(6.0)	-4	7, -16

Because IPSS were consisted of storage symptom score and voiding symptom score, each symptom score was also analyzed individually and founded that they were not normally distributed and not statistically significant. (exact p-value = 0.32 in storage symptom score and exact p-value = 0.6 in voiding symptom score respectively by Mann-Whitney U test).



### 4.3 Analysis of secondary outcome

#### 4.3.1 Mean change of mean flow rate (Table 4).

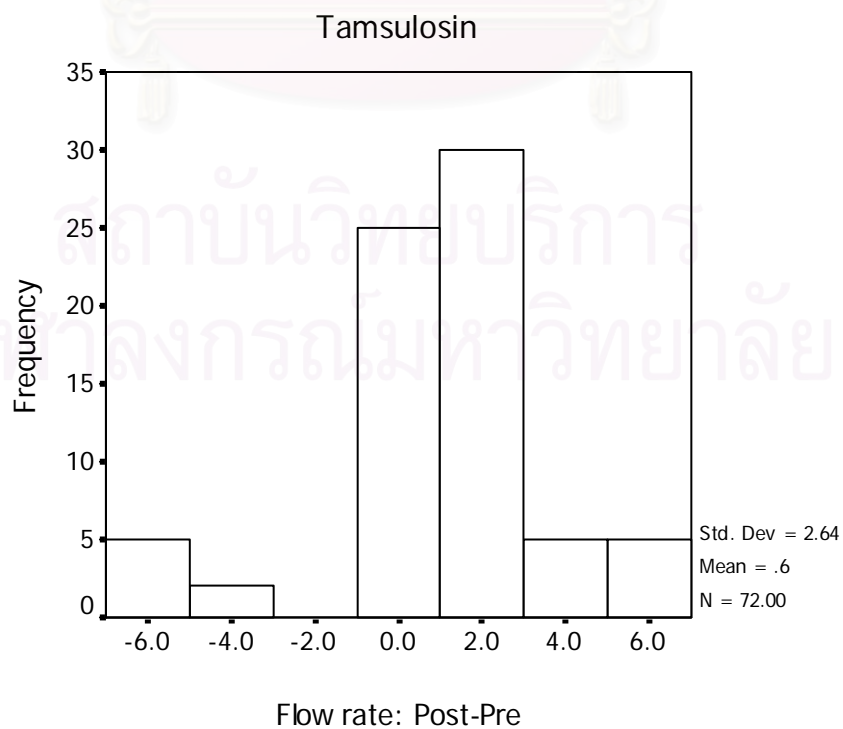
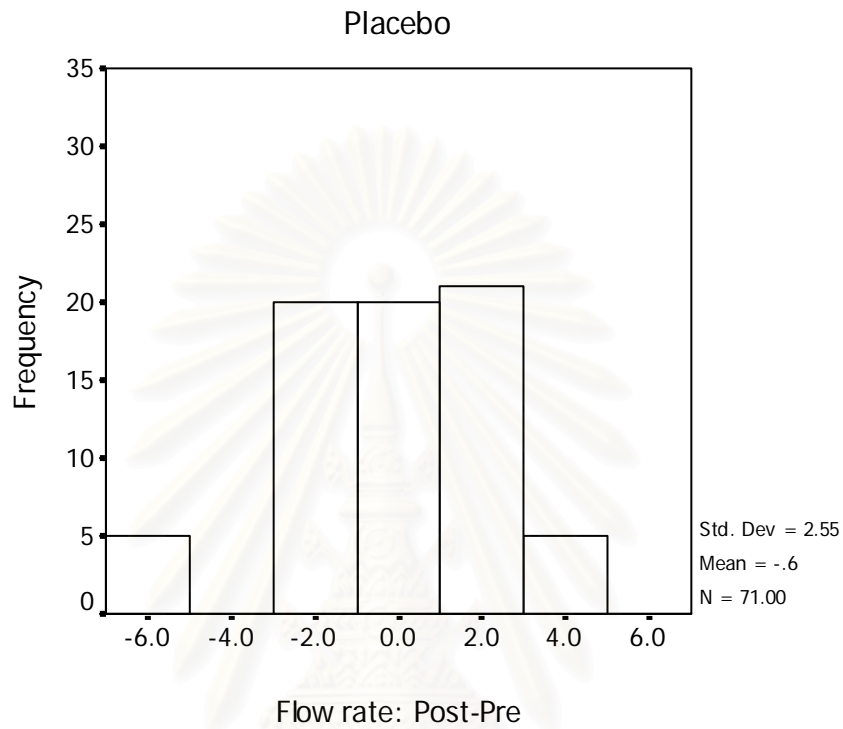
**Table 4 Comparison of mean flow rate (ml/sec) between 2 treatments**

	Baseline (Pre)			Post-treatment			Difference (Post – Pre)		
	Mean(SD)	Median	Min, Max	Mean(SD)	Median	Min, Max	Mean(SD)	Median	Min, Max
Tamsulosin (n = 72)	7.5(3.2)	7	3, 14.2	8.7(3.3)	9	4, 20	0.6(2.6)	1	-5.2, 5
Placebo (n = 71)	8.0(3.6)	7	1, 17.3	7.4(3.4)	6	1, 13.6	-0.6(2.5)	-1	-6.5, 3

The mean change of mean flow rate in both Tamsulosin and placebo groups were not normally distributed according to histogram and Kolmogorov-Smirnov test (p-value = 0.0001 in tamsulosin group and 0.005 in placebo group respectively, Figure 3). Mann-Whitney U test was then performed.

The mean change of mean flow rate in tamsulosin group was significantly higher than in the placebo group (0.6 vs. -0.6, exact p-value = 0.008).

**Figure 3 Histogram of change from baseline in mean flow rate in each treatment group**



## 4.3.2 Mean change of maximum flow rate (Table 5)

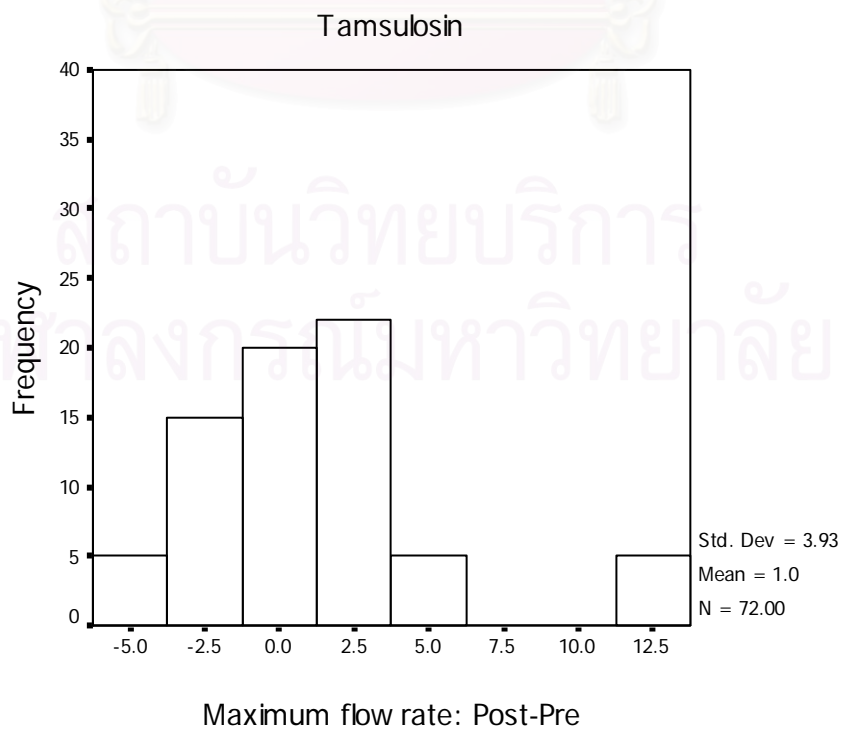
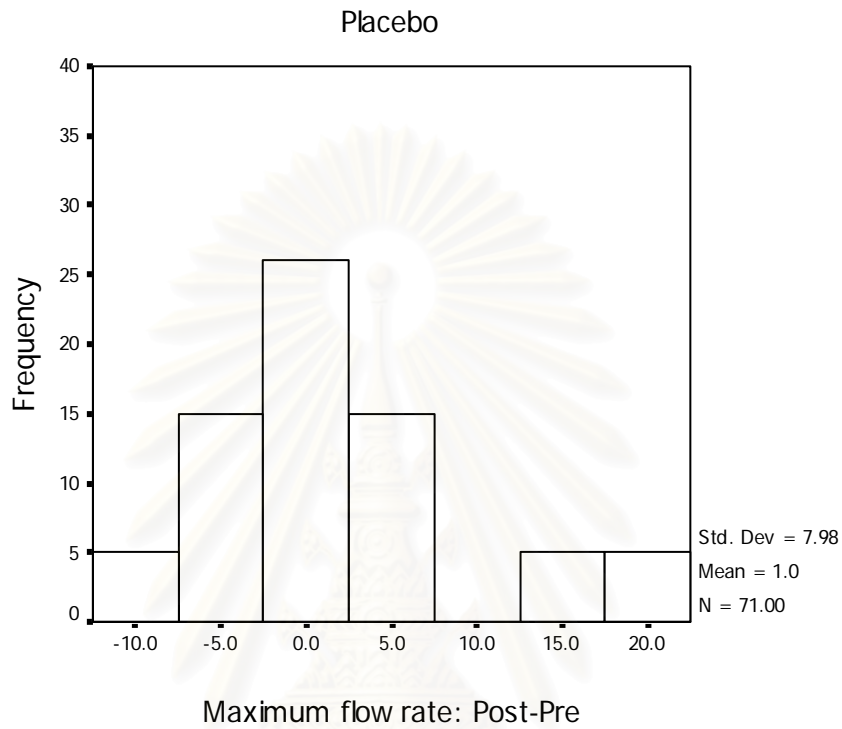
**Table 5 Comparison of maximum flow rate (ml/sec) between 2 treatments**

	Baseline (Pre)			Post-treatment			Difference (Post – Pre)		
	Mean(SD)	Median	Min, Max	Mean(SD)	Median	Min, Max	Mean(SD)	Median	Min, Max
Tamsulosin (n = 72)	18.7(6.2)	18	9, 30	19.7(4.9)	18	12, 28.6	1.0(3.9)	1	-3.8, 12
Placebo (n = 71)	19.2(5.9)	19	9, 31.7	20.2(9.8)	17	9, 46.5	1.0(2.5)	-1	-11.4, 22.1

The mean change of maximum flow rate in both Tamsulosin and placebo groups were not normally distributed according to histogram and Kolmogorov-Smirnov test (p-value = 0.045 in tamsulosin group and 0.003 in placebo group respectively, Figure 4). Mann-Whitney U test was then performed.

The mean change of maximum flow rate in tamsulosin group was not significantly higher than in the placebo group (1.0 vs. 1.0, exact p-value = 0.33).

**Figure 4 Histogram of change from baseline in maximum flow rate in each treatment group**



Although there was statistically significant in both mean change of IPSS and mean flow rate but not in mean change of maximum flow rate, there was a weak correlation among mean change of IPSS and mean and maximum flow rate. (Spearman's rank correlation coefficient = -0.1, p-value = 0.24 and -0.01, p-value = 0.9 respectively). However there were a strong correlation between mean and maximum flow rate (Spearman's rank correlation coefficient = 0.73, p-value = 0.0001)

#### 4.3.2 Adverse effect

There were two patients in the tamsulosin group who had dizziness and asthenia (2.6%) and were lost to follow up. None of patients in the placebo group had adverse effect.



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## CHAPTER 5

### DISCUSSION

LUTS in women, including urinary incontinence, are highly prevalent in the community (up to half of women may have some degree of urinary incontinence) (1-4) but are considerably under-diagnosis and treatment. There are many drugs which have been used to treat LUTS in women such as anticholinergics,  $\alpha_1$ -adrenergic receptor (AR) antagonists but there is no evidence that which drugs are the standard treatments. The rationale for investigating  $\alpha_1$ -AR antagonists for the treatment of women with LUTS is based upon the observation that men and women have the same propensity for LUTS, suggesting that some part of etiology may be identical. Recently data clearly show that the human prostate (female urethra) predominantly express  $\alpha_{1A}$ -ARs and human detrusor contain mainly  $\alpha_{1D}$ -ARs although the expression of  $\alpha_1$ -ARs is low(20).  $\alpha_{1D}$ -ARs which are predominately present in the spinal cord may also be involved in the development of LUTS(29). The  $\alpha_{1A}$ -ARs in prostate (female urethra) may be involved in producing bladder outlet obstruction and the  $\alpha_{1D}$ -AR in the bladder may be the subtype responsible for bladder overactivity.

These would furthermore suggested that an  $\alpha_{1A/D}$ -selective compound such as tamsulosin (21) would be expected to reduce both obstruction and improve voiding and storage symptoms in women as issues well-documented in the controlled clinical trials with this compound in men(8-13).

Only limited clinical studies have been reported with  $\alpha_{1A}$ -AR antagonists in women with LUTS(6, 7). One placebo-controlled study showed no better effects of the  $\alpha_{1A}$ -AR antagonist terazosin in 29 women. This study used  $\alpha_{1A}$ -AR antagonist not  $\alpha_{1A/D}$ -AR antagonist and was underpowered to detect clinical significance. Another study was opened non-randomized trial and also used  $\alpha_{1A}$ -AR antagonist doxazosin. This study showed that the  $\alpha_{1A}$ -AR antagonist doxazosin was at least as effective as anticholinergic hyoscyamine in reducing the total IPSS (-30% vs. -34%, respectively). Similarly, a very small open Japanese study in five women with LUTS suggested that tamsulosin reduced

the total IPSS and residual volume, and improves the quality of life and urinary flow rate in women with LUTS.

To our knowledge our study represented the only randomized placebo controlled trial investigate the therapeutic benefit of an  $\alpha_{1A/D}$ -AR antagonist tamsulosin in women with LUTS. A total of one hundred and fifty patients were enrolled in the study which reached the power of 80% to detect clinically significance. Seventy five patients were randomly allocated to tamsulosin and placebo groups. The baseline characteristics of patients in each group was not statistically significant except baseline IPSS which were higher in placebo group than in tamsulosin group (p-value = 0.0001). Owing to this significant difference, scatter plot and Spearman's rank correlation were performed and found that there were very weak correlation between baseline IPSS and mean change of IPSS in both groups (correlation coefficient = -0.15 in tamsulosin group and 0.36 in placebo group). We then assumed that difference in baseline IPSS between two treatment groups had no significant effect on difference in mean change from baseline in IPSS between groups.

The primary outcome in the study was mean change of IPSS. Our study showed that there was statistically significant in mean change of IPSS between tamsulosin and placebo groups (-5.2 vs. -2.8, p-value = 0.042) but there might not be clinically significant because the difference in mean change of IPSS was only -2.4 points. A modest placebo response was observed. All of these data meant that in clinical practice tamsulosin was more efficacious than placebo in treatment of women with LUTS.

Based on the standard treatment of LUTS in men that  $\alpha_1$ -adrenergic receptor antagonists should be used when IPSS were more than 7, Reanalysis was done and founded that mean change of IPSS in tamsulosin group was also significantly higher than in the placebo group (-6.0 vs. -2.8, exact p-value = 0.007). These findings suggested that tamsulosin was more efficacious than placebo when using the cut point of IPSS  $\geq 7$  in treatment of women with LUTS. Whether tamsulosin improved storage or voiding symptoms were not known because when compared with placebo, there was not statistically significant in both storage and voiding symptoms.

The secondary outcome in the study was mean change of mean and maximum flow rate. Our study showed that there was statistically significant in mean change of mean flow rate between tamsulosin and placebo groups (0.6 vs. -0.6, p-value = 0.008) but not in mean change of maximum mean flow rate (1.0 vs 1.0, p-value = 0.33). This difference might not

be clinical significance because mean flow rate was more important than maximum flow rate in voiding pattern in women. All of these data meant that mean flow rate could be improved by tamsulosin.

All of these findings were different from the previous studies (6) because our study was more power and used tamsulosin ( $\alpha_{1A/D}$ -AR antagonist) that theoretically was more efficacious than  $\alpha_{1A}$ -AR antagonist.

Although there was statistically significant in both mean change of IPSS and mean flow rate but not in mean change of maximum flow rate, there was a weak correlation among mean change of IPSS and mean and maximum flow rate. (Spearman's rank correlation coefficient = -0.1, p-value = 0.24 and -0.01, p-value = 0.9 respectively). However there were a strong correlation between mean and maximum flow rate (Spearman's rank correlation coefficient = 0.73, p-value = 0.0001)

These finding suggested that the level of improvement in urinary symptoms was not directly related to the improvement in urinary flow rate, indicating that the mechanism for symptom improvement might not be mediated exclusively by relieving bladder outlet obstruction.

Overall, tamsulosin was fairly well tolerated at daily single dose 0.2 mg. Asthenia and dizziness developed in two patients in the tamsulosin group and was sufficiently troublesome to result in premature withdrawal from the study. None of patients in placebo group developed side effect.

A criticism of the study was the primary outcome (mean change of IPSS). IPSS was a surrogate outcome that might not reflect the actual benefit of the patients from taking an  $\alpha_{1A/D}$ -AR antagonist tamsulosin. It should be the quality of life that was more appropriate. IPSS was also a subjective outcome. Although trying to minimize the bias when filling the IPSS, there were some misunderstandings of the patients that reflected the reliability of the IPSS. And the last one was the study should be included anticholinergics that have been used to treat LUTS in women efficaciously so that there were three treatments in the study to make the result be interpreted appropriately.



## CONCLUSION AND RECOMMENDATION

This study suggested that  $\alpha_{1AD}$ -AR antagonist tamsulosin was more efficacious for relieving LUTS than placebo in an unselected female population. It could improve IPSS and urinary flow rate but there was no correlation between them suggesting that improving only urinary flow rate did not mean that tamsulosin could clinically improve IPSS that was the major problem in the female patients and vice versa. Although men and women had the same predisposition for LUTS, the pathophysiology for the symptomatology was gender-specific. It was conceivable that a subgroup of women with LUTS (that was women with bladder neck dysfunction) and/or IPSS  $\geq 7$  might respond to selective  $\alpha_{1AD}$ -AR antagonists (improve urinary flow rate and IPSS). Based on this study tamsulosin should be used carefully in selected female patients because of its low efficacy and high cost (40 baht per day).

Further studies should be directed towards a subgroup of female patients with bladder neck dysfunction and/or IPSS  $\geq 7$ , comparing tamsulosin with anticholinergics and determining the pathophysiology of urinary symptoms in women, which may lead to the development of new pharmacological strategies for treating LUTS that more efficacious than tamsulosin.

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## REFERENCES

1. Hunskar S, Arnold EP, Burgio K, Diokno AC, Herzog AR, Mallett VT. Epidemiology and natural history of urinary incontinence. **Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct** 2000; 11(5):301-19.
2. Lapitan MC, Chye PL. The epidemiology of overactive bladder among females in Asia: a questionnaire survey. **Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct** 2001; 12(4):226-31.  
Notes: CORPORATE NAME: Asia-Pacific Continence Advisory Board.
3. Moller LA, Lose G, Jorgensen T. The prevalence and bothersomeness of lower urinary tract symptoms in women 40-60 years of age. **Acta Obstet Gynecol Scand** 2000; 79(4):298-305.
4. Swithinbank LV, Donovan JL, du Heume JC *et al.* Urinary symptoms and incontinence in women: relationships between occurrence, age, and perceived impact. **Br J Gen Pract** 1999; 49(448):897-900.
5. Schwinn DA, Michelotti GA. alpha1-adrenergic receptors in the lower urinary tract and vascular bed: potential role for the alpha1d subtype in filling symptoms and effects of ageing on vascular expression. **BJU Int** 2000; 85 Suppl 2:6-11.
6. Lepor H, Theune C. Randomized double-blind study comparing the efficacy of terazosin versus placebo in women with prostatism-like symptoms. **J Urol** 1995; 154(1):116-8.
7. Serels S, Stein M. Prospective study comparing hyoscyamine, doxazosin, and combination therapy for the treatment of urgency and frequency in women. **Neurourol Urodyn** 1998; 17(1):31-6.
8. Abrams P, Schulman CC, Vaage S. Tamsulosin, a selective alpha 1c-adrenoceptor antagonist: a randomized, controlled trial in patients with benign prostatic 'obstruction' (symptomatic BPH). The European Tamsulosin Study Group. **Br J Urol** 1995; 76(3):325-36.

9. Buzelin JM, Fonteyne E, Kontturi M, Witjes WP, Khan A. Comparison of tamsulosin with alfuzosin in the treatment of patients with lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction (symptomatic benign prostatic hyperplasia). The European Tamsulosin Study Group. **Br J Urol** **1997**; 80(4):597-605.
10. Chapple CR, Wyndaele JJ, Nordling J, Boeminghaus F, Ypma AF, Abrams P. Tamsulosin, the first prostate-selective alpha 1A-adrenoceptor antagonist. A meta-analysis of two randomized, placebo-controlled, multicentre studies in patients with benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). European Tamsulosin Study Group. **Eur Urol** **1996**; 29(2):155-67.
11. Lee E, Lee C. Clinical comparison of selective and non-selective alpha 1A-adrenoreceptor antagonists in benign prostatic hyperplasia: studies on tamsulosin in a fixed dose and terazosin in increasing doses. **Br J Urol** **1997**; 80(4):606-11.
12. Lepor H. Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. Tamsulosin Investigator Group. **Urology** **1998**; 51(6):892-900.
13. Narayan P, Tewari A. A second phase III multicenter placebo controlled study of 2 dosages of modified release tamsulosin in patients with symptoms of benign prostatic hyperplasia. United States 93-01 Study Group. **J Urol** **1998**; 160(5):1701-6.
14. Chai TC, Belville WD, McGuire EJ, Nyquist L. Specificity of the American Urological Association voiding symptom index: comparison of unselected and selected samples of both sexes. **J Urol** **1993**; 150(5 Pt 2):1710-3.
15. Chancellor MB, Rivas DA. American Urological Association symptom index for women with voiding symptoms: lack of index specificity for benign prostate hyperplasia. **J Urol** **1993**; 150(5 Pt 2):1706-8; discussion 1708-9.

16. Lepor H, Machi G. Comparison of AUA symptom index in unselected males and females between fifty-five and seventy-nine years of age. **Urology** **1993**; 42(1):36-40; discussion 40-1.
17. Scarpero HM, Fiske J, Xue X, Nitti VW. American Urological Association Symptom Index for lower urinary tract symptoms in women: correlation with degree of bother and impact on quality of life. **Urology** **2003**; 61(6):1118-22.
18. Abrams P, Cardozo L, Fall M *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. Notes: CORPORATE NAME: Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society.
19. Jackson S, Donovan J, Brookes S, Eckford S, Swithinbank L, Abrams P. The Bristol Female Lower Urinary Tract Symptoms questionnaire: development and psychometric testing. **Br J Urol** **1996**; 77(6):805-12.
20. Malloy BJ, Price DT, Price RR *et al.* Alpha1-adrenergic receptor subtypes in human detrusor. **J Urol** **1998**; 160(3 Pt 1):937-43.
21. Chapple CR. Pharmacotherapy for benign prostatic hyperplasia--the potential for alpha 1-adrenoceptor subtype-specific blockade. **Br J Urol** **1998**; 81 Suppl 1:34-47; discussion 64-6.
22. Chute CG, Panser LA, Girman CJ *et al.* The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms. **J Urol** **1993**; 150(1):85-9.
23. Jolleys JV, Donovan JL, Nanchahal K, Peters TJ, Abrams P. Urinary symptoms in the community: how bothersome are they? **Br J Urol** **1994**; 74(5):551-5.
24. Peters TJ, Donovan JL, Kay HE *et al.* The International Continence Society "Benign Prostatic Hyperplasia" Study: the bothersomeness of urinary symptoms. **J Urol** **1997**; 157(3):885-9.

25. Andersson KE. The overactive bladder: pharmacologic basis of drug treatment. **Urology** **1997**; 50(6A Suppl):74-84; discussion 85-9.
26. Andersson KE, Appell R, Cardozo LD *et al.* The pharmacological treatment of urinary incontinence. **BJU Int** **1999**; 84(9):923-47.
27. Hampel C, Dolber PC, Smith MP *et al.* Modulation of bladder alpha1-adrenergic receptor subtype expression by bladder outlet obstruction. **J Urol** **2002**; 167(3):1513-21.
28. Chapple CR, Baert L, Thind P, Hofner K, Khoe GS, Spangberg A. Tamsulosin 0.4 mg once daily: tolerability in older and younger patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (symptomatic BPH). The European Tamsulosin Study Group. **Eur Urol** **1997**; 32(4):462-70.
29. Smith MS, Schambra UB, Wilson KH, Page SO, Schwinn DA. Alpha1-adrenergic receptors in human spinal cord: specific localized expression of mRNA encoding alpha1-adrenergic receptor subtypes at four distinct levels. **Brain Res Mol Brain Res** **1999**; 63(2):254-61.
30. Dwyer PL, Teele JS. Prazosin: a neglected cause of genuine stress incontinence. **Obstet Gynecol** **1992**; 79(1):117-21.
31. Marshall HJ, Beevers DG. Alpha-adrenoceptor blocking drugs and female urinary incontinence: prevalence and reversibility. **Br J Clin Pharmacol** **1996**; 42(4):507-9.



**APPENDICES**

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## APPENDIX A

INTERNATIONAL PROSTATE SYMPTOM SCORE (I-PSS)						
	Never	About 1 time in 5	About 1 time in 3	About 1 time in 2	About 2 times in 3	Almost always
1. Over the past month, how often have you had a sensation of not emptying your bladder completely after you finished urinating?	0	1	2	3	4	5
2. Over the past month, how often have you had to urinate again less than two hours after you finished urinating?	0	1	2	3	4	5
3. Over the past month, how often have you found you stopped and started again several times when you urinated?	0	1	2	3	4	5
4. Over the past month, how often have you found it difficult to hold back urinating after you have felt the need?	0	1	2	3	4	5
5. Over the past month, how often have you noticed a reduction in the strength and force of your urinary stream?	0	1	2	3	4	5
6. Over the past month, how often have you had to push or strain to begin urination?	0	1	2	3	4	5
	None	1 time	2 times	3 times	4 times	5 or more times
7. Over the past month, how many times did you most typically get up to urinate from the time you went to bed at night until the time you got up in the morning?	0	1	2	3	4	5
Total I-PSS Score S =						

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## APPENDIX B

ในช่วงเดือนที่ผ่านมา ท่านมีอาการต่อไปนี้ บ่อยมากน้อยเพียงไร  
ให้กาเครื่องหมาย (X) ในช่องที่ตรงกับอาการที่ปรากฏ

	0 ไม่มีอาการ	1 มีอาการนานๆ ครั้ง น้อยกว่า 2 ครั้งในการถ่าย ปีสสาวะ 10 ครั้ง	2 มีอาการบ่อยแต่ น้อยกว่า 5 ครั้ง ในการถ่าย ปีสสาวะ 10 ครั้ง	3 มีอาการบ่อย พอสมควร ประมาณ 5 ครั้ง ในการถ่าย ปีสสาวะ 10 ครั้ง	4 มีอาการบ่อย มากกว่า 5 ครั้ง ในการถ่าย ปีสสาวะ 10 ครั้ง	5 มีอาการบ่อย มากเกือบทุก ครั้ง
1. รู้สึกถ่ายปีสสาวะ ไม่สุด หรือ เหลือค้าง หลังจากถ่ายปีสสาวะ เสร็จแล้ว	0	1	2	3	4	5
2. ถ่ายปีสสาวะบ่อยๆ ห่างกันไม่ถึง 2 ชั่วโมง	0	1	2	3	4	5
3. ถ่ายปีสสาวะ กะปริบกะปรอยคือ ถ่ายๆ หยุดๆ หลาย ครั้ง	0	1	2	3	4	5
4. เมื่อปวดปีสสาวะ แล้วกลั้นไม่ได้ ต้องรีบ เข้าห้องน้ำ	0	1	2	3	4	5
5. ปีสสาวะไม่พุ่ง ถ้า ปีสสาวะอ่อนลง	0	1	2	3	4	5
6. ต้องเบ่ง หรือ รอ นาน ก่อนจะถ่าย ปีสสาวะออกมาได้	0	1	2	3	4	5
7. เมื่อนอนหลับแล้ว ต้องลุกขึ้นถ่ายปีสสาวะ กลางดึก ก็ครั้งก่อนตื่น นอนตอนเช้า	__0 ครั้ง	__1 ครั้ง	__2 ครั้ง	__3 ครั้ง	__4 ครั้ง	__5 ครั้ง

รวมคะแนนข้อ 1-7 ข้อได้ทั้งหมด \_\_\_\_\_ คะแนน



## APPENDIX C

## CASE REPORT FORM

**A randomized placebo controlled trial comparing the effectiveness  
of tamsulosin in women with lower urinary tract symptoms**

**Subject Initials**    \_ \_ \_

**Subject I.D.**    \_ \_ \_ \_ \_

**Dates of visit**

**Day    Month    Year**

**First visit (D0)**    \_ \_    \_ \_    \_ \_ \_ \_

**Final visit (D30)**    \_ \_    \_ \_    \_ \_ \_ \_

**Physician's name and signature:** \_\_\_\_\_

( \_\_\_\_\_ )

## STUDY – FLOW CHART

Assessment visit	D0	D30 (final visit)
Patient's information and consent	+	
Patient identification	+	
Medical history, associated diseases	+	
Disease history	+	
Vital signs (BP, HR)	+	+
Urinalysis	+	+
Onset of symptomatic improvement		+
IPSS	+	+
Urinary flow rate	+	+
Compliance		+
Adverse events		+

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## PROTOCOL SUMMARY

Product:	Tamsulosin 0.2 mg capsule
Objective:	To collect, under daily practice conditions, data on the safety and the effectiveness of tamsulosin 0.2 mg OD in women with lower urinary tract symptoms (LUTS)
Total number of patients:	150
Inclusion criteria:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- New cases of ambulatory female patients with LUTS Age <math>\geq</math> 20 years old</li> <li>- Normal urinalysis</li> <li>- Signed informed consent to participate in the study.</li> </ul>
Exclusion criteria:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pregnant women identified by history and if suspected, urine pregnancy test will be performed.</li> <li>- History of stress urinary incontinence and if suspected, urodynamic study will be performed.</li> <li>- History of urinary tract infection within 1 week</li> <li>- History of neurological diseases such as multiple sclerosis, Parkinson disease, brain tumors and CVA.</li> <li>- History of post radiation to pelvic organs</li> <li>- History of bladder carcinoma</li> <li>- History of diabetes mellitus with neuropathy</li> <li>- History of postural hypotension or syncope</li> <li>- Combination with other <math>\alpha</math>-AR antagonists</li> <li>- Contraindications for <math>\alpha</math>-AR antagonists</li> <li>- Known hypersensitivity to <math>\alpha</math>-AR antagonists</li> </ul>
Assessment parameters:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Symptoms (IPSS)</li> <li>- Maximum urinary flow rate</li> <li>- Adverse events</li> <li>- Compliance</li> </ul>
Number of visits:	2 visits: D0, D30
Treatment duration:	1 month

## **PHARMACOVIGILANCE ADVERSE EVENT**

Adverse event during this study applies to any untoward medical occurrence in a patient, which does not necessarily have a causal relationship with the treatment.

An adverse event can therefore be any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding, for example), symptom, or disease temporally associated with the use of a medicinal product, whether or not considered related to the medicinal product.

Any abnormal laboratory value or vital sign which leads to drug discontinuation is to be considered as an adverse event.

### **SERIOUS ADVERSE EVENT**

(According to the ICH definition)

Serious adverse event is any untoward medical occurrence that at any dose:

- results in death
- is immediately life threatening. This is not an event which hypothetically might have caused death if it has been more severe.
- requires hospitalization or prolongation of existing hospitalization
- results in persistent or significant disability or incapacity. The term “disability” means a substantial disruption of one’s ability to carry out normal life functions.
- is a congenital anomaly/birth defect.
- is an important medical event, according to medical judgment.

### **Procedure to be followed in case of adverse event**

1. Serious adverse event: The physician must imperatively
  - contact the researcher by telephone within 24 hours: Phone 0-1847-0373
  - report the adverse event on the “Serious adverse event”
2. Non serious adverse event  
The physician reports the adverse event on the relevant form in the CRF.

## PHYSICIAN INFORMATION

Thank you for agreeing to participate in this trial conducted in women with lower urinary tract symptoms.

### **Guideline for the correct completion of the Case Report Form:**

- Fill in the CRF using a black ball pen. All inscriptions must be legible.
- Missing data are to be signaled by:
  - NA: Not available
  - ND: Not done
- Corrections should be made by drawing a single line through the data to be corrected so that the crossed out data remains legible and the correct data should then be written next to the crossed out data.

Each correction should be dated and initialed by the physician.

In case of serious adverse events you must inform immediately by telephone within 24 hours.

The serious adverse event forms should be dated and signed by the physician.



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**FIRST VISIT / D0****DURING THIS VISIT PLEASE:**

- Give an oral explanation of the trial to the patient and collect the informed consent, dated and signed by the patient.
- Verify inclusion and exclusion criteria
- Collect demographic data, disease history ( date of onset of lower urinary tract symptoms, previous treatments), clinical history, associated diseases and relevant concomitant medications
- Ask the patient to fill the IPSS
- Take blood pressure and heart rate in the sitting position after 10 minutes rest
- Give the patient the sheet asking hers to note the rapidity of symptomatic improvement with tamsulosin and to bring it with hers on her next visit.

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Subject Initials    \_\_\_  
Subject I.D.        \_\_\_\_\_  
First visit (Day 0)  
D0-1

# FIRST VISIT

## D0

DATE:    \_\_\_  
          Day    Month    Year

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Physician's signature







Subject Initials    \_ \_ \_ \_

First visit (Day 0)

Subject I.D.        \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_

D0-4

❖ **CONCOMITTENT LUTS TREATMENT (TREATMENT OTHER THAN TAMSULOSIN OD CONTINUING AFTER D0)**

Trade Name	Total daily dose
	_____ . ____ mg
	_____ . ____ mg
	_____ . ____ mg

❖ **MEDICAL HISTORY AND ASSOCIATED DISEASES**

Associated cardiovascular pathology:

Hypertension	1 <input type="checkbox"/> Yes	0 <input type="checkbox"/> No
Ischemic heart disease	1 <input type="checkbox"/> Yes	0 <input type="checkbox"/> No
Heart failure	1 <input type="checkbox"/> Yes	0 <input type="checkbox"/> No

If associated cardiovascular pathology, please specify the treatment:

Nitrate derivatives	1 <input type="checkbox"/> Yes	0 <input type="checkbox"/> No
Diuretics	1 <input type="checkbox"/> Yes	0 <input type="checkbox"/> No
$\beta$ -blockers	1 <input type="checkbox"/> Yes	0 <input type="checkbox"/> No
ACE inhibitors	1 <input type="checkbox"/> Yes	0 <input type="checkbox"/> No
Calcium channel blockers	1 <input type="checkbox"/> Yes	0 <input type="checkbox"/> No
Others	1 <input type="checkbox"/> Yes	0 <input type="checkbox"/> No

If others, please specify: \_\_\_\_\_

Subject Initials \_ \_ \_ \_

First visit (Day 0)

Subject I.D. \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_

D0-5

**❖ OTHER RELEVANT CONCOMITTENT MEDICATIONS (I.E. CONTINUED AFTER DO)**

Trade Name

Indication

---

---

---

---

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Subject Initials \_ \_ \_ \_

First visit (Day 0)

Subject I.D. \_ \_ \_ \_ \_

D0-6

ในช่วงเดือนที่ผ่านมา ท่านมีอาการต่อไปนี้ บ่อยมากน้อยเพียงไร

ให้กาเครื่องหมาย (X) ในช่องที่ตรงกับอาการที่ปรากฏ

	0 ไม่มีอาการ	1 มีอาการนานๆ ครั้ง น้อยกว่า 2 ครั้งในการถ่าย ปัสสาวะ 10 ครั้ง	2 มีอาการบ่อยแต่ น้อยกว่า 5 ครั้ง ในการถ่าย ปัสสาวะ 10 ครั้ง	3 มีอาการบ่อย พอสมควร ประมาณ 5 ครั้ง ในการถ่าย ปัสสาวะ 10 ครั้ง	4 มีอาการบ่อย มากกว่า 5 ครั้ง ในการถ่าย ปัสสาวะ 10 ครั้ง	5 มีอาการบ่อย มากเกือบทุก ครั้ง
1. รู้สึกถ่ายปัสสาวะ ไม่สุด หรือ เหลือค้าง หลังจากถ่ายปัสสาวะ เสร็จแล้ว	0	1	2	3	4	5
2. ถ่ายปัสสาวะบ่อยๆ ห่างกันไม่ถึง 2 ชั่วโมง	0	1	2	3	4	5
3. ถ่ายปัสสาวะ กะปริบกะปรอยคือ ถ่ายๆ หยุดๆ หลายครั้ง	0	1	2	3	4	5
4. เมื่อปวดปัสสาวะ แล้วกลับไม่ได้ ต้องรีบ เข้าห้องน้ำ	0	1	2	3	4	5
5. ปัสสาวะไม่พุ่ง ถ้า ปัสสาวะอ่อนลง	0	1	2	3	4	5
6. ต้องเบ่ง หรือ รอ นาน ก่อนจะถ่าย ปัสสาวะออกมาได้	0	1	2	3	4	5
7. เมื่อนอนหลับแล้ว ต้องลุกขึ้นถ่ายปัสสาวะ กลางดึก ก็ครั้งก่อนตื่น นอนตอนเช้า	__0 ครั้ง	__1 ครั้ง	__2 ครั้ง	__3 ครั้ง	__4 ครั้ง	__5 ครั้ง

รวมคะแนนข้อ 1-7 ข้อได้ทั้งหมด \_\_\_\_ คะแนน



Subject Initials \_ \_ \_

First visit (Day 0)

Subject I.D. \_ \_ \_ \_ \_

D0-8

## ❖ PHYSICAL EXAMINATION

	HEART RATE	BLOOD PRESSURE	
		Systolic	Diastolic
Sitting position after 10 minutes rest	_ _ _ bpm	_ _ _ mmHg	_ _ _ mmHg

## ❖ ONSET OF TAMSULOSIN TREATMENT

Recommended daily dose: 1 capsule/day

(Please inform the patient that she should take the capsule at the end of the evening meal and that the capsule should not be chewed, divided or crushed)

Please inform the patient that she will be asked at the next visit about the rapidity of symptomatic improvement with tamsulosin.

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Subject Initials \_ \_ \_

First visit (Day 0)

Subject I.D. \_ \_ \_ \_ \_

D0-9

**RECORD OF STUDY MEDICATION DISPENSED**

Prescribed Dose schedule for 30 days

Date Dispensed: \_ \_ \_ \_  
day month year

Study medication Dispensed	# of cards Dispensed	Regimen	Capsule Total # dispensed
Card #: _ _	_____	1 capsule OD	_____ capsules

Attach Labels for Medication Dispensed at this visit

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Subject Initials \_ \_ \_

First visit (Day 0)

Subject I.D. \_ \_ \_ \_ \_

D0-10

**PLEASE, HAND OVER THIS SHEET TO YOUR PATIENT:**

Date of first intake

 \_ \_    \_ \_    \_ \_ \_ \_  
 Day    Month    Year

Usual time of intake

 Breakfast     Lunch     Dinner

After starting treatment with tamsulosin, when did you perceive an improvement of your urinary symptoms?

 1 week     2 weeks     3-4 weeks
**NEXT APPOINTMENT**

Date:

 \_ \_    \_ \_    \_ \_ \_ \_  
 Day    Month    Year

Time:

 \_ \_    \_ \_  
 Hours    Minutes
**DO NOT FORGET TO BRING THIS SHEET BACK TO YOUR DOCTOR**

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



Subject Initials    \_ \_ \_

Final visit (Day 30)

Subject I.D.        \_ \_ \_ \_ \_

Final-1

**FINAL VISIT****D30**

DATE:    \_ \_    \_ \_    \_ \_ \_ \_

Day

Month

Year

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**Physician's signature**

Subject Initials \_ \_ \_ \_

Final visit (Day 30)

Subject I.D. \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_

Final-2

ในช่วงเดือนที่ผ่านมา ท่านมีอาการต่อไปนี้ บ่อยมากน้อยเพียงไร

ให้กาเครื่องหมาย (X) ในช่องที่ตรงกับอาการที่ปรากฏ

	0	1	2	3	4	5
	ไม่มีอาการ	มีอาการนานๆ ครั้ง น้อยกว่า 2 ครั้งในการถ่าย ปัสสาวะ 10 ครั้ง	มีอาการบ่อยแต่ น้อยกว่า 5 ครั้ง ในการถ่าย ปัสสาวะ 10 ครั้ง	มีอาการบ่อย พอสมควร ประมาณ 5 ครั้ง ในการถ่าย ปัสสาวะ 10 ครั้ง	มีอาการบ่อย มากกว่า 5 ครั้ง ในการถ่าย ปัสสาวะ 10 ครั้ง	มีอาการบ่อย มากเกือบทุก ครั้ง
1. รู้สึกถ่ายปัสสาวะ ไม่สุด หรือ เหลือค้าง หลังจากถ่ายปัสสาวะ เสร็จแล้ว	0	1	2	3	4	5
2. ถ่ายปัสสาวะบ่อยๆ ห่างกันไม่ถึง 2 ชั่วโมง	0	1	2	3	4	5
3. ถ่ายปัสสาวะ กะปริบกะปรอยคือ ถ่ายๆ หยุดๆ หลาย ครั้ง	0	1	2	3	4	5
4. เมื่อปวดปัสสาวะ แล้วกลั้นไม่ได้ ต้องรีบ เข้าห้องน้ำ	0	1	2	3	4	5
5. ปัสสาวะไม่พุ่ง ถ้า ปัสสาวะอ่อนลง	0	1	2	3	4	5
6. ต้องเบ่ง หรือ รอนาน ก่อนจะถ่าย ปัสสาวะออกมาได้	0	1	2	3	4	5
7. เมื่อนอนหลับแล้ว ต้องลุกขึ้นถ่ายปัสสาวะ กลางดึก ก็ครั้งก่อนตื่นนอนตอนเช้า	__0 ครั้ง	__1 ครั้ง	__2 ครั้ง	__3 ครั้ง	__4 ครั้ง	__5 ครั้ง

รวมคะแนนข้อ 1-7 ข้อได้ทั้งหมด \_\_\_\_ คะแนน



Subject Initials \_ \_ \_

Final visit (Day 30)

Subject I.D. \_ \_ \_ \_ \_

Final-4

## ❖ PHYSICAL EXAMINATION

	HEART RATE	BLOOD PRESSURE	
		Systolic	Diastolic
-----			
Sitting position after 10 minutes rest	_ _ _ bpm	_ _ _ mmHg	_ _ _ mmHg

## ❖ COMPLIANCE

Card # Returned: \_ \_ # Capsule Dispensed: \_ \_ \_ # Capsule Returned: \_ \_ \_

Was Tamsulosin OD taken at a dose of 1 capsule per day? 1  Yes 0  No  
If no, specify:Complete discontinuation 3  If yes, fill in the end of study formTemporary discontinuation 4 Intake on request 5 

## ❖ CONCOMITTANT MEDICATIONS

Did any change in concomitant medication occur since the last visit? 1  Yes 0  No

If yes, specify:

Trade Name	Start Date			End Date			Indication
	Day	Month	Year	Day	Month	Year	
_____	__	__	----	__	__	----	_____
_____	__	__	----	__	__	----	_____
_____	__	__	----	__	__	----	_____

**Subject Initials**    \_ \_ \_

**Final visit (Day 30)**

**Subject I.D.**        \_ \_ \_ \_ \_

**Final-5**

❖ **SAFETY:**

Please ask the following question to your patient:

“Since your last visit, did you note any unusual symptoms,  
or did you have health problems that you did not have before?”

Patient’s answer:                    1  Yes            0  No

If Yes, please fill in the “intercurrent diseases and adverse reactions” form on final-6.

If SERIOUS, please also fill in the “serious adverse event” form on page End-3 and inform by phone, within 2 working days, the researcher of the study.



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Subject Initials    \_ \_ \_

Final visit (Day 30)

Subject I.D.        \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_

Final-6

## INTERCURRENT DISEASES AND ADVERSE REACTIONS

Date of first intake of Tamsulosin in the study:

\_ \_    \_ \_    \_ \_ \_ \_  
Day    Month    Year

Event description	a: date of onset b: date of recovery day month year	Onset After Last intake	Severity *	Need for Treatment discontinu ation	Serious event? **	Corrective treatment	Study Drug relationshi p	
	a: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ resolved: 1 <input type="checkbox"/> yes 2 <input type="checkbox"/> no If yes, date: b: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ days _ _ hours _ _ minutes	1 <input type="checkbox"/> mild 2 <input type="checkbox"/> moderate 3 <input type="checkbox"/> severe	1 <input type="checkbox"/> yes 2 <input type="checkbox"/> no	1 <input type="checkbox"/> yes if yes, tick and relevant box 0 <input type="checkbox"/> no	1 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> yes complete the concomitant medication section 0 <input type="checkbox"/> no	0 <input type="checkbox"/> excluded 1 <input type="checkbox"/> cannot be excluded
	a: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ resolved: 1 <input type="checkbox"/> yes 2 <input type="checkbox"/> no If yes, date: b: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ days _ _ hours _ _ minutes	1 <input type="checkbox"/> mild 2 <input type="checkbox"/> moderate 3 <input type="checkbox"/> severe	1 <input type="checkbox"/> yes 2 <input type="checkbox"/> no	1 <input type="checkbox"/> yes if yes, tick and relevant box 0 <input type="checkbox"/> no	1 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> yes complete the concomitant medication section 0 <input type="checkbox"/> no	0 <input type="checkbox"/> excluded 1 <input type="checkbox"/> cannot be excluded
	a: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ resolved: 1 <input type="checkbox"/> yes 2 <input type="checkbox"/> no If yes, date: b: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ days _ _ hours _ _ minutes	1 <input type="checkbox"/> mild 2 <input type="checkbox"/> moderate 3 <input type="checkbox"/> severe	1 <input type="checkbox"/> yes 2 <input type="checkbox"/> no	1 <input type="checkbox"/> yes if yes, tick and relevant box 0 <input type="checkbox"/> no	1 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> yes complete the concomitant medication section 0 <input type="checkbox"/> no	0 <input type="checkbox"/> excluded 1 <input type="checkbox"/> cannot be excluded
	a: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ resolved: 1 <input type="checkbox"/> yes 2 <input type="checkbox"/> no If yes, date: b: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ days _ _ hours _ _ minutes	1 <input type="checkbox"/> mild 2 <input type="checkbox"/> moderate 3 <input type="checkbox"/> severe	1 <input type="checkbox"/> yes 2 <input type="checkbox"/> no	1 <input type="checkbox"/> yes if yes, tick and relevant box 0 <input type="checkbox"/> no	1 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> yes complete the concomitant medication section 0 <input type="checkbox"/> no	0 <input type="checkbox"/> excluded 1 <input type="checkbox"/> cannot be excluded

## \* Severity

Mild: causing NO limitation of usual activities

Moderate: causing SOME limitation of usual activities

Severe: causing INABILITY to carry out usual activities

## \*\* Defined as SERIOUS if:

1. Patient died
2. Immediately life threatening
3. Involved or prolonged in-patient hospitalization
4. Involved persistence or significant disability or incapacity
6. Congenital anomaly
8. Other (important medical event)

## If THE ADVERSE EVENT

- is **SERIOUS**: please complete the Serious Adverse Event form at the end of the CRF (page End-3) and inform the researcher by phone within 24 hours.

- causes **WITHDRAWAL**: please complete the End of Study form (page End-1 to End-2).

- is **SERIOUS** and causes **WITHDRAWAL**: please complete the Serious Adverse Event form (page End-3) and End of Study form (page End-1 to End-2).

Subject Initials    \_\_\_  
Subject I.D.        \_\_\_\_\_

End of study  
End-1

## END OF THE STUDY

TO BE FILLED IN FOR EVERY PATIENT

DATE:    \_\_\_    \_\_\_    \_\_\_\_\_

Day            Month            Year

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

.....

Physician's signature

Subject Initials \_ \_ \_

End of study

Subject I.D. \_ \_ \_ \_ \_

End-2

## ❖ DATE OF LAST DRUG INTAKE

_ _	_ _	_ _ _ _
Day	Month	Year

## ❖ PATIENT STATUS (tick only one box)

Trial completed 0 Patient lost to follow-up: (contact with patient definitively lost during study) 1 Effectiveness of drug insufficient or lacking: (failure to improve LUTS) 2 Adverse event: (any adverse event, clinical or biological, whether serious or not leading to discontinue definitively study treatment.) 3 Poor compliance to protocol: (major deviation from protocol causing the physician to interrupt participation) 4 Cure/recovery: (treatment discontinued because patient has recovered) 5 Other reasons: (example: administrative reasons, request of patient to drop out of the trial, ...) 6 

## ❖ IF DISCONTINUATION FOR INSUFFICIENT EFFECTIVENESS “2”, PLEASE SPECIFY THE THERAPEUTIC DECISION

- Prescription of another LUTS medical treatment: 1  Yes 0  NoIf yes, specify: 1  Anticholinergics 2  Muscle relaxants3  Others, specify \_\_\_\_\_

- Others treatment, specify \_\_\_\_\_

- No treatment (reassurance) 1  Yes 0  No

## ❖ IF DISCONTINUATION FOR ADVERSE EVENT “3”, please fill in the “Intercurrent diseases and adverse reactions” form of final visit (page Final-6)

## ❖ IF SERIOUS: also fill in the “Serious adverse event” form (page End-3) and inform by phone, within 24 hours, the researcher of the study.

## ❖ IF OTHER REASONS “6”, please explain: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



Subject Initials \_ \_ \_ \_

End of study

Subject I.D. \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_

End-3

**SERIOUS ADVERSE EVENT FORM****I - REACTION INFORMATION**

Date of birth	Age	Sex	Reaction onset	Seriousness criteria (ICH definition):
__ __ __ __ day month year	__ __ years	male 1 <input type="checkbox"/> female 2 <input type="checkbox"/>	__ __ __ __ day month year	
Describe reaction(s) (including relevant tests/lab. Data)				patient died.....1 <input type="checkbox"/>
.....				Immediately life threatening.....2 <input type="checkbox"/>
.....				Involved or prolonged in-patient hospitalization..... 3 <input type="checkbox"/>
.....				Involved persistence or significant disability or incapacity.....4 <input type="checkbox"/>
.....				Congenital anomaly.....5 <input type="checkbox"/>
.....				Other (important medical event).....6 <input type="checkbox"/>
Drug study relationship:		0 <input type="checkbox"/> excluded 1 <input type="checkbox"/> cannot be excluded		

**II - SUSPECT DRUG(S) INFORMATION**

Suspect drug(s) (include generic name)		Did reaction abate After stopping drug?
.....		1 <input type="checkbox"/> yes 0 <input type="checkbox"/> no
.....		9 <input type="checkbox"/> not applicable
Daily dose(s): __ __ __ mg/d	Route(s) of administration: .....	Did reaction reappear After reintroduction?
Therapy dates: from __ __ __ __ to __ __ __ __ day month year day month year	Therapy duration: __ __ days	1 <input type="checkbox"/> yes 0 <input type="checkbox"/> no
		9 <input type="checkbox"/> not applicable

**III - CONCOMITANT DRUG(S) AND HISTORY**

Concomitant drug (excluded those used to treat reaction)	Date of administration
.....	from day month year to day month year
.....	.....
.....	.....
Other relevant history (e.g. diagnosis, allergies, pregnancy – within last month of period-, etc...)	
.....	
.....	
.....	

Physician's name: .....

Date: \_\_ \_\_ \_\_ \_\_ Signature: .....  
day month year

## APPENDIX D

## รายละเอียดสำหรับผู้ป่วยและใบให้คำยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

หมายเลขผู้ป่วย (Subject No.) \_\_\_\_\_

เลขที่เวชระเบียน \_\_\_\_\_

ชื่อโครงการ (อย่างย่อ) การศึกษาประสิทธิผลของยาแทมซูโลซิน ในการรักษาอาการขับถ่ายปัสสาวะผิดปกติของผู้หญิง

ท่านได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมการศึกษาวิจัย ยารักษาอาการขับถ่ายปัสสาวะผิดปกติของผู้หญิง แทมซูโลซิน โดยเปรียบเทียบกับยาหลอก ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจว่าควรเข้าร่วมการศึกษานี้หรือไม่ สิ่งที่สำคัญมากคือ ท่านจะต้องเข้าใจว่า ทำไมต้องมีการศึกษานี้และมีอะไรที่เกี่ยวข้องกับท่านบ้างหากท่านเข้าร่วม โปรดอ่านข้อความต่อไปนี้อย่างละเอียด ปรึกษากับเพื่อนและญาติ รวมทั้งแพทย์ผู้รักษาของท่าน ถ้ามีบางสิ่งที่คุณยังไม่เข้าใจหรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติม ท่านมีเวลามากเท่าที่ต้องการก่อนที่จะตัดสินใจ

## ทำไมท่านจึงได้รับเลือกเข้าร่วมการศึกษานี้

ท่านเป็นผู้หญิงที่มีอาการขับถ่ายปัสสาวะผิดปกติโดยไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด เช่น ปัสสาวะลำบาก ปัสสาวะบ่อยทั้งกลางวันและ/หรือกลางคืน และปัสสาวะริบเร่เป็นต้น ซึ่งสามารถวินิจฉัยได้โดยการตอบแบบถาม และตรวจวัดการทำงานของกระเพาะปัสสาวะ เพื่อที่จะช่วยให้อาการของท่านดีขึ้น ท่านจะได้รับการรักษาด้วยยารักษาอาการขับถ่ายปัสสาวะผิดปกติ ในปัจจุบันมียาหลายชนิดที่ใช้ในการรักษาอาการนี้ แต่ยังไม่มีการรักษาด้วยยาวิธีใดซึ่งถือเป็นมาตรฐานในการรักษา แพทย์จะรักษาโดยการให้ยารักษาตัวใดตัวหนึ่ง หรือหลายชนิดร่วมกัน โดยผลการรักษาขึ้นอยู่กับผู้ป่วยแต่ละราย

## วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้

วัตถุประสงค์ในการศึกษานี้ คือ เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาแทมซูโลซิน เทียบกับยาหลอก ในผู้หญิงที่มาโรงพยาบาลด้วยอาการขับถ่ายปัสสาวะผิดปกติโดยไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด ยาแทมซูโลซินตัวนี้มีการใช้กันอย่างกว้างขวางและปลอดภัยแล้วในหลายประเทศ เพื่อเป็นยารักษาอาการขับถ่ายปัสสาวะผิดปกติ อันเนื่องมาจากต่อมลูกหมากโตในผู้ชาย มีรายงานการศึกษาวิจัยจำนวนมาก ที่กล่าวถึงความชุกของอาการนี้ในช่วงอายุต่างๆ และสาเหตุของอาการนี้ที่ใกล้เคียงกันระหว่างผู้ชายและผู้หญิง ดังนั้นยาแทมซูโลซิน จึงน่าจะมีส่วนช่วยรักษาอาการขับถ่ายปัสสาวะผิดปกติโดยไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดในผู้หญิง

### ใครเป็นผู้จัดให้มีการศึกษานี้

การศึกษานี้ได้รับการสนับสนุนเฉพาะด้านยาแทมซูโลซิน จากบริษัท ยามาโนอุจิ (ประเทศไทย) จำกัด โดยการศึกษาวิจัยและผลที่เกิดขึ้นจากการศึกษาวิจัยครั้งนี้ทางบริษัทไม่มีส่วนเกี่ยวข้อง ส่วนยาหลอกถูกจัดทำขึ้นอย่างถูกต้องตามหลักวิชาการ โดยคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล การศึกษานี้ศึกษาในผู้หญิงจำนวน 150 คนในโรงพยาบาลรามาริบัติ

### อะไรจะเกิดขึ้นกับท่านถ้าเข้าร่วมการศึกษานี้

ในส่วนของท่าน การรักษาที่จะได้รับนี้จะไม่แตกต่างจากการรักษาปกติมากนัก และจะมีการประเมินตรวจสอบ มากกว่าปกติเพื่อจะติดตามทางด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย ถ้าท่านยินยอมเข้าร่วมการศึกษานี้ และผ่านเกณฑ์ในการเข้าร่วมได้ทั้งหมด ท่านจะได้รับยาแทมซูโลซิน 0.2 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้งหลังอาหารเช้า หรือยาหลอก (ไม่มีตัวยาออกฤทธิ์) ตัวใดตัวหนึ่งอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 30 วัน การที่ท่านจะได้รับยาตัวหนึ่งตัวใด ใน 2 ตัวนี้ จะเป็นไปโดยไม่มีกำหนด เหมือนกับการ โยนเหรียญซึ่งมีโอกาสเท่าๆกัน ทั้งตัวท่านและแพทย์ผู้รักษาเองต่างไม่ทราบและไม่สามารถเลือกได้ว่าจะได้รับยาตัวใด การจะทราบว่าได้รับยาตัวใดนั้น เมื่อเกิดกรณีถูกเงินขึ้นเท่านั้น

ท่านจะได้รับการตรวจร่างกายสม่ำเสมอ ตลอดระยะเวลาระหว่างร่วมโครงการ เมื่อเริ่มการศึกษา ท่านจะได้รับการตรวจวัดความดันโลหิตและชีพจร ตรวจปัสสาวะ และ/หรือการตรวจเฉพาะทางอื่นๆที่แพทย์เห็นว่าจำเป็น โดยในระหว่างการศึกษานี้ท่านจะต้องตอบแบบสอบถามเรื่องอาการข้างเคียงปัสสาวะของท่าน รวมทั้งตรวจวัดอัตราการไหลของปัสสาวะและจำนวนปัสสาวะ ทั้งก่อนเริ่มและหลังสิ้นสุดการรักษาเป็นจำนวน 2 ครั้ง เพื่อประเมินผลการรักษาและประสิทธิผลของยา ร่วมด้วย การตรวจร่างกาย วัดความดันโลหิตและชีพจรจะทำอีกครั้งเมื่อท่านมาพบแพทย์ตามนัด โดยแพทย์จะนัดหลังจากเริ่มให้ยาครั้งแรก 30 วัน แต่อาจนัดบ่อยกว่านี้ในรายที่จำเป็น โดยที่ท่านไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายในการใช้ยาใดๆ ดังนั้นท่านต้องกลับมาพบแพทย์ตามนัด ท่านจะได้รับการติดตามผลตามวัตถุประสงค์ของการศึกษานี้ รวมทั้งหมดแล้วใช้เวลาสูงสุดไม่เกิน 30 วัน หลังจากนั้นท่านจะได้รับการรักษาตามที่แพทย์เห็นว่าได้ผลดีในผู้ป่วยเป็นรายๆต่อไป

### มีการรักษาด้วยวิธีอื่นอีกหรือไม่

ในปัจจุบันยังไม่มียารักษาอาการข้างเคียงปัสสาวะผิดปกติของผู้หญิงใดๆที่เป็นมาตรฐาน ยาแทมซูโลซิน เป็นยาชนิดหนึ่งที่ใช้ในการรักษาอาการข้างเคียงปัสสาวะผิดปกติ ถ้าท่านตัดสินใจไม่ยินยอมเข้าร่วมในการศึกษานี้ ท่านก็จะยังได้รับการรักษาด้วยยาอื่นๆที่ใช้ในการรักษาอาการนี้ในทางการแพทย์

### ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นได้ และความเสี่ยงที่ไม่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมการศึกษานี้

การศึกษานี้อาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงในผู้ป่วยบางราย อาการข้างเคียงเหล่านี้มักเกิดไม่มากนัก และสามารถกลับคืนสู่สภาพปกติได้ เช่น วิงเวียน ปวดศีรษะ ใจสั่น การเกิดอาการเหล่านี้ไม่ได้หมายความว่า การรักษาของท่านไม่ได้ผล ตามปกติไม่มีผลถึงกับต้องหยุดยา เพียงแต่ท่านแจ้งแพทย์ผู้ทำการรักษา ผู้ซึ่งจะประเมินความรุนแรงของอาการข้างเคียงเหล่านี้ พร้อมทั้งอธิบายรายละเอียดต่างๆของผลข้างเคียง

เป็นไปได้ว่า สำหรับผู้หญิงที่ตั้งครรภ์ การศึกษานี้อาจเป็นอันตรายต่อทารกในครรภ์ ดังนั้นผู้หญิงที่ตั้งครรภ์ ไม่สามารถเข้าร่วมโครงการนี้ได้ หากไม่แน่ใจผู้หญิงที่ยังอยู่ในวัยเจริญพันธุ์ จะต้องได้รับการทดสอบการตั้งครรภ์ก่อนเข้าร่วมการศึกษานี้ เพื่อคัดออกหากผู้ป่วยกำลังตั้งครรภ์

### ประโยชน์ที่เป็นไปได้จากการเข้าร่วมการศึกษานี้

ยาแทมซูโลซิน มีผลใกล้เคียงกันกับยารักษาอาการขับถ่ายปัสสาวะผิดปกติของผู้หญิงตัวอื่นๆ แต่มีข้อได้เปรียบคือ ออกฤทธิ์เร็ว ผลข้างเคียงต่ำ และสามารถบริหารยาวันละ 1 ครั้ง ซึ่งหมายความว่า หากให้เป็นระยะเวลาเวลานานแล้ว ผู้ป่วยสามารถรับประทานได้อย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอ และสามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาได้ มีรายงานผลการศึกษาวิจัยจำนวนมาก ที่กล่าวถึงอาการขับถ่ายปัสสาวะผิดปกติของผู้หญิง มีผลทำให้คุณภาพชีวิตของผู้หญิงแย่ลง การทำงาน และการเข้าสังคมลำบากมากขึ้น นั่นหมายความว่า หากสามารถรักษาอาการขับถ่ายปัสสาวะผิดปกติของผู้หญิงได้ด้วยยาที่มีประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงต่ำ จะทำให้คุณภาพชีวิตของผู้หญิงเหล่านี้ดีขึ้น

คณะผู้วิจัยหวังว่า การรักษาด้วยยาแทมซูโลซิน จะทำให้ท่านดีขึ้นหรือหายจากอาการขับถ่ายปัสสาวะผิดปกติเหล่านี้และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้จะช่วยให้เข้าใจได้ดีขึ้น เกี่ยวกับการที่ยาแทมซูโลซิน อาจมีประโยชน์ต่อผู้หญิงที่มีอาการขับถ่ายปัสสาวะผิดปกติในอนาคตอย่างไร

### ท่านจำเป็นต้องเข้าร่วมการศึกษานี้หรือไม่

การตัดสินใจเข้าร่วมการศึกษานี้ของท่าน เป็นไปอย่างสมัครใจทั้งสิ้น ท่านไม่จำเป็นต้องให้เหตุผล หากท่านคิดว่าจะไม่เข้าร่วมการศึกษานี้ ซึ่งจะไม่มีผลใดๆซึ่งทำให้แพทย์ผู้รักษารู้สึกไม่พอใจหรือเปลี่ยนแปลงการรักษาที่ท่านควรจะได้รับ ท่านสามารถถอนตัวออกจากการศึกษานี้ได้เมื่อใดก็ตาม โดยที่ไม่เกิดโทษหรือมีผลเสียแต่อย่างใด

ถ้าท่านต้องการเข้าร่วมและพอใจในข้อมูลที่ได้รับแล้ว และคำถามของท่านก็ได้รับคำตอบที่ช่วยให้เป็นที่เข้าใจดีแล้ว ท่านจะได้รับการขอล้างนามในใบคำยินยอม ถ้าท่านไม่สามารถลงนามเองได้ แต่ต้องการเข้าร่วมการศึกษานี้ ท่านจะได้รับการขอล้างนามต่อหน้าพยาน พยานจะเป็นผู้ลงนามในใบให้คำยินยอมว่า ท่านให้คำยินยอมด้วยวาจาแล้ว และท่านต้องการเข้าร่วมการศึกษานี้

### จะเกิดอะไรขึ้นหากมีสิ่งที่ไม่คาดคิดเกิดขึ้น

แพทย์ผู้รักษาสสามารถถอนผู้ป่วยออกจากการศึกษานี้ได้เมื่อไรก็ตาม ที่แพทย์คิดว่าเป็นหนทางที่ดีที่สุดต่อสุขภาพและสวัสดิภาพของผู้ป่วย หากเกิดอันตรายใดๆจากการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับการรักษาพยาบาล โดยไม่คิดมูลค่า และจะได้รับการชดเชยรายได้ที่สูญเสียไประหว่างการรักษาพยาบาลดังกล่าว ตลอดจนเงินทดแทนความพิการที่อาจเกิดขึ้นตามความเหมาะสม

### การเก็บเป็นความลับ-ใครที่จะขอข้อมูลและรู้เกี่ยวกับการเข้าร่วมการศึกษานี้บ้าง

ชื่อของท่านจะไม่ปรากฏในสิ่งพิมพ์ หรือ รายงานที่ออกจากการศึกษานี้ อย่างไรก็ตาม คณะกรรมการพิจารณาทางด้านจริยธรรมของโรงพยาบาล ผู้ติดตามโครงการ ผู้ตรวจสอบโครงการวิจัย หรือเจ้าหน้าที่จากหน่วยงานด้านทะเบียนยาของรัฐบาล จะสามารถตรวจสอบข้อมูลทางการแพทย์ของท่าน เพื่อเทียบกับข้อมูลที่บันทึกและรวบรวมได้จากการศึกษานี้ ชื่อของท่านจะไม่มีการเปิดเผยออกไปนอกโรงพยาบาล และข้อมูลเกี่ยวกับตัวท่านจะกระทำอย่างเป็นความลับ ถ้าท่านยินยอมที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ แพทย์ประจำตัวของท่านจะต้องได้รับแจ้งตามความเหมาะสม

การเข้าร่วมการศึกษาของท่านนี้ แพทย์ของผู้ป่วยได้รับค่าตอบแทนหรือไม่

แพทย์ของผู้ป่วยไม่ได้รับค่าตอบแทนใดๆทั้งสิ้น ในการที่ท่านเข้าร่วมการศึกษานี้

จะเกิดอะไรขึ้นกับผลที่ได้จากการศึกษานี้

เมื่อรายงานผลการศึกษานี้เสร็จสมบูรณ์แล้ว แพทย์ผู้รักษาจะได้รับรายงานสรุป ถ้าท่านสนใจ โปรดติดต่อขอรายละเอียดผลการศึกษา และข้อมูลวารสารที่ตีพิมพ์ จากแพทย์ผู้รักษา

ท่านสามารถติดต่อใคร หากต้องการข้อมูลเพิ่มเติม

ในระหว่างการศึกษานี้ หากท่านมีปัญหา ข้อวิตกกังวล หรือ ร้องเรียน หรือมีคำถามอื่นๆที่เกี่ยวข้องกับสิทธิของท่าน หรือท่านคิดว่าเกิดการไม่พึงประสงค์เนื่องจากยา หรือ ได้รับการบาดเจ็บเนื่องมาจากการศึกษานี้ ท่านควรติดต่อ

นายแพทย์ นิธิ ภูมิมางกูร เบอร์โทรศัพท์ 0-1847-0373 ได้ตลอดเวลา 24 ชั่วโมง



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ใบให้ความยินยอมจากผู้ป่วย

ชื่อโครงการ (อย่างย่อ) การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ยาต้านปรสิตแทนซูโลซิน เทียบกับ  
ยาหลอก ในการรักษาอาการขับถ่ายปัสสาวะผิดปกติของผู้หญิง

(โปรดวงเพียงหนึ่ง)

1. ท่านได้อ่านรายละเอียดสำหรับผู้ป่วยแล้ว ใช่ / ไม่ใช่
  2. ท่านมีโอกาสได้ปรึกษาและซักถามในเรื่องเกี่ยวกับการศึกษานี้ ใช่ / ไม่ใช่
  3. คำถามของท่าน ท่านได้รับคำตอบเป็นที่น่าพอใจแล้ว ใช่ / ไม่ใช่
  4. ท่านได้รับข้อมูลเกี่ยวกับการศึกษานี้เพียงพอแล้ว ใช่ / ไม่ใช่
  5. ใครเป็นผู้ให้คำอธิบายแก่ท่านเกี่ยวกับการศึกษานี้ \_\_\_\_\_
  6. ท่านเข้าใจหรือไม่ว่า ท่านสามารถถอนตัวออกจากโครงการนี้ ใช่ / ไม่ใช่
    - เมื่อใดก็ตาม
    - ไม่จำเป็นต้องให้คำอธิบาย
    - โดยไม่มีผลต่อการดูแลรักษาของท่าน ในอนาคต
  7. ท่านอนุญาตให้บุคลากรของโครงการศึกษานี้ ตรวจสอบบันทึกทางการแพทย์ของท่าน ใช่ / ไม่ใช่
  8. แพทย์แจ้งถึงกรณีที่มีการจ่ายค่าชดเชยสามารถกระทำได้ ใช่ / ไม่ใช่
  9. ท่านมีเวลามากพอในการตัดสินใจ ใช่ / ไม่ใช่
  10. ท่านยินยอมเข้าร่วมการศึกษานี้ / เข้าร่วมต่อไป\* (\*ชี้คออกตามความเหมาะสม) ใช่ / ไม่ใช่
- ผู้ป่วยจะสามารถเข้าร่วมการศึกษานี้ได้ ถ้าทุกข้อ ตอบ “ใช่”
11. ท่านสามารถให้คำยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรได้ ใช่ / ไม่ใช่

พยานต้องลงนามในใบคำยินยอมนี้ เพื่อยืนยันว่าผู้ป่วยให้คำยินยอม ยกเว้นว่า ถ้าข้อ 11. ตอบว่า “ใช่” โปรดลง  
นามในแบบฟอร์ม สำหรับอ้างอิงในอนาคต

ลายเซ็นผู้ป่วย ..... วันที่ ...../...../.....

ชื่อผู้ป่วย .....

ถ้าให้คำยินยอมด้วยวาจาต่อหน้าพยาน พยานต้องลงนามในช่องข้างล่างนี้

ลายเซ็นพยาน ..... วันที่ ...../...../.....

ชื่อพยาน .....

ลายเซ็นผู้ให้คำอธิบาย ..... วันที่ ...../...../.....

ชื่อ (ผู้ให้คำอธิบาย) .....

## VITAE

Nithi Pummangura was born in May 11, 1971 in Bangkok Thailand. He graduated from Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University in 1995. From 1998 to 2001, He underwent a residency training program at Department of Urology, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University and obtained a Thai Board of Urologist from the Medical Council of Thailand in 2001.

Since June 2003, he has been admitted in the Master Degree in Health Development Program at Faculty of Medicine, Chulalongkorn University. During this course, he has conducted a randomized placebo controlled trial comparing the effectiveness of tamsulosin in women with lower urinary tract symptoms.

Presently, he is urologist working in Department of Surgery, Bangkok Metropolitan Administration General Hospital.



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย