

การศึกษาเปรียบเทียบยาไอลานซาพินกับยาฮาโลเพริดอล  
ในผู้ป่วยที่มีอาการทางจิตจากแอมเฟตามีน



พันโทวัชชัย ลิพหานาจ

สถาบันวิทยบริการ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาการพัฒนาสุขภาพ หลักสูตรการพัฒนาสุขภาพ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-1592-7

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A COMPARISON OF OLANZAPINE WITH HALOPERIDAL IN  
AMPHETAMINE-INDUCED PSYCHOTIC DISORDER:  
A DOUBLE-BLIND RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL



Lt.Col.Thawatchai Leelahanaj

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

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2002

ISBN 974-17-1592-7

Thesis title            A Comparison of Olanzapine with Haloperidol in  
                                 Amphetamine-Induced Psychotic Disorder:  
                                 A Double-Blind Randomized Controlled Trial

By                         Lt.Col.Thawatchai Leelahanaj

Field of study         Health Development

Thesis Advisor       Associate Professor Anan Srikiatkachorn

Thesis Co-advisor   Associate Professor Ronnachai Kongsakon

---

Accepted by the Faculty of Medicine, Chulalongkorn University in Partial  
Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree

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

#### THESIS COMMITTEE

.....Chairman  
(Assistant Professor Montchai Chalaprawat, M.D., M.Sc.)

.....Thesis Advisor  
(Associate Professor Anan Srikiatkachorn, M.D., M.Sc.)

.....Thesis Co-advisor  
(Associate Professor Ronnachai Kongsakon, M.D., LL.B., M.Sc.)

.....Member  
(Col.Vira Khuangsirikul, M.D.)

.....Member  
(Mrs.Piyalamporn Havanond, B.Sc., M.Sc.)

อวัชชัย ลีพพานาค : การศึกษาเปรียบเทียบยาโอแลนซาพีนกับยาฮาโลเพอริดอล ในผู้ป่วยที่มีอาการทางจิตจากแอมเฟตามีน (A Comparison of Olanzapine with Haloperidol in Amphetamine-Induced Psychotic Disorder: A Double Blind Randomized Controlled Trial) **คำสำคัญ:** โอแลนซาพีน ฮาโลเพอริดอล โรคจิตจากแอมเฟตามีน **อ.ที่ปรึกษา:** รศ.น.พ.อนันต์ ศรีเกียรติขจร พบ.,วทม. **อ.ที่ปรึกษา** ร่วม: รศ.น.พ. รณชัย คงสกันธ์ พบ.,นบ.,วทม. 69 หน้า ISBN 974-17-1592-7

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและอาการข้างเคียงของยาโอแลนซาพีนและยาฮาโลเพอริดอลในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการทางจิตจากแอมเฟตามีน

**รูปแบบการวิจัย:** การทดลองทางคลินิกแบบสุ่มทดลอง

**สถานที่ทำวิจัย:** โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

**ผู้ป่วย:** ผู้ป่วยที่มีอาการทางจิตจากแอมเฟตามีนที่ผ่านเกณฑ์จำนวน 58 ราย ถูกสุ่มให้ได้รับยาโอแลนซาพีนจำนวน 29 ราย และยาฮาโลเพอริดอล 29 ราย

**การรักษา:** ผู้ป่วยทุกรายจะเริ่มต้นได้รับยาขนาด 5-10 มิลลิกรัมต่อวัน หลังจากนั้นจะทำการปรับขนาดเพิ่มขึ้นหรือลดลง 5 มิลลิกรัมทุก 7 วัน โดยให้ขนาดยาอยู่ระหว่าง 5-20 มิลลิกรัมต่อวันตลอดระยะเวลา 4 สัปดาห์ของการรักษา

**ผลการศึกษา:** ยาทั้งสองชนิดให้ผลการรักษาดีขึ้นตั้งแต่สัปดาห์แรก 93 เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ได้รับโอแลนซาพีน (27 รายใน 29 ราย) และ 79.3 เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่ได้รับฮาโลเพอริดอล (23 รายใน 27 ราย) อาการป่วยดีขึ้นเมื่อสิ้นสุดการรักษา ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของการรักษาด้วยยาทั้งสองชนิดตั้งแต่สิ้นสุดการรักษา (Fisher's exact  $p=0.25$ ) ค่าของ Simpson-Angus total score เมื่อสิ้นสุดการรักษากลุ่มที่ได้รับยาโอแลนซาพีนไม่เปลี่ยนแปลง (median=0.0, range=0.0) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาฮาโลเพอริดอลมีค่าเฉลี่ย (median=0.2, range=0.0-3.1) ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.01$ ) ค่าของ Barnes global scores ในกลุ่มที่ได้รับโอแลนซาพีนเมื่อสิ้นสุดการรักษากลับเคียงกับค่าตั้งต้น (median=0.0, range=-1.0-0.0) ขณะที่กลุ่มที่ได้รับฮาโลเพอริดอลมีการเปลี่ยนแปลงที่เฉลี่ย (median=0.0, range=-1.0-3.0) ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.02$ )

**สรุปผลการศึกษา:** ทั้งโอแลนซาพีนและฮาโลเพอริดอลเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการทางจิตจากแอมเฟตามีน แต่โอแลนซาพีนมีความปลอดภัยในแง่ของอาการข้างเคียงเกี่ยวกับ extrapyramidal symptoms

ภาควิชา..... การพัฒนาสุขภาพ..... ลายมือชื่อนิติ.....  
 สาขาวิชา..... การพัฒนาสุขภาพ..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....  
 ปีการศึกษา..... 2545..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

## 4475426630: MAJOR HEALTH DEVELOPMENT

KEYWORDS: OLANZAPINE, HALOPERIDOL, AMPHETAMINE-INDUCED PSYCHOTIC DISORDER

THAWATCHAI LEELAHANAJ: A COMPARISON OF OLANZAPINE WITH HALOPERIDAL IN AMPHETAMINE-INDUCED PSYCHOTIC DISORDER: A DOUBLE BLIND RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. THESIS ADVISOR: ASSO. PROF. ANAN SRIKIATKHACHORN, M.D., M.Sc. THESIS CO-ADVISOR: ASSO. PROF. RONNACHAI KONGSAKON, M.D., LL.B., M.Sc., 69 pp. ISBN 974-17-1592-7

Objective: To compare the efficacy and tolerability of olanzapine and haloperidol in treating patients with amphetamine-induced psychotic disorder.

Design: A double-blind randomized controlled trial

Setting: Phramongkutklao Hospital

Patients: Fifty-eight patients experiencing their episode of amphetamine-induced psychotic disorder and satisfying the eligible criteria were randomly assigned to to olanzapine (N=29) or haloperidol (N=29) in a 1:1 (haloperidol:olanzapine) ratio.

Intervention: All patients began therapy with 5-10 mg/day of study drug; after each 7-day period, the study drug could be adjusted in 5-mg increments or decrements within the allowed dose range of 5-20 mg/day during 4-week study period.

Results: Clinical response was seen in both treatment groups since first week. Nightly three percent of the olanzapine patients (N=27 of 29) and 79.3% of the haloperidol patients (N=23 of 27) were clinically improved at endpoint. These differences were not statistically significant (Fisher's exact  $p=0.25$ ). The Simpson-Angus total score change from baseline to endpoint reflected an unchanged in extrapyramidal symptoms among the olanzapine-treated patients (median=0.0, range=0.0). In contrast, a worsening occurred among the haloperidol-treated patients (median=0.2, range=0.0-3.1). The differences of mean change in SAS significantly favored olanzapine ( $p<0.01$ ). Change to endpoint on the Barnes global scores showed that olanzapine-treated patients' scores were closely to baseline (median=0.0, range=-1.0-0.0), whereas haloperidol-treated patients' scores worsened from baseline (median=0.0, range=-1.0-3.0). This treatment difference was statistically significant ( $p=0.02$ ).

Conclusion: Both olanzapine and haloperidol were efficacious in the treatment of patients with amphetamine-induced psychotic disorder. Olanzapine showed superior in treatment safety, frequency and severity of extrapyramidal symptoms, when compared to conventional neuroleptic haloperidol.

Department/Program..... Health development ..... Student's signature.....  
 Field of study..... Health development .....Advisor's signature.....  
 Academic year..... 2002 ..... Co-advisor's signature.....

## ACKNOWLEDGEMENT

I would like to express my gratitude to Associate Professor Anan Srikiatkachorn and Associate Professor Ronnchai Kongsakon for their wise, encouraging criticism and advice and their parental attitude to the author.

I express my deep thanks to all the teachers and administrative staffs in Thai CERTC Consortium Faculty of Medicine, Chulalongkorn University.

I wish to heartily thank Lt.Col.Amnat Ratanawilai and Lt.Col.Pongsatorn Netrakom for administrative supports while conducting the research in Phramongkutklao Hospital.

I would like to particular thank Director of Phramongkutklao Hospital and Phramongkutklao Clinical Epidemiology Unit for giving a precious opportunity to study in this Clinical Epidemiology/Health Development program.

Finally, thanks to Mrs. Pinmada Leelahanaj for her encouragement and moral support during my study.

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# CONTENTS

	PAGE
ABSTRACT (THAI).....	iv
ABSTRACT (ENGLISH).....	v
ACKNOWLEDGEMENT.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	xi
LIST OF FIGURE.....	xiii
<b>CHAPTER 1</b>	
INTRODUCTION.....	<b>1</b>
1.1 Background and rationale.....	1
1.2 Objectives.....	4
<b>CHAPTER 2</b>	
REVIEW OF RELATED LITERATURES.....	<b>5</b>
2.1 History.....	5
2.2 Mechanism of actions.....	6
2.3 Consequences of Repeated Stimulant Exposure.....	6
2.4 Clinical features.....	6
2.5 Diagnosis.....	7
2.6 Pharmacological treatment of amphetamine-induced psychotic disorder.....	8
2.7 Clinical course.....	8

**CONTENTS (Continued)**

	PAGE
2.8 Olanzapine.....	8
 <b>CHAPTER 3</b>	
<b>RESEARCH METHODOLOGY.....</b>	<b>9</b>
3.1 Research questions.....	9
3.2 Hypothesis.....	9
3.3 Key words.....	9
3.4 Conceptual framework.....	10
3.5 Operational definitions.....	10
3.6 Research design.....	10
3.7 Population and sample.....	11
3.8 Sample size determination.....	12
3.9 Allocation technique.....	13
3.10 Interventions.....	13
3.11 Co-intervention.....	13
3.12 Compliance.....	14
3.13 Contamination.....	14
 <b>CHAPTER 4</b>	
<b>DATA MANAGEMENT.....</b>	<b>15</b>
4.1 Observation & Measurements.....	15
4.1.1 Variables.....	15



## CONTENTS (Continued)

	PAGE
4.1.2 Instruments.....	15
4.1.3 Outcome measurements.....	15
4.2 Data collection.....	16
4.3 Data analysis.....	16
4.4 Ethical consideration.....	19
<b>CHAPTER 5</b>	
RESULTS.....	<b>20</b>
5.1 Participant characteristics.....	20
5.2 Participant disposition.....	22
5.3 Medication doses.....	23
5.4 Efficacy.....	24
5.5 Extrapiramidal symptoms.....	26
5.6 Adverse events.....	28
5.7 Concomitant trihexyphenidyl use.....	29
5.8 Weight gain.....	30
<b>CHAPTER 6</b>	
DISCUSSION, CONCLUSION, RECOMMENDATION AND LIMITATION.....	<b>32</b>
6.1 Discussion.....	32
6.2 Conclusion.....	34
6.3 Recommendation.....	34

**CONTENTS (Continued)**

	PAGE
6.4 Limitation.....	35
REFERENCES.....	36
APPENDICES.....	40
APPENDIX 1.....	41
APPENDIX 2.....	43
APPENDIX 3.....	46
APPENDIX 4.....	64
VITAE.....	69



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## LIST OF TABLES

		PAGE
TABLE 1.	Presenting symptomatology of 60 amphetamine psychosis admissions.....	7
TABLE 2.	Statistical analyses for outcome measurements.....	18
TABLE 3.	Characteristics of patients with amphetamine-induced psychotic disorder in a comparison of olanzapine and haloperidol.....	21
TABLE 4.	Disposition of amphetamine-induced psychotic patients assigned to olanzapine or haloperidol treatment.....	22
TABLE 5.	Medication Doses of Study Patients Treated with Olanzapine or Haloperidol.....	23
TABLE 6.	Weekly and endpoint Brief Psychiatric Rating Scale of study participants treated with olanzapine or haloperidol.....	24
TABLE 7.	Clinical Global Impression Severity Scale at endpoint for study participants treated with olanzapine or haloperidol .....	26
TABLE 8.	Simpson-Angus Scale and Barne Akathesia Scale change from baseline to endpoint of study participants treated with olanzapine or haloperidol .....	27
TABLE 9.	Treatment-emergent extrapyramidal adverse events.....	28
TABLE 10.	Adverse events among amphetamine-induced psychotic patients treated with olanzapine or haloperidol.....	29

**LIST OF TABLES (Continued)**

PAGE

TABLE 11.	Use of Trihexyphenidyl by Amphetamine-induced psychotic patients treated with olanzapine or haloperidol.....	30
-----------	--	----



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**LIST OF FIGURE**

	PAGE
FIGURE 1. Percentages (%) of weekly responders (defined as participants who had $\geq 40\%$ BPRS total improvement from baseline) of amphetamine-induced psychotic patients treated with olanzapine or haloperidol.....	18



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# CHAPTER 1

## INTRODUCTION

### 1.1 Background and rationale

Amphetamines are the most widely used illicit drugs, second only to cannabis, in Great Britain, Australia, and several countries of Western Europe. In the United States, lifetime and current cocaine use still exceeds the nonmedical use of amphetamines, but in some parts of the country methamphetamine use increased significantly in the 1990s and became a matter for serious concern (1). For example, in California, methamphetamine-related admissions to acute care facilities tripled from 3,437 in 1990 to 10,167 in 1994 (2). Furthermore, 22,000 of the 67,000 individuals (32%) who recently sought treatment in publicly funded drug abuse centers in California identified methamphetamine as their primary drug of use (3). Despite the increased dependence on methamphetamine, treatment researchers have yet to create specific treatments demonstrated to promote abstinence or reduce relapses.

The primary drug abuse problem in the Kingdom of Thailand for centuries was opium dependency. In the late 1990's the abuse of amphetamine type stimulants superceded the heroin problem (4) and now accounts for nearly 70 percent of all addictions. The increase in methamphetamine addiction in Thailand represents a

dramatic shift. Five years ago, 70 percent of addicts were using opiates. Similar but fewer dramatic trends, especially among young adults, also are being reported throughout China and Southeast Asians (5).

Amphetamine psychosis is a toxic reaction closely resembling schizophrenia that may occur after chronic, short-term, or single large-dose amphetamine use. Onsets of symptoms with IV usage can occur within 30-75 minutes. With oral ingestion, the syndrome may be seen within hours in apparently sensitized subjects by as little as 55 to 75 mg of dextroamphetamine. Characterized as a paranoid psychosis, the syndrome was first described by Young in 1938(6), six years after the introduction of amphetamine as a decongestant and narcoleptic (6). The treatment of choice for amphetamine-induced psychotic disorder is the short-term use of dopamine receptor antagonists----for example, haloperidol (Haldol) (7).

While haloperidol is effective in the majority of amphetamine-induced psychotic patients, it shows therapeutic limitations in some cases. The study of the clinical course of amphetamine psychoses revealed that 18% patients have psychotic symptoms persisting more than one-month (8). One study has presented data showing that haloperidol is the most common antipsychotic used in treating amphetamine-induced psychotic patients (58%). The rate of non-responders is about 12%, while 33% have a moderate response (9).

The efficacy of conventional antipsychotics is often accompanied by undesirable neurologic side effects such as extrapyramidal symptoms (EPS; i.e., the syndromes of dystonia, parkinsonism, akathisia, dyskinesia), which complicate the clinician's ability

to treat the disorder. EPS contribute to drug intolerance and poor compliance, increasing the probability of relapses (10-12). More persistent forms of EPS may also compromise patients' well being, self-image, and social life. In addition, antipsychotic-induced acute EPS reportedly increase the risk of later emerging tardive dyskinesia(13-14). In treatment of amphetamine psychoses with traditional antipsychotics, 91.9% of antiparkinsonian drugs were given to the patients (9).

Clinical registration trials of new antipsychotic drugs generally examine efficacy and safety in large groups of broadly defined patients, which may include patients with schizophrenia and other psychotic disorders. Olanzapine is a new atypical antipsychotic agent of the thienobenzodiazepine class that is structurally related to clozapine (15). In a large trial involving 1996 patients with schizophrenia or schizophreniform or schizoaffective disorders (16), olanzapine-treated patients showed a greater improvement than haloperidol-treated patients in global psychopathology (Brief Psychiatric Rating Scale [BPRS] total score) and negative symptoms (Positive and Negative Syndrome Scale [PANSS] negative subscale). One subpopulation study (17) compared olanzapine and haloperidol in treatment first-episode psychosis. This study showed that olanzapine-treated patients were more than two times more likely to achieve a clinical response (defined as a 40% or greater improvement from baseline in BPRS total score) than haloperidol-treated patients (67.2% versus 29.2%). In support of this observation, a significantly higher percentage of olanzapine-treated patients (82.8%) than haloperidol-treated patients (58.3%) had a 20% or greater improvement from baseline in BPRS total score.



The criteria for an atypical antipsychotic include a lower incidence of EPS than observed with conventional antipsychotic agents. The reported incidence of EPS associated with conventional antipsychotics has been around 40%(18-19). Experience in placebo-controlled clinical trials has shown further that the magnitude of EPS after acute treatment with olanzapine, as measured by formal rating scales such as the Simpson-Angus Scale and the Barnes Akathisia Scale, is comparable to the magnitude with placebo (20-21). When olanzapine was compared with haloperidol, patients treated with olanzapine had improvement in Simpson-Angus and Barnes Akathisia Scale scores with respect to baseline while those treated with haloperidol had worsened in such scores (17,20).

Given this background, the researcher hypothesized that olanzapine would demonstrate a superior efficacy and safety profile in comparison with a conventional neuroleptic, haloperidol.

## 1.2 Objectives

Objectives of this study are:

1. To compare the efficacy of olanzapine and haloperidol in treating patients with amphetamine-induced psychotic disorder.
2. To compare extrapyramidal symptoms side effects and adverse events between olanzapine and haloperidol among patients with amphetamine-induced psychotic disorder.

## **CHAPTER 2**

### **REVIEW OF RELATED LITERATURES**

#### **2.1 History**

Amphetamines were first synthesized for therapeutic use and are used legitimately to treat a variety of medical and psychiatric conditions (for example, narcolepsy, attention-deficit disorders and depression). The racemate amphetamine sulfate (Benzedrine) was first synthesized in 1887 and was introduced to clinical practice in 1932 as an over-the-counter inhaler for the treatment of nasal congestion and asthma. The currently approved indications for amphetamine are limited to attention-deficit/hyperactivity disorder, narcolepsy and depressive disorders.

In 1958, Connell (22) published his classic study of amphetamine psychosis in 42 patients (27 males, 15 females) that represented the first large sample that described this syndrome. He conducted a structured psychiatric and drug history interview of these patients, who had been hospitalized because of violence, suicide attempts, and requests for police protection. Twelve patients reported being chased by a gang; another ten complained of persecution of one kind or another. Besides, Bell (23) was able to produce an amphetamine psychosis in 12 of 14 patients dependent on amphetamine within usually 30-75 minutes of the start of an IV infusion. All except

four of the injections were concluded within an hour while the remainder were terminated within 75 minutes. Total doses of 55-640 mg produced paranoid delusions in 12/14(86%) of the subjects.

## 2.2 Mechanism of actions

Amphetamine has a more complex mechanism of action than cocaine, both blocking dopamine re-uptake and promoting dopamine release via the dopamine transporter (24). Although methamphetamine is the primary type of amphetamine that is abused, laboratory studies have often used dextroamphetamine (d-amphetamine), which has similar behavioral and dopaminergic effects as methamphetamine but a different pattern of effects on serotonin and norepinephrine, particularly following repeated administration (25).

## 2.3 Consequences of Repeated Stimulant Exposure

The consequences of repeated stimulant exposure depend on the schedule of repeated dosing. With intermittent dose exposure, the motor-activating effects of stimulant drugs increase in magnitude, and chronic intoxication in humans can result in a stimulant psychosis. In contrast, chronic dose exposure can result in decreased sensitivity, or tolerance, to many of the effects of stimulant drugs. The development of tolerance depends on the dosage and patterning of cocaine or amphetamine use (26).

## 2.4 Clinical features

Angrist and Gershon (27) described 60 amphetamine-related admissions to Bellevue Psychiatric Hospital in New York City. The patients had been using oral or IV amphetamines for a mean of 3.7 years (once to 20 years) at a mean dose of 166 mg/d (20-800 mg/d). Table 1 showed the primary presenting symptomatology in the patients.

**Table 1.** Presenting symptomatology of 60 amphetamine psychosis admissions

Paranoid-hallucinatory psychosis	19 (32%)
Paranoid psychosis	13 (22%)
Hallucinosis	4 (7%)
Suicide attempts or gestures	4 (7%)
Bizarre behavior	4 (7%)
Exhaustion	3 (5%)
Barbiturate overdose	3 (5%)
Emotional lability	3 (5%)
Destructive outbursts	2 (3%)
Assaultiveness	2 (3%)

## 2.5 Diagnosis

The diagnostic category of substance-induced psychotic disorder in DSM-IV (31) (see Appendix 1) is reserved for those with substance-induced psychotic symptoms and impaired reality testing.

## 2.6 Pharmacological treatment of amphetamine-induced psychotic disorder

The treatment of choice for amphetamine-induced psychotic disorder is the short-term use of dopamine receptor antagonists, for example, haloperidol (Haldol) (7). Chantararak (9) found in his retrospective study that 58% of the patients received haloperidol, subsequently with chlorpromazine and perphenazine. Only one case was taken atypical antipsychotic, risperidone. Another concomitant medications were antidepressants, anxiolytics and mood stabilizers.

## 2.7 Clinical course

A series of methamphetamine(MAP) psychosis studied in Japan (8) conducted over a period of more than four decades revealed three types of clinical courses of MAP psychosis after discontinuation of MAP: transient type(recovery within 10 days=64%), prolonged type(recovery within 10-31 days=18%), and persistent type(psychotic symptoms persist more than one month=18%).

## 2.8 Olanzapine

Olanzapine is a novel antipsychotic displaying nanomolar affinity at D<sub>1</sub>-D<sub>4</sub>, serotonergic (5-HT<sub>2,3,6</sub>), muscarinic (subtypes 1-5), adrenergic ( $\alpha_1$ ), and histaminergic (H<sub>1</sub>) binding sites (28). The pharmacology may further include a glutamatergic mechanism; olanzapine antagonizes phencyclidine- or MK-801-induced behaviors modeling schizophrenia (29).

## CHAPTER 3

### RESEARCH METHODOLOGY

#### 3.1 Research questions

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

Is Olanzapine more effective than haloperidol in treating patients with amphetamine-induced psychotic disorder?

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

Does Olanzapine have a lower extrapyramidal symptom profile than haloperidol at comparable effective antipsychotic dose?

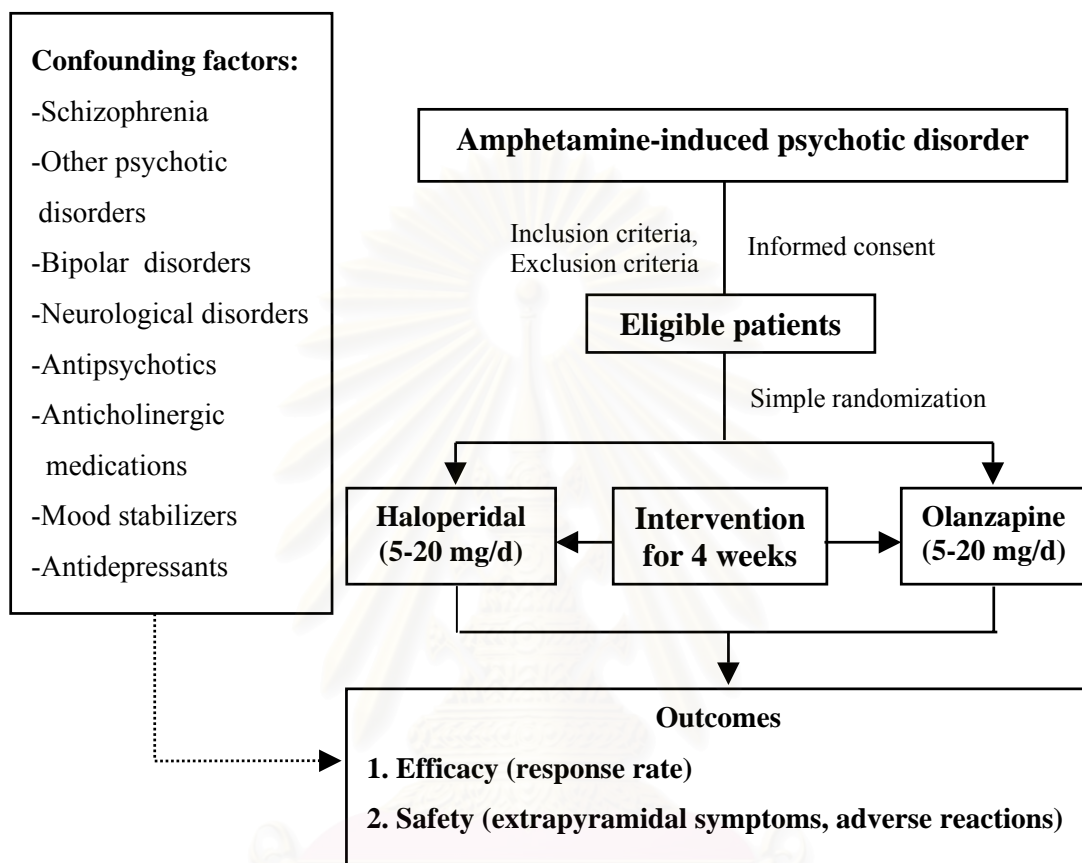
#### 3.2 Hypothesis

Olanzapine is more effective than haloperidol in treating patients with amphetamine-induced psychotic disorder.

#### 3.3 Key words

Olanzapine, Haloperidol, Amphetamine-induced psychotic disorder

### 3.4 Conceptual framework



### 3.5 Operational definitions

Amphetamine-induced psychotic disorder is defined according to DSM-IV criteria.

### 3.6 Research design

A randomized, double-blind, controlled trial

## 3.7 Population and sample

### 3.7.1 Target population

The target population in this study are patients who are diagnosed as amphetamine-induced psychotic disorder.

### 3.7.2 Sample population

The sample population are the patients with amphetamine-induced psychotic disorder who are diagnosed at psychiatric out patient unit of Pharmongkutklao General Hospital.

#### *Inclusion criteria:*

- patients age between 15-60 years
- fulfilling the DSM-IV criteria for amphetamine-induced psychotic disorder
- minimum Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) total score of 36
- Informed consent will be obtained from either the participant or a legal guardian or representative.

#### *Exclusion criteria:*

- Patients who have a current or lifetime schizophrenia and other psychotic disorders (schizoaffective disorder, brief psychotic disorder, schizophreniform disorder, delusional disorder)
- Patients who have a current or lifetime bipolar disorder
- Patients who have documented disease of central nervous system
- Pregnant women



### 3.7.3 Study population

Study population are patients who fulfill the inclusion and exclusion criteria.

### 3.8 Sample size determination

Sample size determination can be calculated by the formula for comparison of two proportions. Study comparing efficacy between olanzapine and haloperidol in first-episode psychosis (17) showed that olanzapine-treated patients were more than two times more likely to achieve a clinical response (defined as a 40% or greater improvement from baseline in BPRS total score) than haloperidol-treated patients (67.2% versus 29.2%).

Sample size can be calculated by using the following formula:

$$n/\text{group} = \frac{[Z_{\alpha} \sqrt{2P(1-P)} + Z_{\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

$$P = (P_1 + P_2)/2$$

$$P_1 = \text{proportion of response rate in controlled group} = 0.29$$

$$P_2 = \text{proportion of response rate in studied group} = 0.67$$

$$\alpha = 0.05 \text{ (two tailed)}, \beta = 0.2$$

$$n/\text{group} = \frac{[1.96\sqrt{2(0.48)(0.52)} + 0.84\sqrt{(0.29)(0.71) + (0.67)(0.33)}]^2}{(0.29 - 0.67)^2}$$

$$= 26$$

If drop out rate = 10%,  $n/\text{group} = n/1-r = 26/0.9 = 28.9$

The required sample size = 29 cases/group

### 3.9 Allocation technique

The subjects will be randomly assigned with equal probability to receive haloperidol (5-20 mg/day) or olanzapine (5-20 mg/day) by using simple randomization generated by SPSS software.

### 3.10 Interventions

After a 2-7 day screening and washout period, patients will be randomly assigned to study drug in a 1:1 (haloperidol:olanzapine) ratio. All patients begin therapy with 5-10 mg/day of study drug; after each 7-day period, the study drug could be adjusted in 5-mg increments or decrements within the allowed dose range of 5-20 mg/day during 4-week study period.

### 3.11 Co-intervention

Limited use of benzodiazepine will be also allowed as concomitant medication for controlling severe agitation and violent behavior.

When the patients compliant about EPS during the study, trihexyphenidyl, up to 4 mg/day, can be prescribed in a short period ( $\leq 2$  days) to treat emergent extrapyramidal symptoms, defined as a total score  $>3$  on the Simpson-Angus scale and/or a total score

$\geq 2$  on global Barnes Akathisia Scale. Prophylactic use of trihexyphenidyl will be discouraged.

### 3.12 Compliance

For evaluating the compliance, patients will be given medication bottles with sufficient number of study drugs to complete their therapy at each 1-week visit. They will be instructed to take the medication every day according to the prescription and to return the bottles and remaining drugs at each phase of study for drug counting.

If patients are hospitalized at psychiatric ward, ward nurses will be given medication bottles with sufficient number of haloperidol and olanzapine to complete the course of study. The nurses are instructed to return the bottles and remaining drugs after completing the course for drug counting. If patients are discharged before the end of study, they will be given the same study medication to complete the trial. At each visit, nurses who are blinded for this study will do tablet counts for assessment of compliance.

### 3.13 Contamination

Patients and their relatives will be instructed that some drugs, which may affect therapeutic efficacy and side effects, are not allowed to use during the remaining period. Patients and their relatives will be also asked about contamination at each visit.

## CHAPTER 4

### DATA MANAGEMENT

#### 4.1 Observation & Measurements

##### 4.1.1 Variables

4.1.1.1 Independent variables = interventions that are given

4.1.1.2 Dependent variables = symptom severity, extrapyramidal symptoms, adverse events

##### 4.1.2 Instruments (see Appendix 2)

4.1.2.1 Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) and Clinical Global Impression were used for measuring symptom severity

4.1.2.2 Simpson-Angus scale (SAS) and Barnes Akathisia Scale scores (BAS) were used for measuring extrapyramidal symptoms (EPS)

4.1.2.3 Adverse events were measured by spontaneously reported events assessed at each visit.

##### 4.1.3 Outcome measurements

4.1.3.1 The primary outcome: Efficacy assessments

Efficacy measure is the magnitude of improvement in BPRS score.

- response rate (treatment response was defined as a 40% or greater improvement from baseline in BPRS total score).
- mean BPRS score and CGI score at endpoint

#### 4.1.3.2 The secondary outcome: Safety assessments

Safety measures are recorded by SAS and BAS. Adverse events are recorded throughout the study.

- mean change from baseline to endpoint in SAS and BAS.
- percentage of patients who experienced treatment-emergent parkinsonism (a total score of  $>3$  on SAS at any postbaseline visit).
- percentage of patients who experienced treatment emergent akathisia (a total score of  $\geq 2$  on BAS at any postbaseline visit).
- percentage of patients who experienced adverse events.

## 4.2 Data collection

Demographic data, a review of medical and psychiatric history, and physical and laboratory examinations will be recorded in the screening period.

Researcher will record baseline and weekly scores of BPRS in weekly record form. Simpson-Angus scale and Barnes Akathisia Scale scores will be recorded in the same way whereas adverse event experiences are assessed at each visit by spontaneously reported events.

## 4.3 Data analysis

Baseline demographic data and background data will be analyzed by using descriptive statistics. Continuous data will be reported in mean and standard deviation whereas categorical data will be reported in proportion and percentages. Median and range will be used instead of mean and standard deviation when data is not normally distributed.

Initial calculations indicated that 29 patients per treatment group are required to guarantee power of 0.8 in detecting a difference ( $\alpha=0.05$ , two-tailed) when comparing therapies with underlying response rates of 40%. All analyses will be done on per-protocol basis. Patients are included in the analysis of change if they had both a baseline and a postbaseline observation. Endpoint is the last observation of efficacy and safety measures recorded during the study period. If participants discontinued treatment before the end of week 4, for example, endpoint is the efficacy and safety score recorded at week 3.

The protocol established the primary efficacy analysis as the response rate and mean change from baseline to endpoint last observation carried forward in the BPRS total scores. For all continuous efficacy and safety measures, an unpaired t test (two-tailed) is used to assess differences in treatment effect between olanzapine and haloperidol treatment groups. In additions, patients are dichotomized as responders or nonresponders. Responders are defined as 40% or greater improvement in BPRS total scores form baseline. Chi-square test (two-tailed) is used to analyze treatment effects for categorical efficacy and safety measures. Fisher's exact test will be used instead of chi-square test when the expected value in a cell is less than 5. Table 3 shows statistical analyses of each outcome.

**Table 2.** Statistical analyses for outcome measurements

Outcomes	Statistical	Data presentation
1. continuous outcomes		
1.1 mean BPRS score and CGI score at endpoint	unpaired t test <sup>a</sup>	Mean <sup>b</sup> , SD <sup>b</sup> , p-value, 95%CI
1.2 mean change from baseline to endpoint in Simpson-Angus scale	unpaired t test <sup>a</sup>	Mean <sup>b</sup> , SD <sup>b</sup> , p-value, 95%CI
1.3 mean change from baseline to endpoint in Barnes Akathisia Scale scores	unpaired t test <sup>a</sup>	Mean <sup>b</sup> , SD <sup>b</sup> , p-value, 95%CI
2. categorical outcomes		
2.1 response rate ( $\geq 40\%$ BPRS total improvement from baseline)	Chi-square test*	Proportion, p-value, 95%CI
2.2 percentage of patients who experienced a Simpson-Angus scale total score of $>3$ at any postbaseline visit	Chi-square test*	Proportion, p-value, 95%CI
2.3 percentage of patients who experienced a Barnes Akathisia Scale scores of $\geq 2$ at any postbaseline visit	Chi-square test*	Proportion, p-value, 95%CI
2.4 percentage of patients who experienced adverse events	Chi-square test*	Proportion, p-value, 95%CI

<sup>a</sup> Mann-Whitney U test when data is not normally distributed.

<sup>b</sup> Median and range when data is not normally distributed.

\* Fisher's exact test when the expected value in a cell is less than 5.

#### 4.4 Ethical consideration

Haloperidol is a dopamine receptor antagonist widely used as antipsychotic drug. It was synthesized and used since 1958. Well-controlled studies have demonstrated the efficacy of haloperidol in the treatment of psychotic patients. It is also safe in clinical use.

Olanzapine is a new “atypical” antipsychotic agent that was first used in 1995. This drug is proved that it has a lower incidence of extrapyramidal symptoms than observed with conventional antipsychotic agents and has no severe side effect (17,20-21). There have some evidences olanzapine is more effective than haloperidol in treating patients with schizophrenia and other psychotic disorders (16,17,30).

Signed informed consents are obtained from all patients before participation. Patients are also totally free for discontinuation of trial at any time.

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## CHAPTER 5

### RESULTS

#### 5.1 Participant Characteristics

A total of 58 patients experiencing their episode of amphetamine-induced psychotic disorder and satisfying the eligible criteria were randomly assigned to treatment over a 4-week period with olanzapine (N=29) or haloperidol (N=29). The participants' characteristics are given in Table 3. Most participants were men (93.1%, N=54). The mean age of the group was 22.7 year (SD=4.8). The average duration of amphetamine use was 4.5 years (SD=2.1). The average previous psychotic episode was 2.3 (SD=2.1). All of patients used smoking as the route of amphetamine use. Nearly half of participants had positive results for urine amphetamine (48.2%, N=27 of 56).

The mean baseline Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) and Clinical Global Impression (CGI) severity score were 56.5 (SD=7.2) and 4.9 (SD=0.7), respectively. There were no significant differences in baseline symptom severity for both BPRS ( $p=0.08$ , unpaired t test) and CGI ( $p=0.19$ , unpaired t test). The mean baseline Simpson Angus Scale (SAS) and Barnes Akathisia Scale (BAS) were 0.04 (SD=0.19) and 0.12 (SD=0.33), respectively. There were no significant differences in baseline extrapyramidal symptom score for both SAS ( $p=0.08$ , unpaired t test) and BAS ( $p=0.24$ , unpaired t test).

**TABLE 3.** Characteristics of patients with amphetamine-induced psychotic disorder in a comparison of olanzapine and haloperidol

Characteristic	Olanzapine group (N=29)		Haloperidol group (N=29)	
	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>
Age (years)	24.0	5.9	21.3	2.8
Duration of use (years)	4.4	2.0	4.6	2.3
Previous psychotic episode	1.9	1.9	2.6	2.2
Weight (kgs.)	57.9	5.9	58.0	4.8
Baseline severity score				
1. BPRS total score	54.9	6.3	58.1	7.7
2. CGI severity score	4.8	0.8	5.0	0.5
Baseline EPS score				
	<i>Median</i>	<i>Range</i>	<i>Median</i>	<i>Range</i>
1. SAS	0.0	0.0	0.0	0.0
2. BAS	0.0	0.0-1.0	0.0	0.0-1.0
<hr/>				
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Gender				
Male	26	89.7	28	96.6
Female	3	10.3	1	3.4
Route of use				
1. oral	0	0	0	0
2. smoked	29	100	29	100
3. other	0	0	0	0
Urine amphetamine				
Positive (* 2 missing)	15*	55.6	12	41.4

## 5.2 Participant Disposition

Two participants in haloperidol group discontinued the treatment before the end of first week. The endpoint participants were 29 and 27 in olanzapine and haloperidol groups, respectively. Table 4 showed that nearly one and a half as many olanzapine-treated patients (N=27 of 29, 93.1%) as haloperidol-treated patients (N=19 of 29, 65.5%) completed the 4-week period of the study ( $\chi^2=6.73$ ,  $df=1$ ,  $p=0.01$ ). About one-third (N=10 of 29, 34.5%) of haloperidol-treated patients discontinued treatment because of extrapyramidal side effects, compared to 0% of olanzapine-treated patients ( $\chi^2=12.08$ ,  $df=1$ ,  $p=0.001$ ).

**TABLE 4.** Disposition of amphetamine-induced psychotic patients assigned to olanzapine or haloperidol treatment

Variable	Olanzapine group (N=29)		Haloperidol group (N=29)	
	N	%	N	%
Treatment completed*	27	93.1	19	65.5
Treatment was discontinued				
Adverse event	0	0	10	34.5
Lack of efficacy	0	0	0	0
Patient lost to follow-up	1	3.4	0	0
Noncompliance	1	3.4	0	0

\* Chi-square test,  $p=0.01$

None of patients in both groups discontinued treatment because of lack of efficacy. One olanzapine-treated patient lost to follow up and one olanzapine-treated patient was discontinued because of noncompliance.

### 5.3 Medication Doses

The modal dose for an individual patient was defined as the most frequently administered daily dose of study drug. The mean modal dose during the trial were 7.6 mg/day (SD=2.7) of olanzapine and 8.0 mg/day (SD=2.3) of haloperidol. As shown in table 5, the endpoint mean dose were 7.5 mg/day (SD=2.6) of olanzapine and 7.8 mg/day (SD=2.2) of haloperidol; endpoint median doses were 6.3 mg/day and 7.5 mg/day, respectively.

**TABLE 5.** Medication doses of study patients treated with olanzapine or haloperidol

Variable	Olanzapine group (N=29)		Haloperidol group (N=29)	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
The mean ( $\pm$ SD) of modal daily doses	7.5 ( $\pm$ 2.6)		7.8 ( $\pm$ 2.2)	
The modal daily dose less than 7.5 (%)	19	65.5	13	44.8
The modal daily dose 7.5 to 10 (%)	6	20.7	12	41.4
The modal daily dose greater than 10 (%)	4	13.8	4	13.8

## 5.4 Efficacy

Significant improvements from baseline to endpoint in Brief Psychiatric Rating Scale were seen in both treatment groups ( $p < 0.001$ , paired t test) (table 6). Comparison of the mean BPRS scores from baseline to endpoint between olanzapine and haloperidol were not significant ( $p = 0.07$ , unpaired t test).

**TABLE 6.** Weekly and endpoint Brief Psychiatric Rating Scale of study participants treated with olanzapine or haloperidol

BPRS	Olanzapine group			Haloperidol group			<i>p</i>
	<i>N</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>N</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	
Week 1	29	32.1	6.6	27	34.2	4.8	
Week 2	29	24.5	4.9	27	30.9	7.5	
Week 3	28	21.1	4.0	21	24.9	6.1	
Week 4	27	21.9	7.9	19	22.8	6.4	
Endpoint*	29	21.7	7.7	27	25.3	6.7	0.07 <sup>‡</sup>

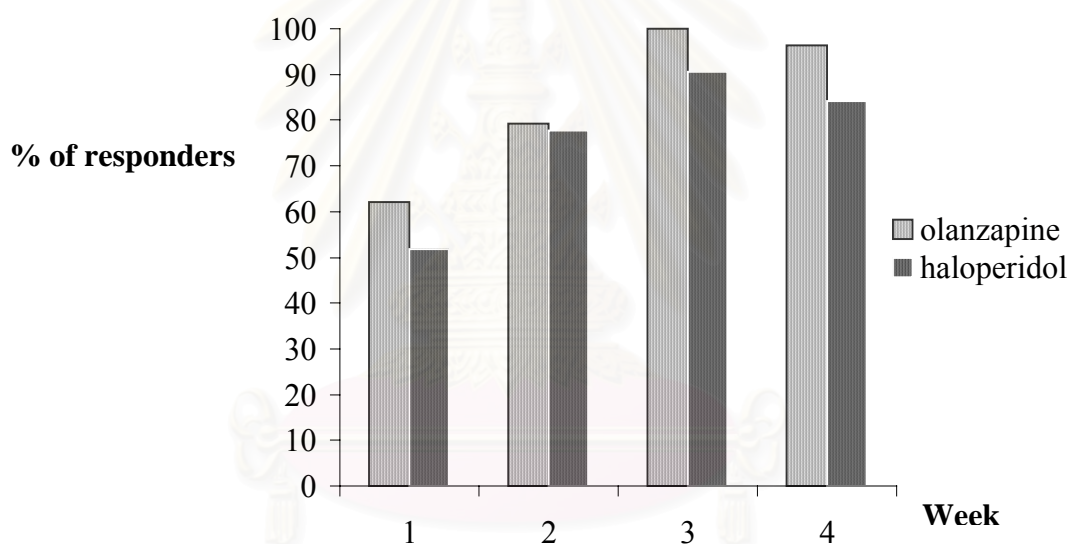
\*All changes from baseline to endpoint in both groups were significant ( $p < 0.001$ , paired t tests).

<sup>‡</sup> unpaired t test,  $t = 1.8$ ,  $df = 54$ ,  $95\%CI = [-0.31] - [7.46]$

Clinical response, defined as 40% or greater Brief Psychiatric Rating Scale total improvement from baseline, was seen in both treatment groups since first week. Nightly three percent of the olanzapine patients ( $N = 27$  of 29) and 79.3% of the haloperidol

patients (N=23 of 27) were clinically improved at endpoint. These differences were not statistically significant (Fisher's exact  $p=0.25$ ). The percentages of patients who were clinically improved at different time are shown in figure 1.

**FIGURE 1.** Percentages (%) of weekly responders (defined as participants who had  $\geq 40\%$  BPRS total improvement from baseline) of amphetamine-induced psychotic patients treated with olanzapine or haloperidol



Olanzapine (%)	62	79	100	96
Haloperidol (%)	52	78	90	84

Participants in both treatment groups showed significantly improvements on the CGI severity scale at endpoint ( $p<0.001$ , paired t test). At endpoint, the CGI severity scores were 1.5 and 1.9 in the olanzapine and haloperidol group, respectively. No significant differences between treatments in scores on the CGI scales were found at endpoint ( $p=0.37$ , unpaired t test)(table 7).

**TABLE 7.** Clinical Global Impression Severity Scale at endpoint for study participants treated with olanzapine or haloperidol

CGI score	Olanzapine group		Haloperidol group		p
	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	
Endpoint*	1.5	1.1	1.9	1.0	0.37 <sup>‡</sup>

\*All changes from baseline in both groups were significant ( $p < 0.001$ , paired t tests).

<sup>‡</sup> unpaired t test

## 5.5 Extrapyramidal Symptoms

Extrapyramidal symptom ratings, including the Simson-Angus scale and Barnes Akathisia Scale, were analyzed to estimate the prevalence of extrapyramidal symptoms by baseline-to-endpoint change and newly emergent categorical changes. The Simpson-Angus total score change from baseline to endpoint reflected an unchanged in extrapyramidal symptoms among the olanzapine-treated patients (median=0.0). In contrast, a worsening occurred among the haloperidol-treated patients at endpoint (median=0.2, range=0.0-3.1). The differences of change in SAS significantly favored olanzapine ( $p < 0.01$ , Mann-Whitney U test) (table 8).

**TABLE 8.** Simpson-Angus Scale and Barne Akathesia Scale change from baseline to endpoint of study participants treated with olanzapine or haloperidol

Variable	Olanzapine group <sup>a</sup>		Haloperidol group <sup>b</sup>		p
	<i>Median</i>	<i>Range</i>	<i>Median</i>	<i>Range</i>	
Simpson-Angus Scale					
Change at endpoint	0.0	0.0	0.2	0.0-3.1	<0.01 <sup>c</sup>
Barne Akathesia Scale					
Change at endpoint	0.0	-1.0-0.0	0.0	-1.0-3.0	0.02 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> N=29 at baseline, and 29 at endpoint

<sup>b</sup> N=29 at baseline, and 27 at endpoint

<sup>c</sup> Mann-Whitney U test

<sup>d</sup> Mann-Whitney U test

A similar pattern emerged on the Barnes Akathisia Scale. Change to endpoint on the Barnes global scores showed that olanzapine-treated patients' scores were closely to baseline (median=0.0, range=-1.0-0.0), whereas haloperidol-treated patients' scores worsened from baseline (median=0.0, range=-1.0-3.0). This treatment difference was statistically significant (p=0.02, Mann-Whitney U test).

The percentage of patients with treatment-emergent parkinsonism (a total score higher than 3 on the Simpson-Angus scale at any postbaseline visit, given a total score of 3 or less at all baseline visits) was statistically different between olanzapine treatment group and haloperidol treatment group (olanzapine: N=0, 0%, haloperidol: N=5 of 27,



18.5%) (Fisher's exact  $p=0.02$ ) (table 9). Similarly, the difference in percentages of patients who experienced treatment-emergent akathisia (Barns global score of 2 or more at any postbaseline visit, given a global score of less than 2 at all baseline visits) was statistically significant (Fisher's exact  $p=0.02$ ).

**TABLE 9.** Treatment-emergent extrapyramidal adverse events

Events	Olanzapine group (N=29)		Haloperidol group (N=27)		p
	N	%	N	%	
Treatment-emergent parkinsonism	0	0	5	18.5	0.02*
Treatment-emergent akathisia	0	0	5	18.5	0.02*

\*Fisher's exact test

## 5.6 Adverse events

Table 10 showed adverse events reported by the study participants. There were no significant differences between the two groups for these 8 events, except for extrapyramidal syndrome, which was reported only by haloperidol-treated patients.

**TABLE 10.** Adverse events among amphetamine-induced psychotic patients treated with olanzapine or haloperidol

Events	Olanzapine group (N=29)		Haloperidol group (N=29)		p
	N	%	N	%	
Somnolence	4	15.4	2	7.4	0.67 <sup>a</sup>
Headache	2	7.7	0	0.0	0.49 <sup>a</sup>
Insomnia	0	0.0	1	3.7	1.0 <sup>a</sup>
Skin rash	1	3.8	0	0.0	1.0 <sup>a</sup>
Hypersalivation	0	0.0	1	3.7	1.0 <sup>a</sup>
Hypertonia	0	0.0	1	3.7	1.0 <sup>a</sup>
Dyskinesia	0	0.0	1	3.7	1.0 <sup>a</sup>
Extrapyramidal syndrome	0	0.0	15	55.6	<0.001 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Fisher's exact test

<sup>b</sup> Chi-Square test

### 5.7 Concomitant trihexyphenidyl use

None of olanzapine-treated patients taking at least one dose of trihexyphenidyl compared to 48% of their haloperidol counterparts. A meaningful difference in rates was evident with the latter (Table 11).

**TABLE 11.** Use of Trihexyphenidyl by Amphetamine-induced psychotic patients treated with olanzapine or haloperidol

Variable	Olanzapine group (N=29)		Haloperidol group <sup>a</sup> (N=28)		p
	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	
Trihexyphenidyl used at least once	0	0	13	48.1	<0.001 <sup>b</sup>
Dose of trihexyphenidyl (mg/day)	<i>Median</i> 0	<i>Range</i> 0	<i>Median</i> 0	<i>Range</i> 0-24	<0.01 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> One was discontinued because of severe acute dystonia.

<sup>b</sup> Chi-Square test=7.4, df=1

<sup>c</sup> Mann-Withney U test

## 5.8 Weight gain

Gain in weight was seen in both groups. Weight at week 4 was 63.6 kilograms (SD=4.6) in olanzapine-treated group and 60.7 kilograms (SD=4.8) in haloperidol-treated group. It was significantly greater in participants treated with olanzapine than in those treated with haloperidol (unpaired t test=-2.0, df=44, p=0.048, 95%CI=[-5.7]-[-0.02]).

## **CHAPTER 6**

### **DISCUSSION, CONCLUSION, RECOMMENDATION AND LIMITATION**

#### **6.1 Discussion**

As stated earlier, short-term use of conventional antipsychotics, for example, haloperidol is the treatment of choice for amphetamine-induced psychotic disorder. However, the selection of antipsychotic agent to treat people with amphetamine-induced psychotic disorder must weigh individual patient factors and numerous drug factors, including efficacy, safety, tolerability, and cost.

##### **Efficacy**

In this 4-week trial of olanzapine and haloperidol in clinically relevant doses, both antipsychotic drugs are effective in treating patients with amphetamine-induced psychotic disorder. Significant reduction in severity of symptoms, as measured by scores on Brief Psychiatric Rating Scale, was seen in both groups at first week after initiation of treatment, and further improvements were noted throughout the 4-week trial. In comparisons of Brief Psychiatric Rating Scale and Clinical Global Impression, olanzapine and haloperidol were equally efficacious. Furthermore, clinical course of

amphetamine-induced psychotic disorder in this study revealed that most of the patients (olanzapine group=96%, haloperidol group=84%) recovered within one month. These findings were closely to the results studied in Japan (8).

In the flexible-dose study design, doses of olanzapine and haloperidol were adjusted according to the patients' severity. Because this study is the first clinical trial comparing the efficacy of olanzapine and haloperidol in patients with amphetamine-induced psychotic disorder, the mean doses of olanzapine (7.5 mg/day) and haloperidol (7.8 mg/day) probably are the optimal standard doses used for amphetamine-induced psychotic disorder.

The results of this study revealed that olanzapine, an atypical antipsychotic agent that show a superior and broader spectrum of efficacy in the treatment of schizophrenia than haloperidol (16-17) was better than haloperidol in most measuring time although the differences were not statistically significant. These may due to factors as followed:

1. Sample size in this study was calculated by using the figures from the study of first episode psychosis that are not accurate for the study of amphetamine-induced psychotic disorder. Sample size required detecting the difference of efficacy from the result of this study (olanzapine group=93%, haloperidol group=79%) are 95 cases/group.
2. Amphetamine induced psychotic disorder is a toxic reaction from amphetamine whereas other functional psychotic disorders for example,

schizophrenia have heterogeneous factors. The different neuropathophysiology between amphetamine-induced psychotic disorder and other functional psychotic disorder, lead to different response to antipsychotic drugs.

### **Safety**

In this study a significant advantage of olanzapine was evident in the incidence of premature study discontinuations due to an adverse event; none of olanzapine-treated patients and 35% of their haloperidol counterparts. This difference corresponds to a superior 4-week completion rate for olanzapine treatment (93%) versus haloperidol treatment (66%). The adverse event of haloperidol that caused premature study discontinuation was extrapyramidal symptoms. Olanzapine-treated patients manifested baseline-to-endpoint unchanged in extrapyramidal symptoms, whereas haloperidol-treated patients worsened despite significantly greater anticholinergic use. This robust olanzapine-haloperidol difference in extrapyramidal symptoms was reflected by spontaneous adverse event reporting.

Participants treated with olanzapine had greater weight gain than those treated with haloperidol. Substantial health risks are associated with weight gain, a factor deserving careful consideration in long-term therapy. However, treatment of amphetamine-induced psychotic disorder is usually a short-term therapy that leads to transient weight gain in patients receiving olanzapine.

## 6.2 Conclusion

Both olanzapine and haloperidol were efficacious in the treatment of patients with amphetamine-induced psychotic disorder. Olanzapine showed superior in treatment safety, frequency and severity of extrapyramidal symptoms, when compared to conventional neuroleptic haloperidol. Olanzapine treatment was associated with greater weight gain than haloperidol treatment.

## 6.3 Recommendation

1. The dopamine receptor antagonist drugs, for example, haloperidol are the treatment of choice for amphetamine-induced psychotic disorder. Serotonin-Dopamine antagonists, for example, olanzapine, should be prescribed in cases of intolerated or severe extrapyramidal symptoms due to conventional antipsychotics and in treatment-resistant cases because they have higher cost than conventional antipsychotics.
2. Although clinically amphetamine-induced psychotic disorder is similar to paranoid schizophrenia, the treatment duration is quite different. Unlike the long-term pharmacological treatment of schizophrenia, the biological treatment of amphetamine-induced psychotic disorder is a short-term therapy (mostly with one month).
3. Dosage of dopamine receptor antagonist in amphetamine-induced psychotic disorder is usually lower than that of schizophrenia. The administration should be titrated according to the symptom severity.

## 6.4 Limitation

The study will be conducted on amphetamine-induced psychotic patients who are diagnosed at psychiatric out patient unit of Phramongkutklao General Hospital. The severity of disease in these studied groups may be greater than the severity of some patients who do not go to hospital for treatment. Difference in severity may effect treatment outcome. Diagnosis of amphetamine-induced psychotic disorder is based on DSM-IV criteria that sometime is difficult to differentiate form other psychotic disorders (schizophreniform disorder, schizophrenia).



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



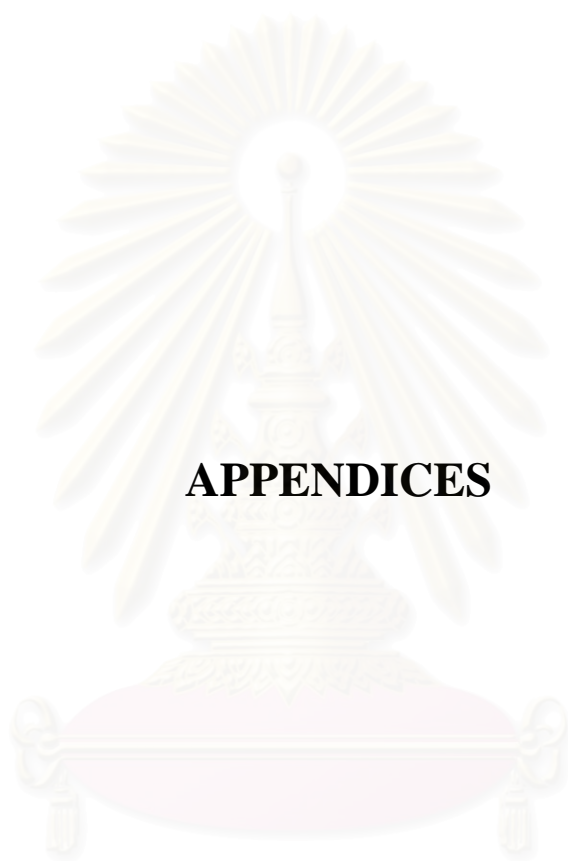
## REFERENCES

1. Anthony JC, Warner LA, Kessler RC: Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: Basic findings from the National Comorbidity Survey. Exp Clin Psychopharmacol 1994;2:244.
2. Cunningham JK, Thielemier MA: Trends and regional variations in amphetamine-related emergency admissions: California. Irvine, CA, Public Statistics Institute, 1984–1994.
3. Anglin MD, Kalechstein AD, Maglione MA, et al: Epidemiology and treatment of methamphetamine abuse in California: a regional report. Prepared for the Center for Substance Abuse Treatment and the Robert Wood Johnson Substance Abuse Policy Research Program, 1997.
4. Jeanne Obert, Richard A. Rawson, Walter Ling: Exporting methamphetamine treatment to Thailand: A large scale technology transfer project. October 22, 2001.
5. Patrick Zickler: Thailand Conference Focuses on Methamphetamine Research. NIDA Notes 2001;16(1).
6. Young D, Scoville WB: Paranoid psychosis in narcolepsy and the possible danger of benzedrine treatment. Med Clin North Am 1938;22:637-646.
7. Kaplan H, Sadock B: Amphetamine-induced psychotic disorder. In Kaplan and Sadock's Synopsis of psychiatry, ed 8. Baltimore: Williams and Wilkins. 1998.

8. Sato M, Numachi Y, Hamamura T: Relapse of paranoid psychotic state in methamphetamine model of schizophrenia. Schizophr Bull 1992;18(1):115-22.
9. Chantarasak V: Patients with Amphetamine Psychosis Admitted at Somdet Chaopraya Hospital. J Psychiatr Assoc Thailand 2000; 45(1):17-31.
10. Weiden PJ, Shaw E, Mann JJ: Cause of neuroleptic noncompliance. Psychiatric Annual 1986;16(10):571-575.
11. Weiden P, Dixon L, Frances A, et al: Neuroleptic noncompliance in schizophrenia. In: Tamminga C, Schulz SC, eds. Advance in Neuropsychiatry and Psychopharmacology, vol 1, Schizophrenia Research. New York, NY: Raven Press; 1991:285-296.
12. Casey DE: Motor and mental aspects of extrapyramidal syndromes. Int Clin Psychopharmacol 1995;10(suppl 3):105-114.
13. Annable L, Chouinard G, Ross-Chouinard A, et al: The relationship between neuroleptic-induced parkinsonism and tardive dyskinesia. Biol Psychiatry 1991;29(suppl 11):210-226.
14. Barnes TRE, Braude WM: Akathisia variants and tardive dyskinesia. Arch Gen Psychiatry 1985;42:874-878.
15. Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, et al: Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. Neuropsychopharmacology 1996; 14(2):87-96.

16. Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tran PV, et al: Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. Am J Psychiatry 1997;154:457-465.
17. Sanger TM, Lieberman JA, Tohen M, et al: Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis. Am J Psychiatry 1999;156:457-465.
18. Ayd FJ: A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. JAMA 1961; 175:102-108.
19. Ban TA. Psychopharmacology of thiothixine. New York, NY; Raven Press; 1978:165-208.
20. Beasley CM Jr, Tollefson GD, Tran P, et al: Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. Neuropsychopharmacology 1996;14(2):111-123.
21. Beasley CM Jr, Sanger T, Satterlee W, et al: Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial. Psychopharmacology (Berl) 1996;124:159-167.
22. Connell PH: Amphetamine psychosis, Maudsley monographs, London: Oxford University Press. 1958;5.
23. Bell DA: The experimental reproduction of amphetamine psychosis. Arch Gen Psychiatry 1973;29:35-40.

24. Jaber M, Jones S, Grios B, et al: The dopamine transporter: a crucial component regulating dopamine transmission. Mov Disord 1997;12:629-633.
25. Kuczenski R, Segal DS, Cho AK, et al: Hippocampus norepinephrine, caudate dopamine and serotonin, and behavioral responses to the stereoisomers of amphetamine and methamphetamine. Neuroscience 1995;15:1308-1317.
26. Fischman MW, Haney M: Neurobiology of stimulants. In Textbook of substance abuse treatment, ed 2. Washinton, DC: American Psychiatric Press 1999.
27. Angrist BM, Gershon S: Amphetamine abuse in New York City - 1966 to 1968. Sem Psychiatry 1969; 1:195-207.
28. Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, et al: Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. Neuropsychopharmacology 1996;14:87-96.
29. Corbett R, Camacho F, Woods AT, et al: Antipsychotic agents antagonize non-competitive N-methyl-D-aspartate antagonist-induced behaviors. Psychopharmacology (Berl) 1995;120:67-74.
30. Gomez JC, Crawford MK: Superior efficacy of olanzapine over haloperidol: Analysis of patients with schizophrenia form a multicenter international trial. J Clin Psychiatry 2001;62(suppl 2):6-11.
31. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed 4. American Psychiatric Association, Washinton, 1994.



## APPENDICES

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**APPENDIX 1:**

**DSM-IV DIAGNOSTIC CRITERIA FOR**

**SUBSTANCE-INDUCED PSYCHOTIC DISORDER**

---

- A. Prominent hallucinations or delusion. **Note:** Do not include hallucination if the person has insight that they are substance induced.
- B. There are evidence from the history, physical examination, or laboratory findings of either (1) or (2):
- (1) the symptoms in criteria A developed during, or within a month of, substance intoxication or withdrawal
  - (2) medication use is etiologically related to the disturbance
- C. The disturbance is not better accounted for by a psychotic disorder that is not substance induced. Evidence that the symptoms precede the onset of the use (or medication use); the symptoms persist for a substantial period of time (eg, about a month) after the cessation of acute withdrawal or severe intoxication, or are substantially in excess of the substance used or the duration of use; or there is other evidence that suggests the existence of an independent non-substance-induced psychotic disorder (eg, a history of recurrent non-substance-related episodes).
- D. The disturbance does not occur exclusively during the course of delirium.

**Note:** This diagnosis should be made instead of a diagnosis of substance

intoxication or substance withdrawal only when the intoxication or withdrawal syndrome and when the symptoms are sufficiently severe to warrant independent clinical attention.

*Code:* [Specific substance]-induced psychotic disorder (Alcohol, with delusion; alcohol, with hallucination; amphetamine [or amphetamine-like substance] with hallucination; cannabis, with delusions; cannabis, with hallucinations; cocaine, with delusion; cocaine, with hallucination; hallucinogen, with delusion; hallucinogen, with hallucination; opioid, with delusion; opioid, with hallucination; phencyclidine [for phencyclidine-like substance], with delusion; phencyclidine [for phencyclidine-like substance], with hallucination; sedative, hypnotic or anxiolytic, with delusion; with sedative, hypnotic or anxiolytic, with hallucination; other [or unknown] substance, with delusions; other [or unknown] substance, with hallucinations.

*Specify if:*

**With onset during intoxication:** if criteria are met for intoxication with the substance and the symptoms develop during the intoxication syndrome

**With onset during withdrawal:** if criteria are met for withdrawal from the substance and the symptoms develop during, or shortly after, a withdrawal syndrome

---

## APPENDIX 2: INSTRUMENTS

### 1. Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)

The BPRS, extracted from the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), consists of 18 items (PANSS items 2 to 9 and 15 to 24). Each item is rated on a scale from 1 (symptom not present) to 7 (symptom extremely severe).

PANSS ITEMS:								BPRS
1. Delusion	1	2	3	4	5	6	7	-
2. Conceptual disorganization	1	2	3	4	5	6	7	
3. Hallucinatory behavior	1	2	3	4	5	6	7	
4. Excitement	1	2	3	4	5	6	7	
5. Grandiosity	1	2	3	4	5	6	7	
6. Suspiciousness	1	2	3	4	5	6	7	
7. Hostility	1	2	3	4	5	6	7	
8. Blunted affect	1	2	3	4	5	6	7	
9. Emotional withdrawal	1	2	3	4	5	6	7	
10. Poor rapport	1	2	3	4	5	6	7	-
11. Passive/apathetic social withdrawal	1	2	3	4	5	6	7	-
12. Difficulty in abstract thinking	1	2	3	4	5	6	7	-
13. Lack of spontaneity and flow of conversation	1	2	3	4	5	6	7	-
14. Stereotyped thinking	1	2	3	4	5	6	7	-
15. Somatic concern	1	2	3	4	5	6	7	
16. Anxiety	1	2	3	4	5	6	7	
17. Guilt feeling	1	2	3	4	5	6	7	
18. Tension	1	2	3	4	5	6	7	



19. Mannerism and posturing	1	2	3	4	5	6	7	
20. Depression	1	2	3	4	5	6	7	
21. Motor retardation	1	2	3	4	5	6	7	
22. Uncooperativeness	1	2	3	4	5	6	7	
23. Unusual thought content	1	2	3	4	5	6	7	
24. Disorientation	1	2	3	4	5	6	7	
25. Poor attention	1	2	3	4	5	6	7	-
26. Lack of judgement and insight	1	2	3	4	5	6	7	-
27. Disturbance of volition	1	2	3	4	5	6	7	-
28. Poor impulse control	1	2	3	4	5	6	7	-
29. Preoccupation	1	2	3	4	5	6	7	-
30. Active social avoidance	1	2	3	4	5	6	7	-

## 2. Simpson-Angus Scale

Each item is rated on a 5-point scale, with 0 meaning the complete absence of the condition, and 4 meaning the presence of the condition in extreme form. Each point on the scale is defined and is shown below. The score of the scale is obtained by adding the items and dividing by 10.

1. Gait  0  1  2  3  4
2. Arm dropping  0  1  2  3  4
3. Shoulder shaking  0  1  2  3  4
4. Elbow rigidity  0  1  2  3  4
5. Fixation of position or wrist rigidity  0  1  2  3  4
6. Leg pendulousness  0  1  2  3  4
7. Head dropping  0  1  2  3  4
8. Glabella tap  0  1  2  3  4
9. Tremor  0  1  2  3  4
10. Salivation  0  1  2  3  4

### 3. Barnes Akathisia Rating Scale

Patients should be observed while they are seated, and then standing while engaged in neutral conversation (for a minimum of 2 minutes in each position). Symptoms observed in other positions, for example, while engaged in activity on the ward, may also be rated. Subsequently, the subjective phenomena should be elicited by directed question.

1. Objective

0       1       2       3       4

2. Subjective awareness of restlessness

0       1       2       3

3. Subjective distress related to restlessness

0       1       2       3

4. Global clinical assessment of akathisia

0       1       2       3       4       5

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**APPENDIX 3:**  
**CASE REPORT FORM**

Attending physician \_\_\_\_\_

Initial

HN

## Case Report Form

### A Comparison of Olanzapine with Haloperidol in Amphetamine-Induced Psychotic Disorder : A Double Blind Randomized Controlled Trial

การศึกษาเปรียบเทียบยาโอลานซาพีนกับยาฮาโลเพอริดอล  
ในผู้ป่วยที่มีอาการทางจิตจากแอมเฟตามีน

**Section I: Screening**

**Section II: Baseline assessment**

**Section III: Follow up visit**

**Section IV: Concomitant medications**

**Section V: Adverse events**

**Section VI: End of study**

**Section VII: Nurse record**

**Department of Psychiatry  
Phramongkutklo Hospital  
Bangkok, Thailand**



## ใบลงนาม

เพื่อที่จะเข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยนี้ ท่านหรือผู้แทนโดยชอบด้วยกฎหมายต้องลงนามในเอกสารนี้ ด้วยการลงนามดังกล่าว ท่านยืนยันว่า

- ท่านได้อ่านข้อมูลทั้งหมดในรายละเอียดและคำยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย และท่านมีเวลาเพียงพอที่จะคิด
- คำถามทุกข้อของท่านได้รับคำตอบที่ท่านพอใจ
- ท่านสมัครใจตกลงเข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัย และปฏิบัติตามขั้นตอนในการศึกษา และให้ข้อมูลที่จำเป็นแก่แพทย์ พยาบาล หรือเจ้าหน้าที่ เมื่อได้รับการร้องขอ
- ท่านมีอิสระที่จะยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ที่ท่านต้องการ
- ท่านได้รับสำเนาของรายละเอียดและคำยินยอมเข้าร่วมโครงการ

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นแล้ว และมีความเข้าใจดีทุกประการ และได้ลงนามในใบยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

ลงนาม.....ผู้ยินยอม	ลงนาม.....ผู้ทำวิจัย
(.....)	(.....)
วันที่.....	วันที่.....
ลงนาม.....พยาน	ลงนาม.....พยาน
(.....)	(.....)
วันที่.....	วันที่.....

ในกรณีที่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยยังไม่บรรลุนิติภาวะ จะต้องได้รับการยินยอมจากผู้ปกครอง หรือผู้อุปการะโดยชอบด้วยกฎหมาย

ลงนาม.....ผู้ปกครอง/ผู้อุปการะโดยชอบด้วยกฎหมาย	
(.....)	วันที่.....
ลงนาม.....ผู้ทำวิจัย	ลงนาม.....พยาน
(.....)	(.....)
วันที่.....	วันที่.....

ในกรณีที่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยไม่สามารถตัดสินใจได้(โรคจิต, หมดสติ) ให้ผู้แทนโดยชอบด้วยกฎหมาย หรือผู้ปกครอง หรือญาติที่ใกล้ชิดที่สุดเป็นผู้ลงนาม

ลงนาม.....ผู้แทนผู้ปกครอง/ญาติ	
(.....)	วันที่.....
ลงนาม.....ผู้ทำวิจัย	ลงนาม.....พยาน
(.....)	(.....)
วันที่.....	วันที่.....

## Section II: Baseline assessment

### 1. Patient and visit identification

Visit date ...../...../.....  
DD      MMM      YYYY

### 2. Demographics

Date of birth ...../...../.....  
DD      MMM      YYYY

Sex       Male       Female

If date of birth is unavailable,  
enter age in whole years.

### 3. Medical history

No significant historical diagnosis

List each clinical significant historical diagnosis that is NO LONGER PRESENT (NO LONGER CLINICALLY ACTIVE). If exact date is unknown, enter month and year. A year MUST be entered.

Historical diagnosis	Duration of illness OR Time recovered (years)
1.	
2.	

### 4. Psychiatric history

Duration of amphetamine use .....Years.....Months.....Days

Route of use before the onset of psychosis

oral       smoked       intravenous  
 Combined (specified).....  other  
(specified).....

Number of previous episodes

0     1     2     3     other (specified) .....

Number of previous hospitalization

0     1     2     3     other (specified) .....

Previous psychotropic drug therapy

No previous psychotropic drug therapy

Previous medications used for treatment of psychiatric disorders that were used prior to visit 1

Generic name or Trade name	Start date	Stop date
1.		
2.		
3.		

### 5. Physical examination

Was a physical examination performed?       Yes       No

Weight and Height      Weight .....kg.      Height.....cm.

Blood pressure (sitting position)      Blood pressure (mmHg).....

### 6. Laboratory findings

Urine amphetamine       Positive       Negative       Information not obtained

Urine amphetamine level (ng/ml).....

Urine pregnancy test       Positive       Negative       Information not obtained

## 7. The Positive And Negative Syndrome Scale and Brief Psychiatric Rating Scale

PANSS ITEMS:								BPRS
1. Delusion	1	2	3	4	5	6	7	-
2. Conceptual disorganization	1	2	3	4	5	6	7	
3. Hallucinatory behavior	1	2	3	4	5	6	7	
4. Excitement	1	2	3	4	5	6	7	
5. Grandiosity	1	2	3	4	5	6	7	
6. Suspiciousness	1	2	3	4	5	6	7	
7. Hostility	1	2	3	4	5	6	7	
8. Blunted affect	1	2	3	4	5	6	7	
9. Emotional withdrawal	1	2	3	4	5	6	7	
10. Poor rapport	1	2	3	4	5	6	7	-
11. Passive/apathetic social withdrawal	1	2	3	4	5	6	7	-
12. Difficulty in abstract thinking	1	2	3	4	5	6	7	-
13. Lack of spontaneity and flow of conversation	1	2	3	4	5	6	7	-
14. Stereotyped thinking	1	2	3	4	5	6	7	-
15. Somatic concern	1	2	3	4	5	6	7	
16. Anxiety	1	2	3	4	5	6	7	
17. Guilt feeling	1	2	3	4	5	6	7	
18. Tension	1	2	3	4	5	6	7	
19. Mannerism and posturing	1	2	3	4	5	6	7	
20. Depression	1	2	3	4	5	6	7	
21. Motor retardation	1	2	3	4	5	6	7	
22. Uncooperativeness	1	2	3	4	5	6	7	
23. Unusual thought content	1	2	3	4	5	6	7	
24. Disorientation	1	2	3	4	5	6	7	
25. Poor attention	1	2	3	4	5	6	7	-
26. Lack of judgement and insight	1	2	3	4	5	6	7	-
27. Disturbance of volition	1	2	3	4	5	6	7	-
28. Poor impulse control	1	2	3	4	5	6	7	-
29. Preoccupation	1	2	3	4	5	6	7	-
30. Active social avoidance	1	2	3	4	5	6	7	-
<b>BPRS = _____, PANSS +ve = _____, PANSS -ve = _____, PANSS total = _____</b>								

## 8. Simpson-Angus Scale

- |   |                            |                            |                            |                            |                            |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1. Gait                                   | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 2. Arm dropping                           | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 3. Shoulder shaking                       | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 4. Elbow rigidity                         | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 5. Fixation of position or wrist rigidity | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 6. Leg pendulousness                      | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 7. Head dropping                          | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 8. Glabella tap                           | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 9. Tremor                                 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 10. Salivation                            | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |

SAS (total score/10) = \_\_\_\_\_

### 9. Barnes Akathisia Rating Scale

1. Objective
  - 0             1             2             3
2. Subjective awareness of restlessness
  - 0             1             2             3
3. Subjective distress related to restlessness
  - 0             1             2             3
4. Global clinical assessment of akathisia
  - 0             1             2             3             4             5

### 10. Clinical global impression: Severity

- |                            |                                       |                            |                |                            |              |
|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------|----------------------------|--------------|
| <input type="checkbox"/> 1 | Normal, not at all ill                | <input type="checkbox"/> 2 | Borderline ill | <input type="checkbox"/> 3 | Mildly ill   |
| <input type="checkbox"/> 4 | Moderately ill                        | <input type="checkbox"/> 5 | Markedly ill   | <input type="checkbox"/> 6 | Severely ill |
| <input type="checkbox"/> 7 | Among the most extremely ill patients |                            |                |                            |              |

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



### Section III: Follow up visit

**Visit 1** Visit date ...../...../..... Weight .....kg.  
DD MMM YYYY

#### The Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) and Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)

Information not obtained

PANSS ITEMS:								BPRS
1. Delusion	1	2	3	4	5	6	7	-
2. Conceptual disorganization	1	2	3	4	5	6	7	
3. Hallucinatory behavior	1	2	3	4	5	6	7	
4. Excitement	1	2	3	4	5	6	7	
5. Grandiosity	1	2	3	4	5	6	7	
6. Suspiciousness	1	2	3	4	5	6	7	
7. Hostility	1	2	3	4	5	6	7	
8. Blunted affect	1	2	3	4	5	6	7	
9. Emotional withdrawal	1	2	3	4	5	6	7	
10. Poor rapport	1	2	3	4	5	6	7	-
11. Passive/apathetic social withdrawal	1	2	3	4	5	6	7	-
12. Difficulty in abstract thinking	1	2	3	4	5	6	7	-
13. Lack of spontaneity and flow of conversation	1	2	3	4	5	6	7	-
14. Stereotyped thinking	1	2	3	4	5	6	7	-
15. Somatic concern	1	2	3	4	5	6	7	
16. Anxiety	1	2	3	4	5	6	7	
17. Guilt feeling	1	2	3	4	5	6	7	
18. Tension	1	2	3	4	5	6	7	
19. Mannerism and posturing	1	2	3	4	5	6	7	
20. Depression	1	2	3	4	5	6	7	
21. Motor retardation	1	2	3	4	5	6	7	
22. Uncooperativeness	1	2	3	4	5	6	7	
23. Unusual thought content	1	2	3	4	5	6	7	
24. Disorientation	1	2	3	4	5	6	7	
25. Poor attention	1	2	3	4	5	6	7	-
26. Lack of judgement and insight	1	2	3	4	5	6	7	-
27. Disturbance of volition	1	2	3	4	5	6	7	-
28. Poor impulse control	1	2	3	4	5	6	7	-
29. Preoccupation	1	2	3	4	5	6	7	-
30. Active social avoidance	1	2	3	4	5	6	7	-
<b>BPRS = _____, PANSS +ve = _____, PANSS -ve = _____, PANSS total = _____</b>								

### Simpson-Angus Scale

- |   |                            |                            |                            |                            |                            |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1. Gait                                   | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 2. Arm dropping                           | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 3. Shoulder shaking                       | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 4. Elbow rigidity                         | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 5. Fixation of position or wrist rigidity | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 6. Leg pendulousness                      | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 7. Head dropping                          | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 8. Glabella tap                           | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 9. Tremor                                 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 10. Salivation                            | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |

SAS (total score/10) = \_\_\_\_\_

### Barnes Akathisia Rating Scale

- |  |                            |                            |                            |                            |                            |                            |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1. Objective                                   | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |                            |                            |
| 2. Subjective awareness of restlessness        | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |                            |                            |
| 3. Subjective distress related to restlessness | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |                            |                            |
| 4. Global clinical assessment of akathisia     | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

### Clinical global impression: Severity

- |                            |                                       |                            |                |                            |              |
|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------|----------------------------|--------------|
| <input type="checkbox"/> 1 | Normal, not at all ill                | <input type="checkbox"/> 2 | Borderline ill | <input type="checkbox"/> 3 | Mildly ill   |
| <input type="checkbox"/> 4 | Moderately ill                        | <input type="checkbox"/> 5 | Markedly ill   | <input type="checkbox"/> 6 | Severely ill |
| <input type="checkbox"/> 7 | Among the most extremely ill patients |                            |                |                            |              |

### Study drug: Dose prescribed and taken

- Information not obtained

It is not necessary to make DAILY entries unless there is a change (i.e., missed dose).

Start date	Stop date	Dose prescribed (mg/d)	Dose taken (mg/d)

### Comment: Visit 1

- No comments

Comments should address any case report form items that require further explanation.

---



---

### Section III: Follow up visit

**Visit 2**      Visit date ...../...../.....      Weight .....kg.  
DD                      MMM                      YYYY

#### The Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) and Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)

Information not obtained

PANSS ITEMS:								BPRS
1. Delusion	1	2	3	4	5	6	7	-
2. Conceptual disorganization	1	2	3	4	5	6	7	
3. Hallucinatory behavior	1	2	3	4	5	6	7	
4. Excitement	1	2	3	4	5	6	7	
5. Grandiosity	1	2	3	4	5	6	7	
6. Suspiciousness	1	2	3	4	5	6	7	
7. Hostility	1	2	3	4	5	6	7	
8. Blunted affect	1	2	3	4	5	6	7	
9. Emotional withdrawal	1	2	3	4	5	6	7	
10. Poor rapport	1	2	3	4	5	6	7	-
11. Passive/apathetic social withdrawal	1	2	3	4	5	6	7	-
12. Difficulty in abstract thinking	1	2	3	4	5	6	7	-
13. Lack of spontaneity and flow of conversation	1	2	3	4	5	6	7	-
14. Stereotyped thinking	1	2	3	4	5	6	7	-
15. Somatic concern	1	2	3	4	5	6	7	
16. Anxiety	1	2	3	4	5	6	7	
17. Guilt feeling	1	2	3	4	5	6	7	
18. Tension	1	2	3	4	5	6	7	
19. Mannerism and posturing	1	2	3	4	5	6	7	
20. Depression	1	2	3	4	5	6	7	
21. Motor retardation	1	2	3	4	5	6	7	
22. Uncooperativeness	1	2	3	4	5	6	7	
23. Unusual thought content	1	2	3	4	5	6	7	
24. Disorientation	1	2	3	4	5	6	7	
25. Poor attention	1	2	3	4	5	6	7	-
26. Lack of judgement and insight	1	2	3	4	5	6	7	-
27. Disturbance of volition	1	2	3	4	5	6	7	-
28. Poor impulse control	1	2	3	4	5	6	7	-
29. Preoccupation	1	2	3	4	5	6	7	-
30. Active social avoidance	1	2	3	4	5	6	7	-
<b>BPRS = _____, PANSS +ve = _____, PANSS -ve = _____, PANSS total = _____</b>								

### Simpson-Angus Scale

- |   |                            |                            |                            |                            |                            |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1. Gait                                   | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 2. Arm dropping                           | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 3. Shoulder shaking                       | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 4. Elbow rigidity                         | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 5. Fixation of position or wrist rigidity | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 6. Leg pendulousness                      | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 7. Head dropping                          | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 8. Glabella tap                           | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 9. Tremor                                 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 10. Salivation                            | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |

SAS (total score/10) = \_\_\_\_\_

### Barnes Akathisia Rating Scale

- |  |                            |                            |                            |                            |                            |                            |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1. Objective                                   | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |                            |                            |
| 2. Subjective awareness of restlessness        | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |                            |                            |
| 3. Subjective distress related to restlessness | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |                            |                            |
| 4. Global clinical assessment of akathisia     | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

### Clinical global impression: Severity

- |                            |                                       |                            |                |                            |              |
|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------|----------------------------|--------------|
| <input type="checkbox"/> 1 | Normal, not at all ill                | <input type="checkbox"/> 2 | Borderline ill | <input type="checkbox"/> 3 | Mildly ill   |
| <input type="checkbox"/> 4 | Moderately ill                        | <input type="checkbox"/> 5 | Markedly ill   | <input type="checkbox"/> 6 | Severely ill |
| <input type="checkbox"/> 7 | Among the most extremely ill patients |                            |                |                            |              |

### Study drug: Dose prescribed and taken

- Information not obtained

It is not necessary to make DAILY entries unless there is a change (i.e., missed dose).

Start date	Stop date	Dose prescribed (mg/d)	Dose taken (mg/d)

### Comment: Visit 2

- No comments

Comments should address any case report form items that require further explanation.

---



---

### Section III: Follow up visit

**Visit 3**      Visit date      ...../...../.....      Weight .....kg.  
DD                      MMM                      YYYY

#### The Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) and Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)

Information not obtained

PANSS ITEMS:								BPRS
1. Delusion	1	2	3	4	5	6	7	-
2. Conceptual disorganization	1	2	3	4	5	6	7	
3. Hallucinatory behavior	1	2	3	4	5	6	7	
4. Excitement	1	2	3	4	5	6	7	
5. Grandiosity	1	2	3	4	5	6	7	
6. Suspiciousness	1	2	3	4	5	6	7	
7. Hostility	1	2	3	4	5	6	7	
8. Blunted affect	1	2	3	4	5	6	7	
9. Emotional withdrawal	1	2	3	4	5	6	7	
10. Poor rapport	1	2	3	4	5	6	7	-
11. Passive/apathetic social withdrawal	1	2	3	4	5	6	7	-
12. Difficulty in abstract thinking	1	2	3	4	5	6	7	-
13. Lack of spontaneity and flow of conversation	1	2	3	4	5	6	7	-
14. Stereotyped thinking	1	2	3	4	5	6	7	-
15. Somatic concern	1	2	3	4	5	6	7	
16. Anxiety	1	2	3	4	5	6	7	
17. Guilt feeling	1	2	3	4	5	6	7	
18. Tension	1	2	3	4	5	6	7	
19. Mannerism and posturing	1	2	3	4	5	6	7	
20. Depression	1	2	3	4	5	6	7	
21. Motor retardation	1	2	3	4	5	6	7	
22. Uncooperativeness	1	2	3	4	5	6	7	
23. Unusual thought content	1	2	3	4	5	6	7	
24. Disorientation	1	2	3	4	5	6	7	
25. Poor attention	1	2	3	4	5	6	7	-
26. Lack of judgement and insight	1	2	3	4	5	6	7	-
27. Disturbance of volition	1	2	3	4	5	6	7	-
28. Poor impulse control	1	2	3	4	5	6	7	-
29. Preoccupation	1	2	3	4	5	6	7	-
30. Active social avoidance	1	2	3	4	5	6	7	-
<b>BPRS = _____, PANSS +ve = _____, PANSS -ve = _____, PANSS total = _____</b>								

### Simpson-Angus Scale

- |   |                            |                            |                            |                            |                            |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1. Gait                                   | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 2. Arm dropping                           | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 3. Shoulder shaking                       | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 4. Elbow rigidity                         | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 5. Fixation of position or wrist rigidity | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 6. Leg pendulousness                      | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 7. Head dropping                          | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 8. Glabella tap                           | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 9. Tremor                                 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 10. Salivation                            | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |

SAS (total score/10) = \_\_\_\_\_

### Barnes Akathisia Rating Scale

- |  |                            |                            |                            |                            |                            |                            |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1. Objective                                   | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |                            |                            |
| 2. Subjective awareness of restlessness        | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |                            |                            |
| 3. Subjective distress related to restlessness | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |                            |                            |
| 4. Global clinical assessment of akathisia     | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

### Clinical global impression: Severity

- |                            |                                       |                            |                |                            |              |
|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------|----------------------------|--------------|
| <input type="checkbox"/> 1 | Normal, not at all ill                | <input type="checkbox"/> 2 | Borderline ill | <input type="checkbox"/> 3 | Mildly ill   |
| <input type="checkbox"/> 4 | Moderately ill                        | <input type="checkbox"/> 5 | Markedly ill   | <input type="checkbox"/> 6 | Severely ill |
| <input type="checkbox"/> 7 | Among the most extremely ill patients |                            |                |                            |              |

### Study drug: Dose prescribed and taken

- Information not obtained

It is not necessary to make DAILY entries unless there is a change (i.e., missed dose).

Start date	Stop date	Dose prescribed (mg/d)	Dose taken (mg/d)

### Comment: Visit 3

- No comments

Comments should address any case report form items that require further explanation.

---



---

### Section III: Follow up visit

**Visit 4** Visit date ...../...../..... Weight .....kg.  
DD MMM YYYY

#### The Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) and Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)

Information not obtained

PANSS ITEMS:								BPRS
1. Delusion	1	2	3	4	5	6	7	-
2. Conceptual disorganization	1	2	3	4	5	6	7	
3. Hallucinatory behavior	1	2	3	4	5	6	7	
4. Excitement	1	2	3	4	5	6	7	
5. Grandiosity	1	2	3	4	5	6	7	
6. Suspiciousness	1	2	3	4	5	6	7	
7. Hostility	1	2	3	4	5	6	7	
8. Blunted affect	1	2	3	4	5	6	7	
9. Emotional withdrawal	1	2	3	4	5	6	7	
10. Poor rapport	1	2	3	4	5	6	7	-
11. Passive/apathetic social withdrawal	1	2	3	4	5	6	7	-
12. Difficulty in abstract thinking	1	2	3	4	5	6	7	-
13. Lack of spontaneity and flow of conversation	1	2	3	4	5	6	7	-
14. Stereotyped thinking	1	2	3	4	5	6	7	-
15. Somatic concern	1	2	3	4	5	6	7	
16. Anxiety	1	2	3	4	5	6	7	
17. Guilt feeling	1	2	3	4	5	6	7	
18. Tension	1	2	3	4	5	6	7	
19. Mannerism and posturing	1	2	3	4	5	6	7	
20. Depression	1	2	3	4	5	6	7	
21. Motor retardation	1	2	3	4	5	6	7	
22. Uncooperativeness	1	2	3	4	5	6	7	
23. Unusual thought content	1	2	3	4	5	6	7	
24. Disorientation	1	2	3	4	5	6	7	
25. Poor attention	1	2	3	4	5	6	7	-
26. Lack of judgement and insight	1	2	3	4	5	6	7	-
27. Disturbance of volition	1	2	3	4	5	6	7	-
28. Poor impulse control	1	2	3	4	5	6	7	-
29. Preoccupation	1	2	3	4	5	6	7	-
30. Active social avoidance	1	2	3	4	5	6	7	-
<b>BPRS = _____, PANSS +ve = _____, PANSS -ve = _____, PANSS total = _____</b>								

### Simpson-Angus Scale

- |   |                            |                            |                            |                            |                            |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1. Gait                                   | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 2. Arm dropping                           | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 3. Shoulder shaking                       | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 4. Elbow rigidity                         | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 5. Fixation of position or wrist rigidity | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 6. Leg pendulousness                      | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 7. Head dropping                          | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 8. Glabella tap                           | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 9. Tremor                                 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |
| 10. Salivation                            | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 |

SAS (total score/10) = \_\_\_\_\_

### Barnes Akathisia Rating Scale

- |  |                            |                            |                            |                            |                            |                            |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1. Objective                                   | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |                            |                            |
| 2. Subjective awareness of restlessness        | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |                            |                            |
| 3. Subjective distress related to restlessness | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 |                            |                            |
| 4. Global clinical assessment of akathisia     | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

### Clinical global impression: Severity

- |                            |                                       |                            |                |                            |              |
|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------|----------------------------|--------------|
| <input type="checkbox"/> 1 | Normal, not at all ill                | <input type="checkbox"/> 2 | Borderline ill | <input type="checkbox"/> 3 | Mildly ill   |
| <input type="checkbox"/> 4 | Moderately ill                        | <input type="checkbox"/> 5 | Markedly ill   | <input type="checkbox"/> 6 | Severely ill |
| <input type="checkbox"/> 7 | Among the most extremely ill patients |                            |                |                            |              |

### Study drug: Dose prescribed and taken

- Information not obtained

It is not necessary to make DAILY entries unless there is a change (i.e., missed dose).

Start date	Stop date	Dose prescribed (mg/d)	Dose taken (mg/d)

### Comment: Visit 4

- No comments

Comments should address any case report form items that require further explanation.

---



---



## Section IV: Concomitant medication

List all medications the patient is taking entry into the study.

<b>Generic name &amp; Dose prescribed (mg/d)</b> Enter Brand/Trade name if Generic name unknown	<b>Indication for use</b>	<b>Start date</b> DD/MMM/YYYY	<b>Stop date</b> DD/MMM/YYYY	<b>Total dose (mg)</b>

**N o t e :**

---



---



---



---



---



---



---

## Section V: Adverse events and Pre-existing conditions

No events or conditions

C O D E	Description of Event/Condition	Visit no.	Onset date DD/MMM/YYYY	Stop date DD/MMM/YYYY	Severity	Possibly related to study drug?	
						Yes	No
E01	Increase appetite					Yes	No
E02	Decrease appetite					Yes	No
E03	Weight gain					Yes	No
E04	Somnolence					Yes	No
E05	Asthenia					Yes	No
E06	Headache					Yes	No
E07	Insomnia					Yes	No
E08	Dizziness					Yes	No
E09	Dry mouth					Yes	No
E10	Hypersalivation					Yes	No
E11	Palpitation					Yes	No
E12	Blurred vision					Yes	No
E13	Nausea					Yes	No
E14	Vomiting					Yes	No
E15	Tremor					Yes	No
E16	Hypertonia					Yes	No
E17	Akathisia					Yes	No
E18	Extrapyramidal syndrome					Yes	No
E19						Yes	No
E20						Yes	No

**Note:**

---



---



---



---



---



---



---



---



---



---

## Section VI: End of study

- Treatment completed
- Treatment was discontinued: reasons
  - Adverse events
  - Lack of efficacy
  - Patient loss to follow up
  - Patient's decision
  - Legal guardian or representative
  - Non compliance
  - Other (Specified).....

## ใบลงนามการถอนตัวจากการเข้าร่วมโครงการวิจัย

ตามที่ข้าพเจ้าได้เข้าร่วมโครงการวิจัยเรื่อง “การเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาไอลันซาฟีนกับยาฮาโดเพอริดอลในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการทางจิตจากการใช้ยาบ้า(แอมเฟตามีน)” มาระยะเวลาหนึ่งแล้ว บัดนี้ข้าพเจ้ามีความประสงค์ที่จะถอนตัวจากการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้โดยปราศจากการลงโทษหรือเสียประโยชน์ใด ๆ

สาเหตุที่ท่านถอนตัวจากการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้คือ (ตอบได้ 1 ข้อที่ท่านคิดว่าเป็นเหตุผลที่สำคัญที่สุด)

- อาการข้างเคียงจากการแพ้ยา
- ยาไม่มีประสิทธิภาพในการรักษา
- เหตุผลอื่น ๆ (โปรดระบุ).....

ลงนาม.....ผู้ยินยอม      ลงนาม.....ผู้ทำวิจัย

(.....)      (.....)

วันที่.....      วันที่.....

ลงนาม.....ผู้แทนโดยชอบด้วยกฎหมาย/ผู้ปกครอง/ญาติ

(.....)

วันที่.....

ลงนาม.....พยาน

(.....)

วันที่.....

## Section VII: Nurse record

รหัสยา \_\_\_\_\_

OPD

Ward \_\_\_\_\_

### จำนวนยาที่ไ้ ด้รับ

1. รักษาเป็น IPD case

เจ้าหน้าที่ ward ด้รับครั้งเดียว 60 เม็ด เก็บไว้จ่ายให้ผู้ป่วยใน ward

2. รักษาเป็น OPD case

เจ้าหน้าที่ OPD จ่ายยาให้ผู้ป่วยครั้งละ 1 สัปดาห์

กรณีรักษาเป็น IPD case ให้นำเม็ดยาที่เหลือเมื่อครบ 4 สัปดาห์ แล้วส่งคืนพ.ต.ญ.ออมสิน

IPD case	สัปดาห์ที่ 1	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 3	สัปดาห์ที่ 4	รวม	เหลือ
จำนวนยาที่จ่ายไป (เม็ด)						
ลงชื่อ						

กรณีรักษาเป็น OPD case ให้นำเม็ดยาที่เหลือทุกครั้งให้ผู้ป่วยมา follow up

OPD case	สัปดาห์ที่1	สัปดาห์ที่2	สัปดาห์ที่3	สัปดาห์ที่4	รวม
ยาที่จ่ายไป(เม็ด)					
ยาที่เหลือ(เม็ด)					
ลงชื่อ					

หมายเหตุ \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## APPENDIX 4:

### ข้อมูลผู้ป่วยควรทราบ (Patient information sheet)

ชื่อโครงการวิจัย	การศึกษาเปรียบเทียบยาโกลานซาฟินกับยาฮาโลเพริดอล ในผู้ป่วยที่มีอาการทางจิตจากแอมเฟตามีน
สถานที่ทำการวิจัย	โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า
ผู้ทำการวิจัย	พันโทนายแพทย์รัชชัย ลีพหานาจ
อาจารย์ที่ปรึกษา	อาจารย์นายแพทย์ชัยชนะ นิ่มนวล
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	รองศาสตราจารย์นายแพทย์รณชัย คงสกนธ์

#### บทนำ

อาการทางจิตจากการใช้ยาบ้า(แอมเฟตามีน) พบมากขึ้นตามลำดับตามการแพร่ระบาดของยาบ้า ซึ่งอาจก่อให้เกิดอันตรายทั้งต่อตัวผู้เสพเองและคนรอบข้าง ยาต้านโรคจิตเป็นยาหลักในการรักษาอาการดังกล่าว ยาที่ใช้เป็นยามาตรฐานในการรักษาคือยาฮาโลเพริดอล ซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพดีและมีผลข้างเคียงของยาที่ยอมรับได้

โกลานซาฟิน เป็นยาต้านโรคจิตกลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษาโรคจิตเภทและความผิดปกติทางจิตอื่นๆ และมีผลข้างเคียงของยาที่ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับยาฮาโลเพริดอล แต่ยังไม่มีการวิจัยอย่างเป็นระบบและมีมาตรฐานในการศึกษาเปรียบเทียบถึงประสิทธิภาพของยาโกลานซาฟินกับยาฮาโลเพริดอลในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการทางจิตจากการใช้ยาบ้า

ท่านได้รับเชิญให้เป็นอาสาสมัครในโครงการศึกษาวิจัยนี้ ท่านควรอ่านและทำความเข้าใจรายละเอียดก่อนตัดสินใจเข้าร่วมโครงการวิจัย ซึ่งประกอบด้วยวัตถุประสงค์ วิธีการ ประโยชน์ ความเสี่ยง ความไม่สะดวกสบาย และข้อควรระวังของการศึกษา ตลอดจนเสนอทางเลือกอื่นให้ท่าน และสิทธิของท่านที่จะถอนตัวจากการศึกษาในเวลาใดก็ได้ที่ท่านต้องการ ถ้าท่านเข้าร่วมโครงการ ท่านจะได้รับสำเนาของเอกสารฉบับนี้เพื่อเก็บไว้

#### วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาโกลานซาฟินเปรียบเทียบกับยาฮาโลเพริดอลในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการทางจิตจากการใช้ยาบ้า(แอมเฟตามีน)
2. เพื่อศึกษาความปลอดภัยของยาโกลานซาฟิน และผลข้างเคียงใดๆที่เกี่ยวข้อง

#### ระยะเวลา

โครงการวิจัยนี้ใช้ระยะเวลา 4 สัปดาห์

## จำนวนผู้เข้าร่วมโครงการ

จะมีผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการนี้ทั้งสิ้นประมาณ 60 ราย

## คุณสมบัติของผู้เข้าร่วมโครงการ

แพทย์ที่รับผิดชอบหรือเจ้าหน้าที่ในโครงการ จะอธิบายให้ท่านทราบถึงการปฏิบัติตัวเมื่อเข้าร่วมโครงการ และจำเป็นอย่างไรที่ท่านต้องให้ข้อมูลเกี่ยวกับประวัติสุขภาพที่แท้จริงแก่แพทย์หรือเจ้าหน้าที่ ท่านไม่ต้องเข้าร่วมโครงการหากมีคุณสมบัติไม่ตรงตามที่กำหนดไว้ ได้แก่

1. อายุระหว่าง 15-60 ปี
2. ต้องได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคจิตจากยาบ้า

ท่านไม่สามารถเข้าร่วมโครงการศึกษาครั้งนี้ได้ ถ้า

1. ท่านตั้งครรภ์ หรือเป็นมารดาที่เห็นบุตร
2. ป่วยด้วยโรคจิตเภท, โรคจิตชนิดอื่นๆ (ที่ไม่ใช่จากยาบ้า), โรคอารมณ์แปรปรวน ทั้งในอดีตและปัจจุบัน
3. ป่วยด้วยโรคของสมองและระบบประสาทส่วนกลาง

## วิธีการศึกษา

ถ้าท่านเลือกที่จะเข้าร่วมการศึกษาครั้งนี้ ท่านจะพบแพทย์ของโครงการเพื่อตรวจร่างกาย รวมทั้งการตรวจปัสสาวะหาสารเสพติด หากท่านเป็นสตรี ท่านจะได้รับการทดสอบการตั้งครรภ์ ท่านจะถูกสัมภาษณ์ เพื่อประเมินสถานะทางจิตและประวัติการใช้ยา จะได้รับการตรวจชีพจร ความดันโลหิต และชั่งน้ำหนัก

เพื่อให้การวิจัยเป็นการวิจัยที่ได้มาตรฐานสูง และป้องกันปัญหาการลำเอียงในการแปรผลประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงของยาทั้ง 2 ชนิดในระหว่างการวิจัย ทั้งแพทย์ของโครงการและตัวท่านเองจะไม่ทราบว่ายาทที่ท่านได้รับคือยาชนิดไหน จนกว่าจะสิ้นสุดโครงการ

ในสัปดาห์แรก ท่านจะได้รับยาในขนาดที่เหมาะสมตามความรุนแรงของอาการโรค และทำการปรับขนาดยาทุก 1 สัปดาห์โดยพิจารณาตามอาการของโรค โดยแพทย์ของโครงการจะพบกับท่านทุกสัปดาห์อย่างน้อย สัปดาห์ละ 1 ครั้งจนครบระยะเวลา 4 สัปดาห์เพื่อประเมินสถานะทางจิตและผลข้างเคียงต่างๆที่อาจเกิดขึ้น และทำการปรับขนาดยา

## ความเสี่ยง

มีผู้ป่วยมากกว่า 4 ล้านคนทั่วโลกที่ใช้ยาไอลันซาพีน รายงานทั่วไปเกี่ยวกับอาการข้างเคียงที่พบในผู้ป่วยที่ใช้ยาไอลันซาพีนคือ มีอาการง่วงนอน น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น มีนงง เพิ่มความอยากอาหาร กระสับกระส่าย บวม ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นในท่ายืน ท้องผูก ปากแห้ง และสารเคมีจากตับเพิ่มสูงขึ้นในกระแสเลือด

มีรายงานว่าพบอาการสั่นหรือควบคุมการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อไม่ได้ แต่ค่อนข้างน้อย ในผู้ป่วยที่ใช้ยาไอลันซาพีนนานกว่า 1 ปี และมีความเป็นไปได้ที่จะพบอาการนี้ต่อไปถึงแม้ผู้ป่วยจะหยุดใช้ยาแล้ว มีจำนวนน้อยรายมากที่พบกลุ่มอาการทางประสาทอย่างรุนแรง ซึ่งกลุ่มอาการนี้มีความรุนแรง อาจคุกคามต่อชีวิต ซึ่งรวมทั้ง

อาการใช้ กล้ามเนื้อตึงตัว การเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจ รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงความเข้าใจและความคิด

มีรายงานน้อยรายมากที่พบอาการชักในผู้ป่วยที่มีประวัติชัก หรือประวัติอื่นที่อาจเพิ่มโอกาสเกิดอาการชัก ยังมีรายงานน้อยมากที่พบปัญหาเกี่ยวกับตับและน้ำตาลในเลือดสูง อาการสับสน สูญเสียน้ำ (สูญเสียน้ำในร่างกายน้อยกว่าปกติ) คลื่นไส้ อาเจียน และไม่รู้สึกตัว อาจพบอาการผิดปกติที่เกิดขึ้นน้อยมากในเพศชายคือ ภาวะองคชาติไม่แข็งตัว

รายงานความผิดปกติทั่วไปที่พบในผู้ป่วยที่ใช้ยาฮาโลเพริดอลได้แก่ ภาวะคอแข็ง กระสับกระส่าย และอาการอื่น นอกจากนี้ ในบางรายอาจพบภาวะความดันโลหิตต่ำ ง่วงซึม ไม่มีสมาธิ ตาพร่า ท้องผูก ปัสสาวะลำบาก และปากแห้ง ความเสี่ยงในระยะยาวจากการใช้ยาฮาโลเพริดอลได้แก่ การเคลื่อนไหวร่างกายที่ผิดปกติเรียกว่า ทาร์ไดฟ ดีสไคเนเซีย (Tardive Dyskinesia) ซึ่งอาการนี้อาจไม่กลับคืนสู่ภาวะปกติ ในผู้ป่วยส่วนมาก การเจาะเลือดจะไม่ก่อให้เกิดปัญหาที่ร้ายแรงใดๆ แต่อย่างไรก็ตามอาจทำให้เกิดภาวะเลือดออก ช้ำ ห้อเลือด ไม่สุขสบาย ติดเชื้อ หรือปวดบริเวณที่เข็มเจาะ

นอกจากความเสี่ยงที่ได้กล่าวในข้างต้น ยาฮาโลเพริดอลและยาฮาโลเพริดอลหรือวิธีการต่างๆ ในการศึกษาวิจัยนี้ อาจก่อให้เกิดความเสี่ยงอื่นที่ไม่อาจทราบได้ ซึ่งอาจเกิดความเสี่ยงนี้ต่อตัวอ่อนหรือทารกในครรภ์ อาจก่อให้เกิดความเสี่ยงอื่นที่ไม่อาจทราบได้จากปฏิกิริยากับยาตัวอื่นที่ท่านใช้ ซึ่งอาจเป็นอันตราย

ท่านควรปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์เกี่ยวกับการใช้ยาในการศึกษาวิจัย ท่านไม่ควรให้ยาที่ศึกษาอยู่นี้แก่ผู้อื่นและควรเก็บยานี้ไว้ในที่ที่เด็กไม่สามารถหยิบได้ หากมีข้อมูลใหม่ที่สำคัญในระหว่างการศึกษา ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อกรเข้าร่วมโครงการ ท่านจะได้รับข้อมูลนั้นทันที

### การรายงานภาวะสุขภาพ

หากท่านมีอาการผิดปกติใดๆ ได้รับผลร้าย ระหว่างเข้าร่วมโครงการนี้ ท่านต้องแจ้งให้ พ.ต.หญิง ออมสิน บุญมา เบอร์โทรศัพท์ 0-2246-1400 ต่อ 93189 หรือ น.พ. ธวัชชัย ลีพานาจ เบอร์โทรศัพท์ 0-2246-1400 ต่อ 93187, 93266 (ในเวลาราชการ) หรือ 0-2512-5852 (นอกเวลาราชการ) หรือ 0-1818-3831 (นอกเวลาราชการ) ทราบอย่างทันทีทันใด เพื่อรายงานอาการ ซึ่งท่านสามารถติดต่อได้ตลอดเวลา

### การให้การรักษาอื่นๆ

ในระหว่างที่ท่านเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน ท่านจะได้รับการทำกลุ่มบำบัด อันประกอบด้วยกิจกรรมกลุ่มชนิดต่างๆ เพื่อช่วยบำบัดอาการทางจิตและฟื้นฟูสภาพจิตใจ

ตลอดระยะเวลาที่ท่านเข้าร่วมโครงการ หากท่านมีอาการข้างเคียงจากการใช้ยาที่ทำการศึกษาในโครงการนี้ ท่านจะได้รับยาที่ใช้รักษาอาการข้างเคียงดังกล่าวตามความรุนแรงของอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้น

### การเข้าร่วมโครงการศึกษา

การเข้าร่วมโครงการครั้งนี้ของท่านเป็นไปโดยความสมัครใจ ท่านอาจปฏิเสธการเข้าร่วมหรือหยุดการมีส่วนร่วมในโครงการเวลาใดก็ได้โดยปราศจากการลงโทษหรือเสียประโยชน์ใดๆ ขณะเดียวกันแพทย์ผู้ทำการวิจัย

อาจจะรับการมีส่วนร่วมในโครงการของท่าน โดยปราศจากคำยินยอมจากท่าน ซึ่งอาจเกิดจากการที่ยาไอลันซาฟีนก่อให้เกิดผลเสียแก่ท่าน หรืออาจมีการพบข้อมูลใหม่เกี่ยวกับความปลอดภัยหรือประสิทธิภาพของยาไอลันซาฟีน

เมื่อท่านต้องออกจากโครงการ แพทย์ผู้ทำการรักษาหรือเจ้าหน้าที่ของโครงการจะแจ้งให้ท่านทราบถึงสาเหตุทางการแพทย์อันเป็นเหตุให้ท่านต้องหยุดการเข้าร่วมโครงการ

### ประโยชน์ที่ท่านจะได้รับ

ท่านไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆ จากยาที่ใช้ในการศึกษา รวมทั้งยาอื่นๆ ที่อาจใช้ร่วมกันในการรักษาอาการทางจิตจากยาบ้า เช่น ยาที่ใช้รักษาอาการข้างเคียงจากการใช้ยาที่ทำการศึกษา ถึงแม้มีการศึกษาใช้ยาไอลันซาฟีนรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ จะไม่มีการรับประกันว่าท่านจะได้ประโยชน์ทางการแพทย์จากการใช้ยาตัวนี้

ท่านอาจได้รับข้อมูลเกี่ยวกับสุขภาพของท่านจากการตรวจร่างกายที่ได้ทำในการศึกษานี้ ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้จะเป็นประโยชน์ต่อการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีอาการทางจิตจากยาบ้าในอนาคต

### คำถาม

หากท่านมีคำถามใดๆ ที่เกี่ยวกับโครงการศึกษานี้หรือสิทธิของท่านกรุณาติดต่อ น.พ.รัชชัย ลีพิพานาจเบอริโทรศัพท์ 0-2246-1400 ต่อ 93187, 93266 (ในเวลาราชการ) หรือ 0-2512-5852 (นอกเวลาราชการ) หรือ 0-1818-3831 (นอกเวลาราชการ)

### การรักษาความลับ

ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านจะถูกเก็บเป็นความลับ โดยแพทย์ผู้ทำการรักษาและเจ้าหน้าที่โครงการจะไม่นำมาเปิดเผยต่อสาธารณะ ยกเว้นการเปิดเผยนั้นจะเป็นที่ต้องการทางกฎหมาย ข้อมูลที่ได้รับจากการศึกษาในส่วนที่ไม่ได้ระบุความเป็นตัวของท่าน อาจถูกนำออกเปิดเผยเป็นผลงานวิจัยในประเทศไทยหรือต่างประเทศเพื่อเผยแพร่ความรู้ทางการแพทย์ คณะกรรมการจริยธรรมของการศึกษานี้ และหน่วยงานที่มีหน้าที่รับผิดชอบอาจทบทวนบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านที่เก็บไว้ในโรงพยาบาล โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลและวิธีการต่างๆ ของการศึกษาวินิจฉัย และข้อมูลทางการแพทย์ของท่านอาจถูกนำไปจัดเก็บไว้ในคอมพิวเตอร์

จากการที่ท่านลงนามในเอกสารนี้ ท่านอนุญาตให้ดูบันทึก เก็บข้อมูล และโอนย้ายข้อมูลดังกล่าวข้างต้น

### การลงนาม

เพื่อเข้าร่วมโครงการศึกษาวินิจฉัย ท่านหรือผู้แทนโดยชอบด้วยกฎหมายต้องลงนามพร้อมวันที่ในกระดาษที่แนบด้วยกันนี้



## ใบลงนาม

เพื่อที่จะเข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยนี้ ท่านหรือผู้แทนโดยชอบด้วยกฎหมายต้องลงนามในเอกสารนี้ ด้วยการลงนามดังกล่าว ท่านยืนยันว่า

- ท่านได้อ่านข้อมูลทั้งหมดในรายละเอียดและคำยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย และท่านมีเวลาเพียงพอที่จะคิด
- คำถามทุกข้อของท่านได้รับคำตอบที่ท่านพอใจ
- ท่านสมัครใจตกลงเข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัย และปฏิบัติตามขั้นตอนในการศึกษา และให้ข้อมูลที่จำเป็นแก่แพทย์ พยาบาล หรือเจ้าหน้าที่ เมื่อได้รับการร้องขอ
- ท่านมีอิสระที่จะยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ที่ท่านต้องการ
- ท่านได้รับสำเนาของรายละเอียดและคำยินยอมเข้าร่วมโครงการ

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นแล้วและมีความเข้าใจดีทุกประการ และได้ลงนามในใบยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

ลงนาม.....ผู้ยินยอม	ลงนาม.....ผู้ทำวิจัย
(.....)	(.....)
วันที่.....	วันที่.....
ลงนาม.....พยาน	ลงนาม.....พยาน
(.....)	(.....)
วันที่.....	วันที่.....

ในกรณีที่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยยังไม่บรรลุนิติภาวะ จะต้องได้รับการยินยอมจากผู้ปกครอง หรือผู้อุปการะโดยชอบด้วยกฎหมาย

ลงนาม.....ผู้ปกครอง/ผู้อุปการะโดยชอบด้วยกฎหมาย	ลงนาม.....พยาน
(.....)	(.....)
วันที่.....	วันที่.....
ลงนาม.....ผู้ทำวิจัย	ลงนาม.....พยาน
(.....)	(.....)
วันที่.....	วันที่.....

ในกรณีที่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยไม่สามารถตัดสินใจได้ (โรคจิต, หมดสติ) ให้ผู้แทนโดยชอบด้วยกฎหมาย หรือผู้ปกครอง หรือญาติที่ใกล้ชิดที่สุดเป็นผู้ลงนาม

ลงนาม.....ผู้แทนผู้ปกครอง/ญาติ	ลงนาม.....พยาน
(.....)	(.....)
วันที่.....	วันที่.....
ลงนาม.....ผู้ทำวิจัย	ลงนาม.....พยาน
(.....)	(.....)
วันที่.....	วันที่.....

## VITAE

Lt.Col.Thawatchai Leelahanj was born on July 1966 in Khonkaen, Thailand. He graduated Doctor of Medicine from Khonkaen University, in 1990. He got Diploma Thai Board of Psychiatry in 1996. Since June 2000, he has been enrolled in the Master Degree of Science in Health Development at Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.

Presently, his position is the psychiatrist in charge of Department of Psychiatry and Neurology, Phramongkutklo Hospital and College of Medicine, Bangkok, Thailand.



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย