การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาสามัญ Tamsulosin เทียบกับยาต้นแบบ เพื่อใช้รักษาอาการผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่างที่เกิดจากโรคต่อมลูกหมากโต

นันทวัฒน์ ศิริธานันท์ พบ., ว.ว. ศัลยศาสตร์ยูโรวิทยา[1*]

ทศพล ศศิวงศ์ภักดี พบ., ว.ว.ศัลยศาสตร์ยูโรวิทยา[1]

ศศิธร มามีชัย ภ.ม. [2]

วีรพัชร พานทอง ภ.บ. [2]

วาสนา สุขคุ้ม พว.[3]

[1] กลุ่มงานศัลยกรรม โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

[2] กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

[3] กลุ่มงานพยาบาล โรงพยาบาลนพรัตนราชธานี กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

* ผู้ติดต่อ, อีเมล: nol_md@hotmail.com

Vajira Med J. 2019; 63(6) : 401-12

http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2019.30

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพ และความปลอดภัยในการใช้ยา Uroflow (Mega, Thailand) กับยา Harnal (Astellas Pharma, Thailand) ในผู้ป่วยที่มีอาการผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (Lower Urinary Tract Symptoms, LUTS) ที่เกิดจากโรคต่อมลูกหมากโต

วิธีดำเนินการวิจัย: เป็นการทดลองทางคลินิกแบบสุ่ม (randomized trial) และเป็นการทดสอบที่แสดงความไม่ด้อยกว่า (non-inferiority test) ในผู้ป่วยต่อมลูกหมากโตที่มีอาการผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง โดยมีคะแนน International Prostate Symptom Score (IPSS) มากกว่า 7 จำนวน 180 คน ซึ่งผู้ป่วยจะได้รับยาตัวใดตัวหนึ่งระหว่าง Uroflow หรือ Harnal โดยผลลัพธ์หลักที่จะทำการศึกษา คือ การเปลี่ยนแปลงของ IPSS ก่อนและหลังได้รับยาโดยดูที่สัปดาห์ที่ 4 และ 12 ส่วนผลลัพธ์รองที่จะศึกษาด้วย ได้แก่ การเปลี่ยนแปลง IPSS subscore, Quality of Life (QoL), Maximum uroflowmetry (Qmax), Post Void Residual (PVR) และผลข้างเคียงของยา

ผลการวิจัย: จากผู้ป่วยทั้งหมด 180 คนได้รับการสุ่มเพื่อแบ่งออกเป็นสองกลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ใช้ยา Uroflow 90 คน และกลุ่มที่ใช้ยา Harnal 90 คน ผลการเปลี่ยนแปลง คะแนน IPSS จากการติดตามครั้งแรกจนถึงสัปดาห์ที่ 12 พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของอาการผิดปกติของระบบปัสสาวะดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสองกลุ่ม โดยคะแนนที่เปลี่ยนแปลงมีค่าเท่ากับ -8.81±6.92 ในกลุ่มที่ใช้ยา Uroflow และ -8.47±5.91 ในกลุ่มที่ใช้ยา Harnal โดยค่าความแตกต่างของ IPSS ทั้งสองกลุ่มเท่ากับ 0.34 ซึ่งหมายความว่ายา Uroflow ไม่ได้ด้อยกว่ายา Harnal และผลข้างเคียงของยาทั้งสองกลุ่มที่พบก็ไม่ได้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ

สรุป: จากผลการศึกษาพบว่า ยา Uroflow ให้ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยที่ดีไม่ด้อยกว่ายา Harnal ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่างที่เกิดจากต่อมลูกหมากโต

คำสำคัญ: ต่อมลูกหมากโต, ยา, Tamsulosin

Efficacy and safety of brand-to-generic Tamsulosin for treating lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia; A randomized, non-inferiority study

Nantawat Siritanan MD.[1*]
Tosapol Sasiwongpukde MD.[1]
Sasithorn Mameechai M.Sc. in Pharm[2]
Weerapat Panthong Pharm.D.[2]
Wasana Sukkhum B.N.S.[3]

[1] Department of Surgery, Nopparat Rajathanee Hospital, Bangkok, Thailand
[2] Department of Pharmacology, Nopparat Rajathanee Hospital, Bangkok, Thailand
[3] Department of Nursing, Nopparat Rajathanee Hospital, Bangkok, Thailand
* Corresponding author, e-mail address: nol_md@hotmail.com
Vajira Med J. 2019; 63(6) : 401-12
http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2019.30

Abstract

Objective: To compare the efficacy and safety of Uroflow (Mega, Thailand) and Harnal (Astellas Pharma, Thailand) for treating lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (BPH)

Methods: This is a randomized, non-inferiority study in 180 patients who have Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) and International Prostatic Symptom Score (IPSS) more than 7. We randomly assigned patients to receive either Uroflow or Harnal for 12 weeks. All data was collected at baseline, the 4th week and the 12th weeks. The primary outcome was the mean change in IPSS from baseline to the endpoint. Secondary outcomes were the mean change in IPSS subscore, Qaulity of Life (QoL), maximum uroflowmetry (Qmax), Post Voiding Residuals (PVR) and adverse event of tamsulosin.

Results: 180 patients were randomly assigned into two groups (90 Uroflow, 90 Harnal). The mean changes in IPSS from baseline in Uroflow and Harnal-treated groups were -8.81±6.92 and -8.47±5.91, respectively. There was a statistically significant improvement in both groups. The mean difference (Uroflow- Harnal) was 0.34 (with a two-side 90% confidence interval), inferring that Uroflow was not inferior to Harnal. The mean change in IPSS subscore, QoL, Qmax, PVR were comparable between both groups. The incidence of adverse event were not significantly different.

Conclusions: The results of this study show that Uroflow is not inferior to Harnal in the treatment of patients with LUTS associated with BPH.

Keywords: LUTS, BPH, Drugs, Tamsulosin

บทนำ

โรคต่อมลูกหมากโต (Benign Prostatic Hyperplasia, BPH) พบบ่อยที่สุดในชายอายุ 40 ปีขึ้นไป และจะพบมากขึ้นตามอายุ โดยผู้ป่วยจะมีอาการผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (Lower Urinary Tract Symptoms, LUTS) ได้แก่ ปัสสาวะต้องเบ่งนาน ปัสสาวะไม่สุด และ กลั้นปัสสาวะไม่ได้ จนมีผลให้กระทบการใช้ชีวิตประจำวันของผู้ป่วย[1] แนวทางการรักษาในปัจจุบันของผู้ป่วยที่มีอาการผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่างตั้งแต่ระดับปานกลางขึ้นไป มีตั้งแต่การติดตามอาการเพียงอย่างเดียว การรักษาโดยการใช้ยา และการรักษาโดยการผ่าตัด การรักษาโดยใช้ยาเป็นการรักษาที่เป็นทางเลือกที่ดีประการหนึ่งในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ต้องการผ่าตัด[2] โดยยาในกลุ่มที่มีฤทธิ์ยาคลายกล้ามเนื้อเรียบของต่อมลูกหมาก (alpha-adrenergic antagonist) เป็นยาที่แนะนำให้ใช้เป็นตัวแรกในการรักษามาตรฐาน[3]

ยากลุ่ม alpha-adrenergic antagonist ออกฤทธิ์โดยคลายกล้ามเนื้อเรียบของต่อมลูกหมาก ซึ่งต่อมลูกหมากจะมีส่วนประกอบของกล้ามเนื้อเรียบอยู่ประมาณร้อยละ 40 และกล้ามเนื้อเรียบเหล่านี้จะมีการบีบตัวทำให้ท่อปัสสาวะมีการตีบแคบลง เป็นสาเหตุให้เกิดอาการปัสสาวะลำบาก ยากลุ่มนี้จะทำให้กล้ามเนื้อเรียบเหล่านี้คลายตัว ท่อปัสสาวะกว้างขึ้น ทำให้ปัสสาวะได้คล่องขึ้น เบ่งปัสสาวะน้อยลง นอกจากนี้ยังสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดโปรแกรมการตายของเซลล์ต่อมลูกหมาก (prostatic apoptosis) ได้อีกด้วย โดยยาจะไปแย่งจับกับตัวรับอัลฟา (alpha – adrenergic receptor) ก่อนที่สารสื่อประสาทจะไปจับและกระตุ้นให้กล้ามเนื้อเรียบบีบตัว ซึ่งยา Tamsulosin จัดเป็นยากลุ่มที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อตัวรับอัลฟาชนิด1A (highly selective alpha 1A–adrenergic receptor antagonist) ซึ่งจะมีการออกฤทธิ์ที่หลอดเลือดน้อยกว่าจึงเกิดอาการข้างเคียงที่น้อยกว่า เช่น อาการเวียนศีรษะจากความดันโลหิตต่ำซึ่งเกิดจากการที่หลอดเลือดขยายตัว[4]

ยา Harnal (Astellas Pharma, Thailand) เป็นยาต้นแบบ (original Tamsulosin) ที่ขึ้นทะเบียนในประเทศไทย โดยในปัจจุบันได้มียาสามัญในกลุ่มเดียวกันออกจำหน่ายในประเทศไทยโดยใช้หลากหลายชื่อการค้า ซึ่งยาสามัญดังกล่าวมีราคาที่ถูกกว่าซึ่งสามารถช่วยลดค่าใช้จ่ายของภาครัฐในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคต่อมลูกหมากโต และแม้ว่าองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาจะระบุว่ายาสามัญที่สามารถขึ้นทะเบียนเป็นยาใหม่ได้นั้นจะต้องมีคุณลักษณะที่เหมือนกับยาต้นแบบโดยผ่านการออกแบบด้วยเทคโนโลยีทางเภสัชกรรมเดียวกันหรือสอดคล้องกันร่วมกับมีการทดสอบชีวสมมูลในมนุษย์ที่แสดงถึงความเท่าเทียมกับกับยาต้นแบบ (bioequivalence) แต่ในทางปฏิบัติแพทย์ผู้ทำการรักษาก็ยังคงมีความไม่มั่นใจประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาสามัญเนื่องจากยังขาดหลักฐานเชิงประจักษ์ถึงการตอบสนองทางคลินิกที่เพียงพอ

การศึกษานี้จึงทำขึ้นเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาสามัญ Tamsulosin (Uroflow) เทียบกับยาต้นแบบ (Harnal) ในผู้ป่วยโรคต่อมลูกหมากโตที่มีอาการผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่างที่จำเป็นต้องได้รับยา Tamsulosin อยู่แล้ว

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบงานวิจัย

การทดลองทางคลินิกแบบสุ่มที่แสดงความไม่ด้อยกว่า (randomized, non-inferiority trial)

นิยามศัพท์เฉพาะ

- Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) หมายถึง โรคเนื้องอกชนิดไม่ร้ายแรงที่บริเวณต่อมลูกหมาก (benign neoplasm)
- Lower Urinary Tract Symptoms, LUTS หมายถึง อาการผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง ได้แก่ ปัสสาวะต้องเบ่งนาน ปัสสาวะไม่สุด และ กลั้นปัสสาวะไม่ได้

- *International Prostate Symptom Score (IPSS)* หมายถึง แบบประเมินคะแนนมาตรฐานที่ได้จากการตอบข้อคำถามเกี่ยวกับอาการทางเดินปัสสาวะ 7 คำถาม และ อีก 1 คำถามเกี่ยวกับความรุนแรงของโรคที่มีผลถึงคุณภาพชีวิต (Quality of Life, QoL) เพื่อประโยชน์ในการวินิจฉัยและประเมินอาการของผู้ป่วยโรคต่อมลูกหมากโต โดยจะมีคะแนนเต็ม 35 คะแนน โดยผู้ที่มีคะแนนน้อยกว่า 7 จะถือว่ามีอาการน้อย คะแนน 8-18 ถือว่ามีอาการปานกลาง และผู้ที่มีคะแนนมากกว่า 18 ถือว่าเป็นกลุ่มที่มีอาการมาก

IPSS จะแบ่งอาการเป็นสองกลุ่ม ได้แก่ กลุ่มแรกเกี่ยวกับอาการปัสสาวะลำบาก (obstructive symptoms) เช่น อาการปัสสาวะไม่สุดหรือคงค้าง ปัสสาวะไม่พุ่ง และปัสสาวะต้องเบ่งนาน ส่วนกลุ่มที่สองคืออาการที่เกี่ยวกับการระคายเคืองทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (irritative symptoms) เช่น ปัสสาวะบ่อย ปัสสาวะกลั้นไม่ได้ และต้องตื่นมาปัสสาวะกลางคืน

- Quality of Life (QoL) เป็นแบบสอบถามเพิ่มเติมใน IPSS เพื่อประเมินความรู้สึกของผู้ป่วยต่อการปัสสาวะ แบ่งเป็น 6 ระดับคือ สบายมาก, อยู่ได้สบายๆ, พอคิดว่าอยู่ได้, ไม่แน่ใจ, ค่อนข้างไม่พอใจ, ไม่พอใจ, แย่มากๆ

- Qmax เป็นการวัดความเร็วของปัสสาวะที่มากที่สุด ซึ่งจะวัดโดยการใช้เครื่อง Uroflowmetry และมีหน่วยวัดเป็นมิลลิลิตรต่อวินาที

- PVR urine คือการวัดปริมาณน้ำปัสสาวะในกระเพาะปัสสาวะหลังจากที่ผู้ป่วยปัสสาวะไปแล้วว่ามีปัสสาวะคงค้างเท่าไหร่ โดยในงานวิจัยนี้ใช้เครื่องอัลตราซาวน์ในการวัด เพื่อความสะดวกของผู้ป่วย โดยมีหน่วยวัดเป็นมิลลิลิตร

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร

ผู้ป่วยโรคต่อมลูกหมากโต ที่จำเป็นต้องใช้ยา tamsulosin เป็นครั้งแรกในโรงพยาบาลนพรัตนราชธานี

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยโรคต่อมลูกหมากโตที่มีความจำเป็นต้องใช้ยา tamsulosin ในโรงพยาบาลนพรัตนราชธานี ช่วงตั้งแต่ 1 พฤษภาคม 2560 – 31 มีนาคม 2562

เกณฑ์การคัดเลือกเข้า

1. ผู้ป่วยชายอายุ ≥ 50 ที่มีอาการปัสสาวะผิดปกติในโรงพยาบาลนพรัตนราชธานี
2. มีความผิดปกติในทางเดินปัสสาวะส่วนล่างมามากกว่า 3 เดือนและมี IPSS score ≥ 8
3. ยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย

เกณฑ์การคัดเลือกออก

1. แพ้ยากลุ่ม Alpha – adrenergic antagonist
2. เป็นโรคดังต่อไปนี้

2.1 มีอาการปัสสาวะผิดปกติ ที่เกิดจาก นิ่วในทางเดินปัสสาวะ, ท่อปัสสาวะตีบ, ติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ, มีภาวะกระเพาะปัสสาวะบีบตัวผิดปกติ

2.2 มีประวัติเป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก, มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ, เคยผ่าตัดท่อปัสสาวะมาก่อน, เคยได้รับการผ่าตัดต่อมลูกหมากมาก่อน

2.3 ผลเลือด PSA > 10 ng/mL (คนไข้ที่มี PSA > 4 ng แต่ < 10 ng/ml จะดูต่อด้วย Percent free PSA หรือ ยืนยันโดยการเจาะชิ้นเนื้อว่าไม่เป็นมะเร็ง)

2.4 เคยใช้ยากลุ่ม Alpha – adrenergic antagonist และ ยากลุ่ม anticholinergic ภายใน 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา

2.5 เคยใช้ยา Vasopressin หรือ desmopressin (ไม่รวมถึงผู้ป่วยที่ใช้ยาในขนาดคงที่แล้วอย่างน้อย 4 สัปดาห์)

2.6 ใช้กลุ่มยาต้านโรคซึมเศร้าชนิด Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) และ/หรือยาต้านโรคจิต (antipsychotic drugs) (ไม่รวมถึงผู้ป่วยที่ใช้ยาในขนาดคงที่แล้วอย่างน้อย 12 สัปดาห์)

2.7 มีภาวะความดันโลหิตต่ำลงขณะเปลี่ยนจากท่านอนมาเป็นท่ายืน (Orthostatic hypotension)

วิธีคำนวณขนาดตัวอย่าง

ในการศึกษาครั้งนี้ มีวัตถุประสงค์ เพื่อค่าเฉลี่ย IPSS, Obstructive score, Irrigative symptoms, QoL, Qmax และ PVR ระหว่างยา Uroflow และยา Harnal จากการทบทวนวรรณกรรม พบเพียง ค่าเฉลี่ยของ IPSS ที่ baseline ที่มีความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่มยา ซึ่งพบว่า ค่าเฉลี่ยของ IPSS ที่ baseline ถึง 8 week ของกลุ่ม Sulosin เท่ากับ -4.97±6.80 (n = 60) และ ค่าเฉลี่ยของ IPSS ที่ baseline ถึง 8 week ของกลุ่ม Harnal เท่ากับ -4.03±5.34 (n = 61) [5] ดังนั้น สูตรคำนวณขนาดตัวอย่างที่เหมาะสมคือ การเปรียบเทียบแบบ superiority or non-inferiority (superiority or non-inferiority for continuous data)[9] โดยกำหนดค่ามาตรฐาน (Standard Normal) เท่ากับ 1.96 เมื่อกำหนดระดับนัยสำคัญร้อยละ 5 และอำนาจการทดสอบ (1-β) เท่ากับร้อยละ 90 ดังการคำนวณขนาดตัวอย่างดังต่อไปนี้

$$n = \frac{\left(Z_{\alpha/2}+Z_{\beta}\right)^2 \sigma^2 (1+\frac{1}{k})}{(\varepsilon-\delta)^2}$$

โดยที่

$$n = \frac{(1.64+1.28)^2 (6.80)^2 (1+\frac{1}{1})}{((0.94)-(-2.4))^2}$$

n = 71 /group

โดยที่ n = number of sample size in each group

$\varepsilon = \mu_0 - \mu_1$ = -4.03 – (-4.97) = 0.94

μ_1 = ค่าเฉลี่ยของ IPSS ที่ baseline ถึง 8 week ของกลุ่ม Harnal เท่ากับ -4.03±5.34 (n = 61)

μ_1 = ค่าเฉลี่ยของ IPSS ที่ baseline ถึง 8 week ของกลุ่ม Sulosin เท่ากับ -4.97±6.80 (n = 60)

δ = non-inferiority margin คือ ค่าความคลาดเคลื่อนคิดเป็น ½ ของค่าเฉลี่ยของ IPSS ที่ baseline ถึง 8 week ในกลุ่ม Sulosin = -2.4[5]

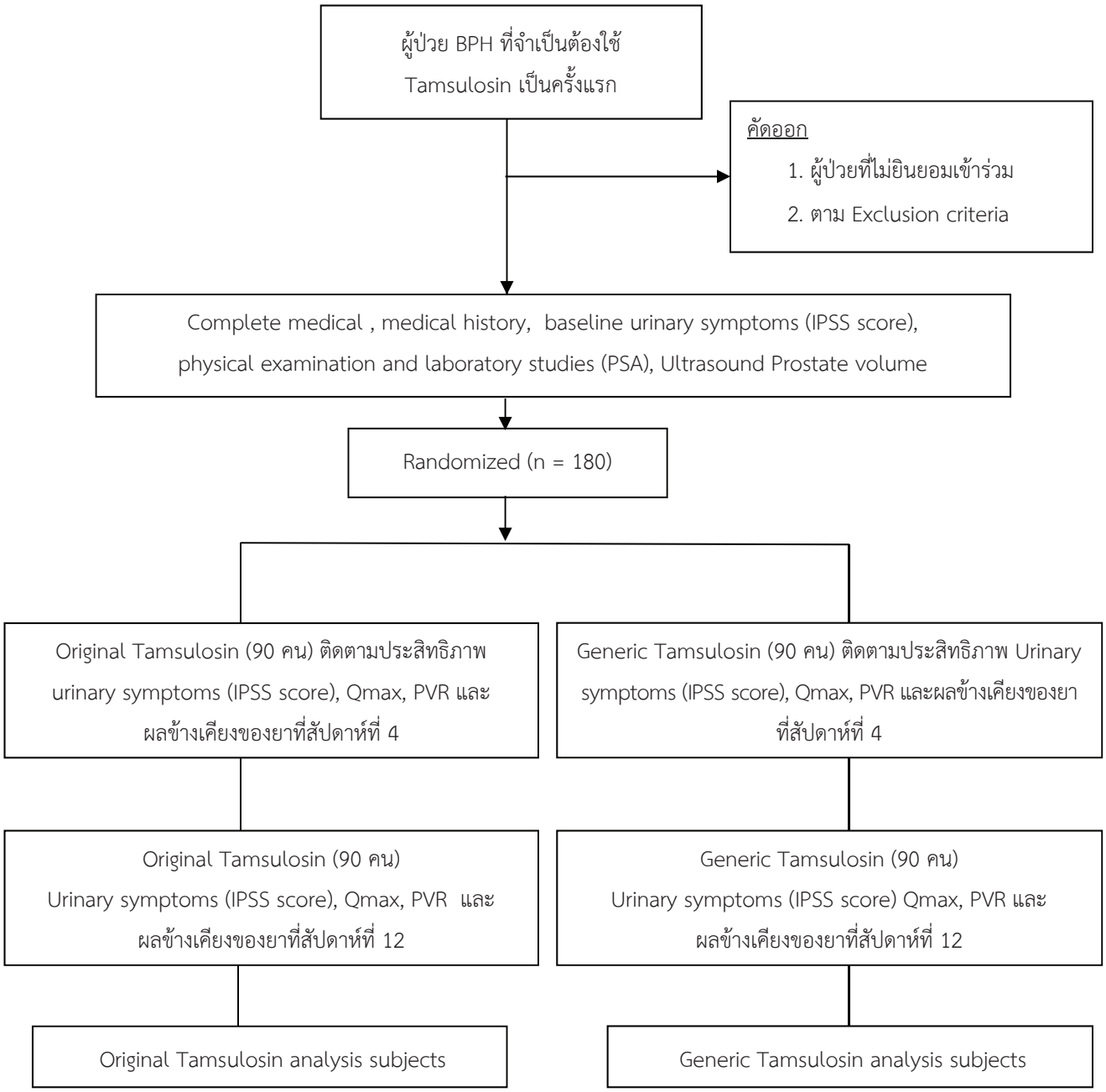
σ^2 = ความแปรปรวนร่วม เท่ากับ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของกลุ่ม Sulosin = $(6.80)^2$ [(5)]

$$k = \frac{n_1}{n_2} = 1$$

$$n_1 = kn_2$$

จากการคำนวณ พบว่า ในการศึกษาครั้งนี้ใช้ขนาดตัวอย่างไม่น้อยกว่า 71 คนต่อกลุ่ม และทำการเพิ่มขนาดตัวอย่างเพื่อป้องกันข้อมูลสูญหายและความครบถ้วนของข้อมูลคิดเป็นร้อยละ 20 ของขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้ข้างต้น เท่ากับ 15 คนต่อกลุ่ม รวมเป็น 86 คนต่อกลุ่ม หรือประมาณ 90 คนต่อกลุ่ม ดังนั้น ขนาดตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้ รวมทั้งสิ้น 180 คน

กรอบแนวคิดของโครงการวิจัย



นิยามตัวแปร

ตัวแปรต้น คือ ผู้ป่วยต่อมลูกหมากโตที่ได้รับยา Harnal หรือ Uroflow

ตัวแปรตาม คือ IPSS (Primary outcome), IPSS subscore, QoL,Qmax, PVR, ผลข้างเคียงของยา

วิธีดำเนินการวิจัย

1. คัดเลือกอาสาสมัครที่จะเข้าร่วมงานวิจัย โดยเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคต่อมลูกหมากโตโดยศัลยแพทย์ทางเดินปัสสาวะที่มีอาการผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่างที่มาตรวจที่แผนกศัลยกรรมทางเดินปัสสาวะ โรงพยาบาลนพรัตน์ราชธานี และสมัครใจเข้าร่วมการวิจัยนี้หลังจากได้รับการอธิบายข้อมูลของงานวิจัยอย่างละเอียดแล้ว (ในการวิจัยนี้จะมีศัลยแพทย์ทางเดินปัสสาวะ 2 คนโดยผู้ป่วยที่ตอบรับเข้าร่วมงานวิจัยจะพบแพทย์คนใดขึ้นอยู่กับวันที่ผู้ป่วยมาตรวจ และจะมาติดตามอาการต่อเนื่องกับแพทย์คนเดิมที่จ่ายยาไปครั้งแรก)

2. ผู้ป่วยจะได้รับแบบประเมิน IPSS เพื่อประเมินอาการด้วยตัวเอง

3. พยาบาลวิชาชีพจะเป็นผู้ประเมินค่า Qmax, PVR

4. พบแพทย์เพื่อตรวจอาการ บันทึกข้อมูลต่างๆ และจ่ายยา Tamsulosin โดยแพทย์จะไม่ทราบว่าผู้ป่วยจะได้รับยาตัวใด

5. ผู้ป่วยจะได้รับยา Harnal หรือ Uroflow ตัวใดตัวหนึ่งแบบสุ่ม โดยผู้ป่วยจะต้องรับประทานยาทุกวันจำนวน 1 เม็ดก่อนนอน โดยตัวผู้ป่วยอาจทราบว่าได้รับยาชื่ออะไร เนื่องจากจะมีชื่อยาที่อยู่บนแผงของยาที่ได้รับกลับไป

การนำเข้ากลุ่มตัวอย่าง

ทำการนำเข้ากลุ่มตัวอย่างตามความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยทำการสุ่มตัวอย่างเข้าได้รับรักษาระหว่างยา Uroflow และยา Harnal ตามรูปแบบ Block of 4 randomization ด้วยคอมพิวเตอร์โปรแกรม เรียงตามลำดับตามเวลาที่อาสาสมัครยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเก็บข้อมูลวิจัย จะทำทั้งหมด 3 ครั้ง ดังนี้

ครั้งที่ 1 เก็บข้อมูลทั่วไป, Ultrasound prostate volume, ค่า PSA, IPSS score, Qmax, และ PVR เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานในครั้งแรกที่ถูกคัดกรองเข้างานวิจัย

ครั้งที่ 2 ที่สัปดาห์ที่ 4 เก็บข้อมูล IPSS score, Qmax, PVR และ ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์

ครั้งที่ 3 ที่สัปดาห์ที่ 12 เก็บข้อมูล IPSS score, Qmax, PVR และ ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

สถิติเชิงพรรณนา ใช้ในการอธิบายลักษณะประชากร ได้แก่ ตัวแปรเชิงคุณภาพ เช่น โรคประจำตัว เป็นข้อมูลแจงนับ นำเสนอเป็น ความถี่และร้อยละ ส่วนตัวแปรเชิงปริมาณ เช่น อายุ เป็นข้อมูลต่อเนื่อง นำเสนอด้วย ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หากข้อมูลมีการแจกแจงปกติ ถ้าข้อมูลไม่มีการแจกแจงแบบปกติ นำเสนอด้วย ค่ามัธยฐาน ร้อยละ 25 - ร้อยละ 75

สถิติเชิงอนุมาน

1. การเปรียบเทียบ IPSS, IPSS subscores (Obstructive score, Irrigative symptoms), QOL, Qmax และ PVR และข้อมูลอาการทางคลินิก ระหว่างกลุ่มยา Uroflow และกลุ่มยา Harnal ใช้สถิติ Chi-square หรือ Fisher's exact test หากปัจจัยมีลักษณะเป็นข้อมูลแจงนับ และถ้าปัจจัยมีลักษณะเป็นข้อมูลต่อเนื่องใช้สถิติ independent t-test หรือ Mann-Whitney U test

2. การศึกษาการเปลี่ยนแปลงประสิทธิภาพ IPSS, IPSS subscores(Obstructive score, Irrigative symptoms), QOL, Qmax และ PVR ในครั้งแรก สัปดาห์ที่ 4 และที่ 12 ที่มีการวัดซ้ำ ภายในกลุ่มยา Uroflow และภายในกลุ่มยา Harnal โดยคะแนนประสิทธิมีลักษณะข้อมูลเป็นข้อมูลแจงต่อเนื่อง ใช้สถิติ Repeated Measure ANOVA และข้อมูลอาการทางคลินิก ใช้สถิติ Chi-square for trend

3. การศึกษาการเปลี่ยนแปลงอาการปัสสาวะโดยดูจาก IPSS จากจุดเริ่มต้นของการรับยา จนถึง Follow-up ครั้งสุดท้าย ระหว่างกลุ่มยา Uroflow และกลุ่มยา Harnal ใช้สถิติ non-inferiority test โดยกำหนดให้ margin -2.4 หากสมมติฐาน กลุ่มยา Harnal มีประสิทธิภาพลดระดับ **IPSS** หลังรับประทานยาจากเริ่มได้รับยา จนถึง จุดเวลาต่างๆ ได้ดีกว่ากลุ่มยา Uroflow โดยผู้วิจัยกำหนดว่า ประสิทธิภาพการลดระดับ **IPSS** ของกลุ่มยา Uroflow ไม่ด้อยไปกว่า **-**2.4 (non-inferior margin) เมื่อเทียบกับกลุ่มยา Harnal ดังนั้น ถ้าขอบล่างของร้อยละ 95 CI ของค่าความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่ม ไม่คร่อม **-** 2.4 แสดงว่า กลุ่มยา Uroflow มีประสิทธิภาพลดค่า **IPSS** ไม่ด้อยกว่ากลุ่มยา Harnal อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยโรคต่อมลูกหมากโต จำนวน 180 คน เข้าร่วมงานวิจัยโดยสมัครใจ โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 90 คนเท่ากัน ลักษณะพื้นฐานของแต่ละกลุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ดังตารางที่ 1 มีผู้ป่วยจำนวน 15 คน (ร้อยละ 8.3) ที่มาแค่ครั้งแรกและไม่ได้มาตามนัดติดตามอาการต่อเนื่อง (loss follow up)

การเปลี่ยนแปลงของ IPSS หลังรับประทานยาจากเริ่มต้นจนถึงสัปดาห์ที่ 12 พบว่า ค่าเฉลี่ยของ IPSS ตอนเริ่มต้นของกลุ่มที่ได้รับยา Uroflow มีค่าเฉลี่ย 19.54±6.48 มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา Harnal ซึ่งมีค่าเฉลี่ยระดับ IPSS 18.27±6.57 และเมื่อติดตามการรักษาครั้งสุดท้ายที่ 12 สัปดาห์ พบว่า กลุ่มยา Uroflow มีค่าเฉลี่ยระดับ IPSS 10.43±5.90 และกลุ่มยา Harnal มีค่าเฉลี่ยระดับ IPSS 9.80±6.08 โดยค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของระดับ IPSS ของกลุ่มที่ได้รับยา Uroflow เท่ากับ -8.81±6.92 ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงมากกว่า กลุ่มที่ได้รับยา Harnal ที่มีค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของระดับ IPSS เท่ากับ -8.47±5.91 โดยค่า mean difference เท่ากับ 0.34 (ร้อยละ 95 CI: -1.33 – 2.01) ซึ่งขอบล่างของร้อยละ 95 CI ของค่าความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่ม ไม่คร่อม Margin -2.4 แสดงว่า กลุ่มที่ได้รับยา Uroflow มีประสิทธิภาพในการลดระดับ IPSS ไม่ได้ด้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา Harnal (P-value = 0.021) ดังแสดงในตารางที่ 2

มีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้น ตามเวลา ของค่า IPSS subscores ทั้ง Obstructive scores และ Irrigative scores ($p<0.05$) ของทั้งกลุ่มที่ได้รับยา Harnal และ กลุ่มที่ได้รับยา Uroflow นอกจากนี้จากการประเมิน QoL, ค่า PVR และค่า Qmax ก็มีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสองกลุ่มเช่นกัน (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 1:

Baseline characteristic (n = 180).

Characteristic	Total	Uroflow	Harnal	P-value
All case	180	90(50.0)	90(50.0)	
Age (years), mean±SD	63.76±8.54	64.50±8.89	63.02±8.15	0.247
Time of symptom, median (P_{25}-P_{75})	6(3-12)	6(3-12)	6(4-12)	0.467
PSA, median (P_{25}-P_{75})	1.40(0.80-3.11)	1.31(0.76-2.63)	1.75(0.88-3.18)	0.223
Prostate volume, median(P_{25}-P_{75})	22(17-33.5)	20(17 - 31)	24(18 -36)	0.275
Hypertension, n(%)	51(28.3)	29(32.2)	22(24.4)	0.247
Diabetes Mellitus, n(%)	46(25.6)	22(24.4)	24(26.7)	0.733
CVD, n(%)	19(10.6)	8(8.9)	11(12.2)	0.467
Loss to follow-up, n(%)	15(8.3)	7(7.8)	8(8.9)	0.787

ตารางที่ 2:

IPSS

	Total	Uroflow	Harnal	Difference of mean IPSS (95% Confidence Interval) Harnal - Uroflow	P for non-inferior
All case (n(%))	180(100)	90(50.0)	90(50.0)		
IPSS					
IPSS 1st	180: 18.92±6.54	90: 19.54±6.48	90: 18.27±6.57	-1.27(-2.88 – 0.34)	-
IPSS last visit	163: 10.10±5.98	80: 10.43±5.90	83: 9.80±6.08	-0.63 (-2.18 – 0.92)	-
Change in total IPSS baseline to last visit	163: -8.64±6.41	80: -8.81±6.92	83: -8.47±5.91	0.34(-1.33 – 2.01)	0.021

n: mean±SD.
Margin of non-inferiority -2.4

ตารางที่ 3:

	Total	Drug				P between group
		Uroflow	P within group	Harnal	P within group	
All case (n(%))	180(100)	90(50.0)		90(50.0)		
IPSS,(n: mean±SD)						
IPSS 1st	180: 18.92±6.54	90: 19.54±6.48	< 0.001	90: 18.27±6.57	< 0.001	0.191
IPSS 2nd	163: 12.06±6.65	80: 12.21±6.62		83: 11.90±6.72		0.768
IPSS 3rd	157: 9.72±5.67	79: 10.22±5.63		78: 9.22±5.71		0.272
Change in total IPSS baseline to last visit	163: -8.64±6.41	80: -8.81±6.92		83: -8.47±5.91		0.734
% Reduction in total IPSS baseline to last visit	163:-44.68±28.56	80: -43.10±30.43		83: -46.19±26.73		0.492
Obstructive score,(n: mean±SD)						
Obstructive score 1st	176: 11.74±4.74	88: 12.13±4.68	< 0.001	88: 11.35±4.79	< 0.001	0.281
Obstructive score 2nd	162: 7.07±4.65	80: 7.08±4.67		82: 7.06±4.66		0.985
Obstructive score 3rd	156: 5.41±3.92	79: 5.76±3.89		77: 5.05±3.95		0.261
Obstructive score last visit	162: 5.70±4.19	80: 5.89±4.03		82: 5.51±4.36		0.570
Change in total Obstructive score baseline to last visit	162:-6.01±4.62	80:-6.21±4.90		82:-5.82±4.34		0.587
% Reduction in total Obstructive score baseline to last visit	161:-47.91±48.46	80: -43.65±61.60		81: -52.12±30.23		0.269

ตารางที่ 3:

	Total	Drug				P between group
		Uroflow	P within group	Harnal	P within group	
Irrigative symptoms, (n: mean±SD)						
Irrigative symptoms 1st	176: 7.01±3.35	88: 7.23±3.21	< 0.001	88: 6.80±3.48	< 0.001	0.394
Irrigative symptoms 2nd	163: 4.88±2.84	80: 4.98±2.86		83: 4.80±2.85		0.688
Irrigative symptoms 3rd	156: 4.28±2.67	79: 4.54±2.61		77: 4.01±2.73		0.216
Irrigative symptoms last visit	163: 4.40±2.72	80: 4.62±2.69		83: 4.18±2.74		0.298
Change in total Irrigative symptoms baseline to last visit	163:-2.67±3.33	80:-2.58±3.42		83:-2.77±3.27		0.709
% Reduction in total Irrigative symptoms baseline to last visit	163:-28.70±46.75	80:-26.61±46.50		83:-30.72±47.17		0.577
QOL, (n: mean±SD)						
QOL 1st	180: 3.28±1.18	90: 3.38±1.13	< 0.001	90: 3.19±1.24	< 0.001	0.285
QOL 2nd	163: 2.14±1.34	80: 2.14±1.36		83: 2.14±1.34		0.973
QOL 3rd	156: 1.51±1.14	79: 1.43±1.17		77: 1.58±1.12		0.402
QOL last visit	163: 1.59±1.24	80: 1.48±1.23		83: 1.70±1.24		0.249
Change in total QOL baseline to last visit	163:-1.70±1.33	80:-1.89±1.31		83:-1.52±1.33		0.076
% Reduction in total QOL baseline to last visit	163:-48.51±38.19	80:-54.62±37.46		83:-42.61±38.13		0.044
Qmax, (n: mean±SD)						
Qmax 1st	180: 11.11±5.24	90: 10.35±4.83	< 0.001	90: 11.87±5.54	< 0.001	0.052
Qmax 2nd	163: 14.15±6.29	80: 13.65±5.82		83: 14.64±6.72		0.317
Qmax 3rd	156: 15.35±6.21	79: 14.56±6.02		77: 16.16±6.34		0.109
Qmax last visit	163: 15.33±6.18	80: 14.46±6.06		83: 16.17±6.21		0.077
Change in total Qmax baseline to last visit	163: 4.17±4.46	80: 4.25±4.59		83: 4.10±4.36		0.831
% Reduction in total Qmax baseline to last visit	163:52.43±76.58	80:58.37±90.91		83:46.70±59.63		0.332
PVR, (n: mean±SD)						
PVR 1st	180: 46.29±60.31	90: 52.83±60.17	0.037	90: 39.74±60.06	0.015	0.558
PVR 2nd	162: 33.79±45.68	79: 42.28±50.01		83: 25.71±39.77		0.305
PVR 3rd	157: 24.85±42.37	80: 27.47±45.50		77: 22.13±38.96		0.606
PVR last visit	163: 25.11±42.03	80: 27.47±45.50		83: 22.83±38.53		0.482
Change in total PVR baseline to last visit	163:-20.34±47.55	80:-20.80±51.15		83:-19.90±44.11		0.905
% Reduction in total PVR baseline to last visit	91:-45.56±62.22	47:-51.41±58.34		44:-39.30±66.21		0.356

พบผลข้างเคียงที่คาดว่าเกิดจากการใช้ยาพบประมาณร้อยละ 11 ของกลุ่มที่ได้รับยา Harnal และพบร้อยละ 7 ในกลุ่มที่ได้รับยา Uroflow โดยไม่มีความต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value > 0.05) ผลข้างเคียงที่พบ ได้แก่ อาการเวียนศีรษะ การหลั่งน้ำเชื้อผิดปกติ และอาการคัดจมูก มีผู้ป่วยที่ขอออกจากงานวิจัย ทั้งหมด 9 คน โดยเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา Harnal 5 คน และได้รับยา Uroflow 4 คน ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม (p = 0.732) โดยสาเหตุที่ผู้ป่วยขอออกจากงานวิจัยเนื่องจากทนอาการข้างเคียงจากการใช้ยาไม่ได้ (พบ 1 คนที่ได้รับยา Harnal และ 2 คน ที่ได้รับยา Uroflow) อีกส่วนเกิดจากอาการที่ไม่ดีขึ้นหลังรับประทานยา (พบ 3 คนที่ได้รับยา Harnal และ 2 คน ที่ได้รับยา Uroflow) และผู้ป่วยปัสสาวะไม่ออก 1 คน ของยา Harnal

วิจารณ์

จากการศึกษาพบว่ายา Uroflow มีประสิทธิภาพไม่ได้ด้อยกว่า Harnal ในการลดอาการผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่างในผู้ป่วยโรคต่อมลูกหมากโต โดยดูจากค่า IPSS อีกทั้งเมื่อพิจารณาค่า IPSS subscores, QoL, Qmax และ PVR ซึ่งเป็นการวัดด้วยเครื่องมือก็พบว่าทุกตัวชี้วัดมีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยิ่งไปกว่านั้นพบว่ายังพบว่าค่า IPSS ที่ลดลงนั้น ลดลงมากกว่า 4 คะแนน ซึ่งแปลว่ามีการลดลงของอาการอย่างชัดเจน[6] และการลดลงของ IPSS เป็นการลดลงตามเวลา โดยเมื่อเริ่มรับประทานยาและติดตามที่ 4 สัปดาห์ และ 12 สัปดาห์ ก็จะมีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นตามลำดับ ซึ่งหมายความว่าเมื่อรับประทานยาอาจต้องใช้เวลาอยู่บ้างกว่าที่ยาจะได้ผลเต็มที่

ผลข้างเคียงเรื่องอาการเวียนศีรษะในการศึกษานี้ (Harnal ร้อยละ 3.3, Uroflow ร้อยละ 4.4) พบว่าน้อยกว่าการศึกษาอื่นซึ่งพบถึงร้อยละ 5 - 9.09[5,7] และผลข้างเคียงเรื่องการหลั่งน้ำอสุจิย้อนทาง (Retrograde ejaculation) ซึ่งพบในกลุ่มที่ได้รับยา Harnal ร้อยละ 3.3 และกลุ่มที่ได้รับยา Uroflow ร้อยละ 4.4 ซึ่งน้อยกว่าที่พบจากการศึกษาในอเมริกาที่พบได้ถึงร้อยละ 6 - 11[7-8] ซึ่งในประเด็นนี้อาจเกี่ยวกับพฤติกรรมการมีเพศสัมพันธ์ของคนไทยซึ่งอาจจะมีความแตกต่างโดยมีแนวโน้มจะลดลงเมื่อมีอายุที่มากขึ้น

ยาซึ่งมีชีวสมมูลในทางเภสัชกรรมถือว่าเป็นยาที่ให้ผลทางยาเหมือนกัน แต่อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาใดที่ยืนยันว่ายาที่มีชีวสมมูลจะให้ผลลัพธ์การรักษาโดยมีผลกับอาการทางคลินิกเท่ากัน ซึ่งจุดนี้เป็นประเด็นให้เกิดความไม่มั่นใจของแพทย์ผู้รักษา แต่ในการรักษาปัจจุบันซึ่งมีค่าใช้จ่ายของยาสูงขึ้นทุกปี ดังนั้นการใช้ยาสามัญซึ่งมีต้นทุนที่ถูกกว่าจึงอาจเป็นทางเลือกหนึ่งในการลดค่าใช้จ่ายได้ถ้าหากว่ายานั้นมีประสิทธิภาพที่ดีเพียงพอ

บทสรุป

จากการศึกษาพบว่า ยา Uroflow ให้ประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่ดีไม่ด้อยกว่ายา Harnal ในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่างจากโรคต่อมลูกหมากโต

Conflict of interest การศึกษานี้ บริษัท Mega Thailand สนับสนุนในส่วนค่ายาในการวิจัย โดยคณะผู้วิจัย ผู้ร่วมวิจัย ไม่ได้มีส่วนได้ส่วนเสีย และไม่ได้รับค่าตอบแทนใดๆ จากการวิจัยในครั้งนี้

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยนี้เดิมทีเป็นเรื่องของทางเภสัชกรรมของโรงพยาบาลนพรัตน์ราชธานี เป็นผู้ริเริ่ม ฉะนั้นต้องขอบคุณที่ทางเภสัชกรรมให้ทุกคนได้มีโอกาสร่วมทำงานวิจัยนี้ร่วมกัน งานวิจัยนี้ เป็นงานวิจัยที่คณะผู้วิจัยมีความตั้งใจอย่างมากในการที่จะให้ผลลัพธ์มีความเที่ยงตรงไม่เข้าข้างฝ่ายหนึ่งฝ่ายใด เพราะเป็นการวิจัยเปรียบเทียบยาต้นตำรับกับยา generic ทำให้ต้องออกแบบระบบ มีการเก็บจำนวนคนไข้ที่มาก และใช้เวลาเก็บผลค่อนข้างนานเกือบ 2 ปี ซึ่งทำให้ทุกฝ่ายทั้งฝ่ายเภสัชกรรม ฝ่ายพยาบาล ที่ต้องทำงานหนักอยู่แล้ว ต้องมารับภาระอันยาวนานนี้ ซึ่งต้องขอบคุณเป็นอย่างมาก

สุดท้ายนี้คณะผู้วิจัยหวังว่าผลการศึกษาวิจัยครั้งนี้จะเป็นประโยชน์ไม่มากก็น้อยต่อคนไข้ โรงพยาบาล และประเทศชาติต่อไป และหวังว่าทางคณะผู้วิจัยทุกคนจะได้กลับมาร่วมกันทำงานวิจัยที่มีประโยชน์อย่างนี้อีก

คณะผู้วิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Roberts RO, Rhodes T, Panser LA, et al. Natural history of prostatism: worry and embarrassment from urinary symptoms and health care-seeking behavior. Urology 1994b;43:621.
2. Kaplan SA. Update on the American Urological Association guidelines for the treatment of benign prostatic hyperplasia. Rev Urol 2006;8[Suppl.4]:S10–7.
3. Oelke M,Bachmann A, Descazeaud A,Emberton M, Gravas S,Michel MC, et al. Guidelines on the treatment of non-neurogenic Male LUTS. European Association of Urology;2011.
4. Wilt TJ, MacDonald R, Nelson D. Tamsulosin for treating lower urinary tract symptoms compatible with benign prostatic obstruction: a systematic review of efficacy and adverse effects. J Urol 2002b;167(1):177–83.
5. Lee HS, Kim SW, Oh SJ, Choo MS, Lee KS. Efficacy and safety of tamsulosin for treating lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: a multicenter, randomized, controlled, open-label non-inferiority study. Korean J Urol. 2012 Mar;53(3): 178-83. doi: 10.4111/kju.2012.53.3.178. Epub 2012 Mar 19.
6. Barry MJ, Williford WO, Change Y, Machi M, Jones KM, Walker-Corkey E, et al. Benign prostatic hyperplasia specific health status measures in clinical research: how much change in the American Urological Association symptom index and the benign prostatic hyperplasia impact index is perceptible to patients? J Urol 1995;154:1770-4.
7. Lepor H. The role of alpha blockage in the treatment of BPH. In: Lepor H, Lawson R, editors. Prostatic diseases. Philadelphia: Saunders; 1993. p. 170–81.
8. 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.
9. Chow,S.-C.,Shao,.,& Wang,H.(2003).Sample Size Calculation in Clinical research (2nd ed.) Chapman&Hall/CRC.,59p.