

ฤทธิ์ ขับปัสสาวะของชากระเจี๊ยบและหญ้าหวานเทียบกับไฮโดรคอลลอยโพลีอะไซด์ใน
ผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะความดันโลหิตสูงในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

นางสาวศศิธร แสงเนตร

วิทยานิพนธ์นี้ เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2554
ลิขสิทธิ์ ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the Graduate School.

COMPARISON OF DIURETIC EFFECT OF ROSELLE (HIBISCUS SABDARIFFA)
AND STEVIA (STEVIA REBAUDIANA) TEA WITH HYDROCHLOROTHIAZIDE
IN DIABETIC PATIENTS WITH HYPERTENSION
AT KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL

Miss Sasithorn Sangnate

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy Practice

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2011

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ฤทธิ์ ขับปัสสาวะของชากระเจี๊ยบและหญ้าหวานเทียบกับยาไฮโดรคลอไรด์ไธอะไซด์ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะความดันโลหิตสูงในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
โดย	นางสาวศศิธร แสงเนตร
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	อาจารย์ ดร.ธิตติมา วัฒนวิจิตรกุล
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ ดร.พิณทิพย์ พงษ์เพชร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ สารีณีย์ กฤตยานันต์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(อาจารย์ ดร.ธิตติมา วัฒนวิจิตรกุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์)

..... กรรมการ
(อาจารย์ ดร.สิริพรรณ พัฒนาฤดี)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ปราโมทย์ ตระกูลเพ็ชรกิจ)

ศศิธร แสงเนตร : ฤทธิ์ขับปัสสาวะของชากระเจี๊ยบและหญ้าหวานเทียบกับยาไฮโดรคลอโรไทอะไซด์ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะความดันโลหิตสูงในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (COMPARISON OF DIURETIC EFFECT OF ROSELLE (HIBISCUS SABDARIFFA) AND STEVIA (STEVIA REBAUDIANA) TEA WITH HYDROCHLOROTHIAZIDE IN DIABETIC PATIENTS WITH HYPERTENSION AT KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL)
 อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : อ. ดร.ธิดิมา วัฒนวิจิตรกุล, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
 ผศ. นพ.สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์, 122 หน้า.

วัตถุประสงค์ เพื่อเปรียบเทียบฤทธิ์ขับปัสสาวะและผลการลดความดันโลหิตของชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานกับยาไฮโดรคลอโรไทอะไซด์ (Hydrochlorothiazide: HCTZ) ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะความดันโลหิตสูง **วิธีการศึกษา** เป็นการศึกษาแบบข้ามกลุ่มการรักษา เจริญสุ่มและไม่ปกปิดการรักษาทั้งสองข้าง ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 22 คน ถูกแบ่งกลุ่มการรักษาด้วยการสุ่มแบบปกปิด ให้ได้รับชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวาน (ชงละ 2/0.2 กรัม) 2 ซองต่อวัน หรือยา HCTZ 25 มก. วันละ 1 ครั้ง นาน 30 วัน จากนั้นหยุดให้การรักษา 7 วัน แล้วสลับการรักษาในแต่ละกลุ่มต่ออีก 30 วันมีการประเมินฤทธิ์ขับปัสสาวะจากปริมาณโซเดียมที่ขับออกทางปัสสาวะและจากปริมาตรปัสสาวะภายใน 24 ชม.และประเมินผลการลดความดันโลหิตจากความดันโลหิตขณะวัดที่บ้านหลังได้รับการรักษาแต่ละช่วง **ผลการศึกษา** เมื่อได้รับการรักษานาน 30 วันพบว่าทั้งชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานกับยา HCTZ ลดปริมาณโซเดียมที่ขับออกทางปัสสาวะอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) (จาก 157.1 ± 87.5 เป็น 151.8 ± 58.5 มิลลิอควิวาเลนท์/วัน หลังดื่มชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวาน; เป็น 135.9 ± 88.1 มิลลิอควิวาเลนท์/วัน หลังได้รับยา HCTZ) และลดปริมาตรปัสสาวะภายใน 24 ชม.อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) (จาก $1,709.5\pm 935.6$ เป็น $1,608.2\pm 721.7$ มล.หลังดื่มชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวาน; เป็น 1669.1 ± 732.8 มล.หลังได้รับยา HCTZ) เมื่อเปรียบเทียบผลขับปัสสาวะของชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานกับยา HCTZ พบว่าไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนค่าความดันโลหิตเฉลี่ยทั้งขณะหัวใจบีบตัวและคลายตัวหลังได้รับชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานและยา HCTZ ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น โดยลดจาก $144.5\pm 7.6/81.3\pm 8.9$ เป็น $139.2\pm 9.8/78.5\pm 9.6$ และ $129.0\pm 10.9/74.4\pm 8.5$ มม.ปรอท ตามลำดับ ($p<0.05$) ความดันโลหิตที่ลดลงหลังการดื่มชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานน้อยกว่าหลังการกินยา HCTZ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($-5.2\pm 8.6/-2.8\pm 8.6$ และ $-15.5\pm 9.1/-6.9\pm 5.7$ มม.ปรอท; $p<0.05$) ไม่มีผู้ป่วยออกจากการศึกษาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์จากชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานหรือยา HCTZ **สรุปการศึกษา** การศึกษาครั้งนี้ไม่พบผลการขับปัสสาวะของทั้งชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานและยา HCTZ หลังให้นาน 30 วัน ชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานสามารถลดความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะความดันโลหิตสูงแต่ลดได้น้อยกว่ายา HCTZ ความดันโลหิตที่ลดลงหลังจากการได้รับชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานและยา HCTZ อาจมีกลไกอย่างอื่นนอกจากฤทธิ์ขับปัสสาวะ

ภาควิชา เกษตรกรรมปฏิบัติ ลายมือชื่อนิสิต.....
 สาขาวิชา เกษตรกรรมคลินิก ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....
 ปีการศึกษา 2554 ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

5276597533 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORDS : ROSELLE / STEVIA / DIURETIC / HYDROCHLOROTHIAZIDE /
HYPERTENSION / DIABETIC PATIENTS

SASITHORN SANGNATE : COMPARISON OF DIURETIC EFFECT OF
ROSELLE (HIBISCUS SABDARIFFA) AND STEVIA (STEVIA REBAUDIANA)
TEA WITH HYDROCHLOROTHIAZIDE IN DIABETIC PATIENTS WITH
HYPERTENSION AT KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL.
ADVISOR : THITIMA WATTANAVIJITKUL, PhD, CO-ADVISOR : ASST. PROF.
SOMKIAT SANGWATANAROJ, M.D., 122 pp.

Objectives: To compare diuretic and antihypertensive effects of Roselle-Stevia (R-S) tea with hydrochlorothiazide (HCTZ) in diabetic patients with hypertension. **Methods:** This study was a prospective, randomized, open label, two-way crossover study. Twenty two diabetic patients with hypertension were randomly assigned with concealed allocation to receive either R-S tea (each sachet 2/0.2 g) 2 sachets daily or HCTZ 25 mg once daily for 30 days. Then there was a 7-day washout period followed by crossover to the other treatment. Diuretic effects (24-hour urinary sodium excretion and urine volume) and antihypertensive effects (home blood pressure monitoring) were assessed at the end of each 30-day treatment period. **Results:** Compared with baseline, both treatments slightly reduced 24-hour urinary sodium excretion (R-S tea from 157.1 ± 87.5 to 151.8 ± 58.5 mEq, $p > 0.05$; HCTZ to 135.9 ± 88.1 mEq, $p > 0.05$) and urine volume (R-S tea from $1,709.5 \pm 935.6$ to $1,608.2 \pm 721.7$ mL, $p > 0.05$; HCTZ to $1,669.1 \pm 732.8$ mL, $p > 0.05$). No significant difference was found in urinary sodium excretion and urine volume for R-S tea versus HCTZ ($p > 0.05$). We found that both R-S tea and HCTZ significantly reduced systolic/diastolic blood pressures from baseline (R-S tea from $144.5 \pm 7.6/81.3 \pm 8.9$ to $139.2 \pm 9.8/78.5$, $p < 0.05$; HCTZ to $129.0 \pm 10.9/74.4 \pm 8.5$ mmHg, $p < 0.05$). The blood pressure reduction after R-S tea administration was $-5.2 \pm 8.6/-2.8 \pm 8.6$ mmHg, significantly less than after HCTZ ($-15.5 \pm 9.1/-6.9 \pm 5.7$ mmHg; $p < 0.05$). No patient dropped out due to adverse events. **Conclusions:** Neither R-S tea nor HCTZ showed diuretic effect at 30th day of treatment in diabetic patients with hypertension. R-S tea decrease blood pressure less than HCTZ in hypertensive diabetic patients. Our findings suggest other mechanisms of action for the blood pressure lowering effect of R-S tea and HCTZ.

Department : Pharmacy Practice..... Student's Signature

Field of Study : Clinical Pharmacy..... Advisor's Signature

Academic Year : 2011..... Co-advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยความช่วยเหลือและสนับสนุนจากหลายท่าน ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ คณบดีคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่อนุญาตให้ทำการศึกษาวิจัยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่สนับสนุนทุนอุดหนุนสำหรับการศึกษาวิจัย

ขอขอบพระคุณ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ อาจารย์ ดร.ฉติมา วัฒนวิจิตรกุล และผู้ช่วยศาสตราจารย์ นพสมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์ ที่ให้คำแนะนำ ให้ความรู้ที่เป็นประโยชน์ ให้ความช่วยเหลือ และคอยกระตุ้นการทำวิจัยให้สำเร็จไปได้ด้วยดี

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ สวรรณี กฤตยานันต์ ที่ให้คำปรึกษาในทุกด้าน ด้วยความเมตตาเสมอมา ขอขอบคุณ อาจารย์ ดร.สิริพรรณ พัฒนาฤดีและผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ ที่ให้คำชี้แนะในการทำวิจัยในครั้งนี้

ขอขอบคุณผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยในครั้งนี้ทุกท่านที่ให้ความร่วมมือจนสิ้น นวัตกรรมวิจัย ขอขอบคุณพยาบาลประจำแผนกอายุรกรรมชั้น 1 และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการหน่วยไตเทียม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกท่าน ที่คอยช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูลทำวิจัย

ท้ายสุดนี้ ขอขอบพระคุณบิดา มารดา และเพื่อนทุกคน ที่สนับสนุนช่วยผลักดัน และให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยมาโดยตลอดจนการวิจัยสำเร็จลุล่วงด้วยดี

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ฎ
รายการคำย่อ.....	ฏ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
ขอบเขตของการวิจัย.....	4
กรอบแนวคิดของการวิจัย.....	5
คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	6
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	8
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	9
ความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวาน.....	9
กระเจี๊ยบแดง (Roselle).....	19
หญ้าหวาน (Stevia).....	26
การประเมินฤทธิ์การขับปัสสาวะ.....	28
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	30
ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง.....	30
เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	32
การเก็บข้อมูลและวิธีดำเนินการวิจัย.....	32
การควบคุมสภาพแวดล้อมต่อการวิจัย.....	35
การประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษา.....	38
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	38
การพิจารณาด้านจริยธรรม.....	39

บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	40
ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย.....	43
ผลการขับปัสสาวะของชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานและยา HCTZ.....	54
ผลการลดความดันโลหิตของชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานและยา HCTZ.....	59
ผลการทำงานของไตผลการทำงานของไตหลังได้รับชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานกับ ยา HCTZ.....	64
ผลของระดับกลูโคสในเลือดและค่าทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ.....	66
อาการไม่พึงไม่พึงประสงค์จากชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานและยา HCTZ.....	68
ความร่วมมือในการรักษา.....	69
บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัย	71
บทที่ 6 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	79
สรุปผลการวิจัย.....	79
ข้อเสนอแนะ.....	79
รายการอ้างอิง.....	81
ภาคผนวก.....	89
ก.แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วย.....	90
ข.แบบฟอร์มตารางบันทึกความดันโลหิต.....	93
ค.เอกสารแนะนำวิธีการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง.....	94
ง.เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย.....	95
จ.เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย.....	103
ฉ.วิธีการสุ่มแบบ Block randomization.....	106
ช.ข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละราย.....	108
ซ.การประเมินระดับความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์.....	117
ฅ.เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	119
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	122

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	การแบ่งระดับความดันโลหิตของผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปตามคำแนะนำของ JNC 7.....	13
2	ความดันโลหิตที่ใช้วินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงจากการวัดแบบต่าง.....	13
3	แนวทางการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสำหรับความดันโลหิตสูงตามคำแนะนำของ JNC 7.....	14
4	การเปรียบเทียบการศึกษาทางคลินิกถึงผลลดความดันโลหิตของกระเจี๊ยบในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง.....	21
5	วิธีการเตรียมกระเจี๊ยบและตัวควบคุมในการศึกษาผลลดความดันโลหิตของกระเจี๊ยบในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง.....	22
6	ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยและข้อมูลการตรวจร่างกายพื้นฐานของผู้ป่วย.....	44
7	ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ 1 และ 2.....	46
8	ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษาผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานของผู้ป่วย.....	50
9	ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษาเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ 1 และ 2 กลุ่มยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วม	51
10	ระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยหลังได้รับชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานและยา HCTZ ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ 2.....	52
11	กลุ่มยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วม.....	53
12	ปริมาณโซเดียมที่ขับออกทางปัสสาวะและปริมาตรปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมง และผลลดความดันโลหิต หลังได้รับชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานและยา HCTZ นาน 30 วัน เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น.....	55
13	ผลปริมาณโซเดียมที่ขับออกทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงและปริมาตรปัสสาวะเปรียบเทียบระหว่างชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานกับยา HCTZ.	56
14	ผลการลดความดันโลหิตเมื่อวัดที่บ้านเปรียบเทียบระหว่างชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานกับยา HCTZ	63
15	ผลการทำงานของไตหลังได้รับชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานกับยา HCTZ นาน 30 วันเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น	64

ตารางที่		ญ หน้า
16	ผลการเปลี่ยนแปลงทำงานของไตเปรียบเทียบระหว่างชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวาน กับยา HCTZ.....	65
17	ผลของระดับกลูโคสในเลือดและผลทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ระหว่างชา กระเจี๊ยบ-หญ้าหวานและยา HCTZ เปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น.....	67
18	ผลการเปลี่ยนแปลงของระดับกลูโคสในเลือดและผลทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ เปรียบเทียบระหว่างชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานกับยา HCTZ.....	68
19	ความร่วมมือในการรักษา.....	69
20	ผลปริมาณโซเดียมที่ขับทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงและผลลดความดันโลหิต หลังจากได้รับชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานกับยา HCTZ นาน 30 วัน ในผู้ป่วยที่มี ร้อยละความร่วมมือมากกว่า 90.....	70
21	ลำดับการแบ่งกลุ่มการรักษา.....	106
22	ข้อมูลทั่วไปในผู้ป่วยแต่ละราย.....	108
23	ร้อยละความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วยแต่ละราย.....	110
24	ข้อมูลความดันโลหิตของผู้ป่วยแต่ละรายก่อนและหลังได้รับชากระเจี๊ยบ-หญ้า หวานและยา HCTZ นาน 30 วัน.....	111
25	ข้อมูลผลการเปลี่ยนแปลงของค่าความดันโลหิตของผู้ป่วยแต่ละรายก่อนและ หลังได้รับชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานและยา HCTZ นาน 30 วัน.....	112
26	ข้อมูลปริมาณโซเดียมที่ขับทางปัสสาวะและปริมาตรปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมง ของผู้ป่วยแต่ละราย ก่อนและหลังได้รับชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานและยา HCTZ นาน 30 วัน.....	113
27	ข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยแต่ละราย ก่อนและหลังได้รับชา กระเจี๊ยบ-หญ้าหวานและยา HCTZ นาน 30 วัน.....	114
28	ผลการประเมินอาการไม่พึงประสงค์หลังจากการดื่มชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวาน....	118
29	ผลการประเมินอาการไม่พึงประสงค์หลังจากกินยา HCTZ.....	118

สารบัญภาพ

ภาพที่		หน้า
1	กรอบแนวคิดการวิจัย.....	5
2	กลไกการเกิดความดันโลหิตสูงจากภาวะดื้ออินซูลิน.....	11
3	ตำแหน่งในการออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะที่ท่อไต.....	16
4	การให้การรักษาแต่ละช่วงและระยะเวลาในการประเมินตัวชี้วัด.....	36
5	แผนภาพการวิจัย.....	41
6	ปริมาณโซเดียมที่ขับออกทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงในผู้ป่วยแต่ละราย.....	57
7	ปริมาตรปัสสาวะขับออกภายใน 24 ชั่วโมงในผู้ป่วยแต่ละราย.....	58
8	ผลการลดความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัวในผู้ป่วยแต่ละราย.....	60
9	ผลการลดความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัวในผู้ป่วยแต่ละราย.....	61
10	ผลการลดความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยในผู้ป่วยแต่ละราย.....	62
11	ผลความดันโลหิตที่ลดลงหลังให้ซากระเจี๊ยบผสมหญ้าหวานและยา HCTZ นาน 30 วัน.....	63
12	การปกปิดลำดับการรักษาของการสุ่มแบบ Block randomization.....	107
13	เครื่องวัดความดันโลหิตอัตโนมัติ Microlife® รุ่น BP 3AC1-1 PC.....	119
14	ยา hydrochlorothiazide และซากระเจี๊ยบ-หญ้าหวาน.....	119
15	เอชพีแอลซีโครมาโทแกรมของสารสกัดจากซากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานที่สกัดด้วย น้ำร้อน ตรวจสอบภายใต้แสงอัลตราไวโอเล็ตความยาวคลื่น 520 นาโนเมตร....	120

รายการคำย่อ

กก.	กิโลกรัม
กก/ม ²	กิโลกรัมต่อตารางเมตร
ชม.	ชั่วโมง
ดล.	เดซิลิตร
มก.	มิลลิกรัม
มก./ดล.	มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
มม.ปรอท	มิลลิเมตรปรอท
มล.	มิลลิลิตร
ACE	angiotensin converting enzyme
ACEI	angiotensin converting enzyme inhibitor
ARB	angiotensin II receptor blocker
BMI	body mass index
BP	blood pressure
BUN	blood urea nitrogen
Cr _{enz}	creatinine enzyme
Clcr	creatinine clearance
DBP	diastolic blood pressure
eGFR	estimated glomerular filtration rate
FBG	fasting blood glucose
HBPM	home blood pressure monitoring
HCTZ	hydrochlorothiazide
hrs	hours
m ²	square meter
MAP	mean arterial pressure
mEq	milliequivalent
mg	milligram
mg/dL	milligram per deciliter

mL/min	milliliter per minute
mmHg	millimeter of mercury
R-S	Roselle-Stevia
SBP	systolic blood pressure
SGOT	serum glutamic oxaloacetic transaminase
SGPT	serum glutamic pyruvic transaminase
S _{cr}	serum creatinine
SD	standard deviation
U _{cr}	urine creatinine
U _{Na}	urine sodium
U _v	urine volume

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ความดันโลหิตสูงเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยเบาหวานมากกว่าคนทั่วไปถึง 2 เท่า และเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดทั้งขนาดใหญ่และขนาดเล็ก (1) มีการศึกษาถึงความชุกของโรคความดันโลหิตสูง การใช้ยาลดความดันโลหิต และการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 8,884 คน ที่มารับการรักษาที่คลินิกโรคเบาหวานของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยและโรงพยาบาลศูนย์ 11 แห่ง ในประเทศไทย ในปี 2546 พบว่ามีผู้ป่วยภาวะความดันโลหิตสูงร่วมกับโรคเบาหวานร้อยละ 78.4 และมีเพียงร้อยละ 13.85 ที่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเป้าหมาย (น้อยกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท) (2) จะเห็นว่าสัดส่วนผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่สามารถควบคุมความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมายยังทำได้น้อยมาก ซึ่งภาวะแทรกซ้อนที่เป็นอันตรายจากการไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในระดับเป้าหมายตามมา ได้แก่ โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคหลอดเลือดสมองตีบหรือแตก และโรคไตวายเรื้อรัง พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมกับโรคเบาหวานจะเพิ่มความเสี่ยงจากการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดถึงร้อยละ 75 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่มีโรคเบาหวานร่วมด้วยจะมีความเสี่ยงเพียงร้อยละ 13 (3) ในทางตรงกันข้ามหากลดความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานก็จะลดความเสี่ยงจากการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด จากการศึกษา United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (4) พบว่าหากควบคุมความดันโลหิตอย่างเคร่งครัด (tight control) ในผู้ป่วยเบาหวาน คือ พยายามควบคุมให้ความดันโลหิตต่ำกว่า 150/80 มิลลิเมตรปรอท สามารถลดอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ลงได้ ดังนี้ โรคหัวใจขาดเลือดร้อยละ 21 โรคหลอดเลือดสมองตีบหรือแตกร้อยละ 44 โรคแทรกซ้อนจากหลอดเลือดขนาดเล็กที่เกิดพยาธิสภาพจากโรคเบาหวาน (microvascular disease) ร้อยละ 37 และการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องกับโรคเบาหวาน ร้อยละ 32 ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่าการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานร่วมด้วยจะได้ประโยชน์มากกว่าในผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงเพียงอย่างเดียวแต่ไม่ได้เป็นเบาหวาน

การควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตร่วมด้วยนั้นควรใช้ยาลดความดันโลหิตควบคู่กับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมในการดำเนินชีวิต กลุ่มยาที่ The Seventh Report of the Joint National Committee (JNC 7) แนะนำว่ามีประสิทธิภาพในการลด

ความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวาน ได้แก่ angiotensin II converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin II receptor blockers (ARBs), ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์, beta blockers และ calcium channel blockers (5) ผลการศึกษาจาก The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) พบว่าการให้ยาลดความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความเสี่ยงของโรคหลอดเลือด เมื่อเปรียบเทียบยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์กับยากลุ่ม ACEIs และ calcium channel blockers พบว่ายากลุ่มไทอะไซด์สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้เหนือกว่าและประหยัดกว่ายาทั้งสองกลุ่ม (6) อย่างไรก็ตาม การให้ยาลดความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานจะต้องพิจารณาถึงผลข้างเคียงจากการใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานาน ผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาลและอินซูลินในเลือด และผลต่อภาวะแทรกซ้อนที่พบในผู้ป่วยเบาหวาน เช่น ยาไฮโดรคลอโรไทอะไซด์ (hydrochlorothiazide : HCTZ) จะทำให้เพิ่มระดับไขมัน น้ำตาลในเลือด (7-9) ยา beta blockers ที่มีคุณสมบัติเป็น non-selective β -blocker จะบดบังอาการเตือนเบื้องต้นจากภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำและมีฤทธิ์ยับยั้ง glycogenolysis และ gluconeogenesis ดังนั้นจึงอาจก่อให้เกิดผลเสียในกรณีผู้ป่วยเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำทำให้กลไกการเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือดเป็นไปได้ช้า (10) จะเห็นได้ว่าผลข้างเคียงดังกล่าวจะทำให้การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดเป็นไปได้ยาก ดังนั้นการหาทางเลือกเพื่อนำมาช่วยในการควบคุมความดันโลหิตให้ได้ตามเกณฑ์ที่แนะนำและผู้ป่วยมีความปลอดภัยจากการใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานานก็ยังคงมีการศึกษาค้นคว้าอยู่อย่างต่อเนื่อง

พืชสมุนไพรเป็นผลผลิตจากธรรมชาติที่มนุษย์รู้จักนำมาใช้เป็นประโยชน์เพื่อการรักษาโรคภัยไข้เจ็บมาอย่างยาวนาน สมุนไพรหลายชนิดที่มีการศึกษาว่าสามารถลดความดันโลหิตได้แก่ กระเจี๊ยบแดง (11-17) หญ้าหวาน (18,19) กระเทียม (20) ระวังอมน้อย (21) เป็นต้น กระเจี๊ยบแดงหรือเรียกสั้น ๆ ว่า กระเจี๊ยบ (Roselle) จัดเป็นพืชในวงศ์ Malvaceae มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ คือ *Hibiscus sabdariffa* เป็นพืชสมุนไพรที่มีการใช้ในหลายประเทศทั่วโลก เช่น อินเดีย แอฟริกา บราซิล ออสเตรเลีย ฮาวาย (22) มีการศึกษาผลในการลดความดันโลหิตสูงของการดื่มน้ำกระเจี๊ยบพบว่า การดื่มน้ำกระเจี๊ยบทำให้ความดันโลหิตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง (13-17) โดยสารสำคัญที่คาดว่า มีฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตในกระเจี๊ยบคือแอนโทไซยานิน (anthocyanins) ซึ่งพบมากในส่วนของดอกและกลีบเลี้ยงของกระเจี๊ยบ (12,23) ปริมาณของแอนโทไซยานินในกระเจี๊ยบที่เคยมีการศึกษาถึงผลลดความดันโลหิตในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงจะมีปริมาณตั้งแต่ 9.6-250 มิลลิกรัม/วัน ให้นานอย่างน้อย 2 สัปดาห์จึงจะเห็นผลในการลดความดันโลหิต (14,15,17) อย่างไรก็ตาม Mozaffari-Khosravi H และคณะ (16) ได้ศึกษาผลลดความดันโลหิตของการดื่มน้ำกระเจี๊ยบในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะ

ความดันโลหิตสูงร่วมด้วย พบว่าเมื่อให้ดื่มชากระเจี๊ยบ 2 กรัม (ซึ่งเป็นชาที่ผลิตจากประเทศชาอูติอาระเบียและไม่ระบุปริมาณแอนโธไซยานิน) วันละ 2 ครั้ง นาน 4 สัปดาห์ สามารถลดความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว (systolic blood pressure) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมเช่นกัน มีการศึกษาทั้งในคนและสัตว์ทดลองพบว่ากลไกที่ทำให้กระเจี๊ยบมีประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิต คือ ฤทธิ์ขับปัสสาวะ (diuretic) (14,24) ฤทธิ์ขยายหลอดเลือด (25) ฤทธิ์ยับยั้ง calcium channel (12) ฤทธิ์ยับยั้ง Angiotensin Converting Enzyme (ACE) (15,23) แต่มีเพียงฤทธิ์การขับปัสสาวะและฤทธิ์ยับยั้ง ACE activity ที่มีหลักฐานในคนว่าสามารถขับโซเดียมได้มากขึ้น (14) และยับยั้ง ACE activity ในเลือด (15) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามผลการศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะของกระเจี๊ยบในการศึกษาดังกล่าวมีจำนวนผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษา (drop out) มากกว่าร้อยละ 20 (14 คน จาก 53 คน) เนื่องจากไม่สามารถทนรสขมของน้ำกระเจี๊ยบสกัดเข้มข้นได้ และมีการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ per protocol ซึ่งทำให้ผลการทดลองที่ได้ไม่สมบูรณ์ ดังนั้นหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่าการดื่มน้ำกระเจี๊ยบสามารถขับปัสสาวะและลดความดันโลหิตได้ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงก็ยังไม่ชัดเจนนัก

ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีแนวคิดที่นำชากระเจี๊ยบที่มีจำหน่ายในประเทศไทยมาศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะและลดความดันโลหิต แต่เนื่องจากชากระเจี๊ยบมีรสเปรี้ยวจึงอาจทำให้ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการดื่ม (14,15) ดังนั้นจึงมีการใช้สารเพิ่มความหวานคือ หญ้าหวาน (Stevia) เพื่อปรุงแต่งรส หญ้าหวานมีชื่อทางวิทยาศาสตร์คือ *Stevia rebaudiana* เป็นพืชที่มีรสหวานไม่ก่อให้เกิดพลังงานและให้ความหวานมากกว่าน้ำตาล 10-15 เท่า (26) แต่สารให้ความหวานที่ได้จากใบหญ้าหวานไม่ทำให้เกิดผลต่อเมแทบอลิซึมและน้ำหนักตัวในระยะยาวเหมือนสารให้ความหวานชนิดอื่น (27,28) สารประกอบสำคัญที่ให้ความหวานในใบหญ้าหวาน ได้แก่ stevioside, rebaudiosides A-E, dulcoside A และ steviobioside (26) นอกจากให้รสหวานแล้วหญ้าหวานยังมีฤทธิ์ลดความดันโลหิตได้อีกด้วย จากการศึกษาในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงพบว่ากรให้ สตีวิโอไซด์ 750-1500 มิลลิกรัม/วัน สามารถลดความดันโลหิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังกินไปอย่างน้อย 1-2 สัปดาห์ (18,19) อย่างไรก็ตามแม้ว่าในสัตว์ทดลองจะพบว่ากระเจี๊ยบ (24) และหญ้าหวาน (29,30) สามารถเพิ่มการขับโซเดียมและน้ำออกทางปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่หลักฐานที่ระบุว่าความดันโลหิตที่ลดลงเป็นผลจากกลไกใดในสมุนไพรทั้งสองชนิดยังมีการศึกษาไม่มากนักในคนและยังไม่มีการศึกษาฤทธิ์ในการขับปัสสาวะของสมุนไพรทั้งสองชนิดเปรียบเทียบกับยา HCTZ ซึ่งเป็นยาขับปัสสาวะที่ใช้ในการลดความดันโลหิต

ดังนั้นจากประโยชน์ของสมุนไพรทั้งสองชนิดดังที่กล่าวมา ผู้วิจัยจึงมีแนวคิดที่จะนำ กระจับกับหญ้าหวานซึ่งเป็นสมุนไพรที่ปลูกและมีจำหน่ายในประเทศไทยมาศึกษาผลของการ ขับปัสสาวะและลดความดันโลหิตเปรียบเทียบกับยา HCTZ ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะ ความดันโลหิตสูง

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อเปรียบเทียบฤทธิ์ขับปัสสาวะของชากระจับ-หญ้าหวานกับยา HCTZ ในผู้ป่วย เบาหวานที่มีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมด้วย

วัตถุประสงค์รอง

เพื่อเปรียบเทียบผลการลดความดันโลหิต การทำงานของไต ระดับน้ำตาลในเลือด ระดับบิเล็กโทรไลต์ในเลือดและในปัสสาวะของชากระจับ-หญ้าหวานกับยา HCTZ ในผู้ป่วย เบาหวานที่มีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมด้วย

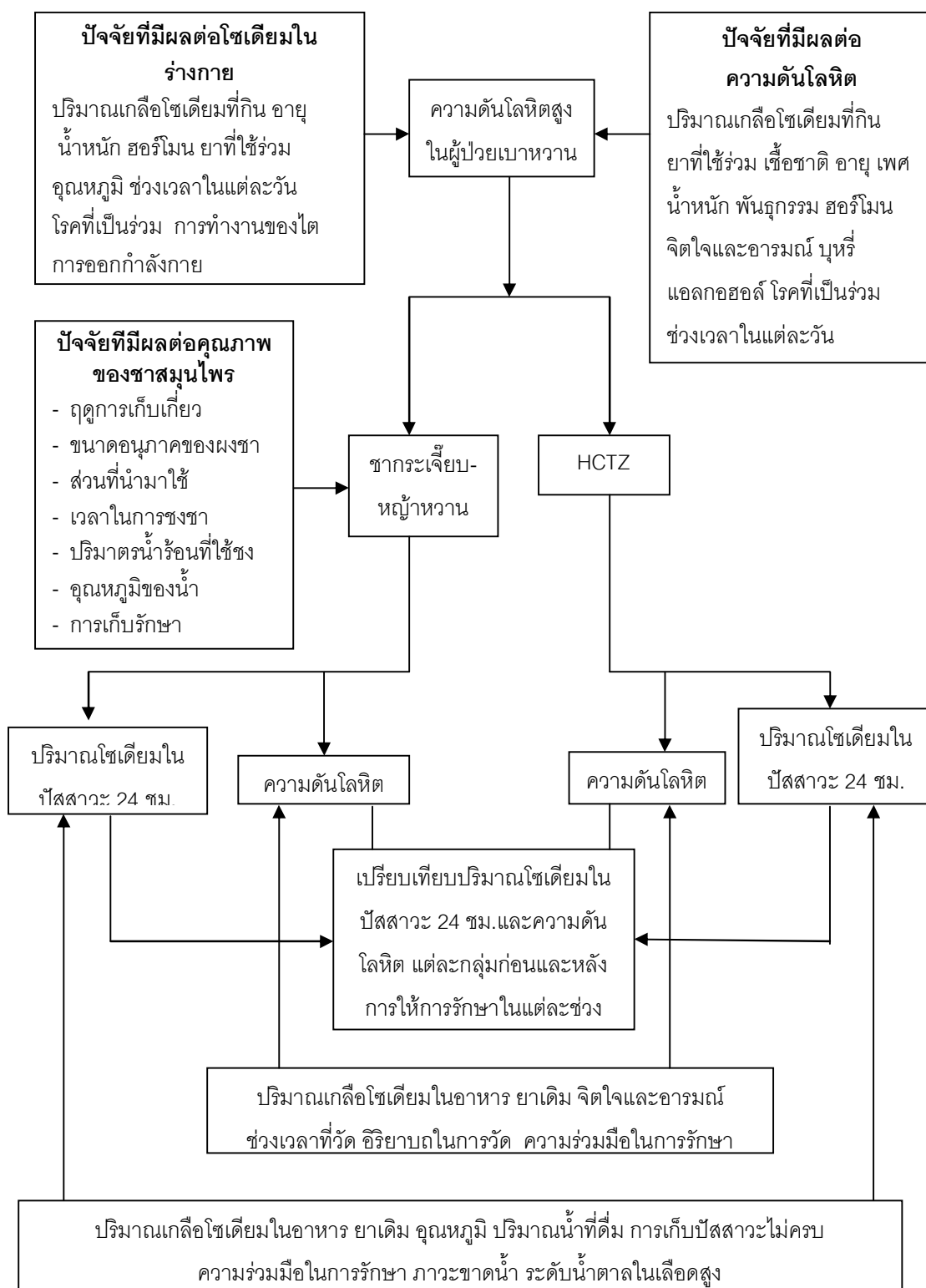
ขอบเขตของการวิจัย

เป็นการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงที่มารักษาที่แผนก อายุรกรรมผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนมกราคมถึงพฤษภาคม 2554

ข้อตกลงเบื้องต้น

ผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมการศึกษามีการบริโภคเกลือในปริมาณที่ไม่เปลี่ยนแปลง และดำเนินชีวิตตามปกติตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา

กรอบแนวคิดของการวิจัย



ภาพที่ 1 กรอบแนวคิดของการวิจัย

คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

- 1 **ฤทธิ์ขับปัสสาวะ** หมายถึงการเพิ่มปริมาณเกลือโซเดียมที่ขับออกทางปัสสาวะและปริมาตรปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมง
- 2 **โรคความดันโลหิตสูง**: เกณฑ์การวินิจฉัย คือ
 - ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว (systolic blood pressure) มากกว่า 140 มิลลิเมตรปรอทหรือความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว (diastolic blood pressure) มากกว่า 90 มิลลิเมตรปรอทมากกว่า 2 ครั้ง จากการวัด 2 ช่วงเวลา
 - มีประวัติเคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูง อาจเคยได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันหรือไม่ได้รับการรักษาด้วยยาลดความดัน
- 3 **โรคเบาหวาน** : เกณฑ์การวินิจฉัย คือระดับกลูโคสในพลาสมาหลังการอดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง (fasting plasma glucose: FPG) มากกว่าหรือเท่ากับ 126 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (มากกว่า 7 mEq/L) โดยเจาะเลือดตรวจอย่างน้อย 2 ครั้งหรือเคยได้รับการวินิจฉัยมาก่อนที่จะเข้าร่วมการศึกษา
- 4 **ภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวานหรือความดันโลหิตสูง** หมายถึง โรคหรือความผิดปกติที่เกิดเนื่องจากโรคเบาหวานหรือโรคความดันโลหิตสูงได้แก่
 - โรคหัวใจและหลอดเลือด หมายถึง โรคที่เกิดขึ้นจากความผิดปกติของหัวใจและหลอดเลือดได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease), ความดันโลหิตสูง (hypertension) และภาวะหลอดเลือดหัวใจแข็ง (arteriosclerosis) ซึ่งเคยได้รับการวินิจฉัยหรือได้รับการรักษามาก่อนที่จะเข้าร่วมการศึกษา
 - ภาวะการทำงานของไตบกพร่อง หมายถึง ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงโดยมีการประมาณค่าอัตราการทำงานของไตน้อยกว่า 60 mL/min/1.73 m² (เมื่อคำนวณด้วยสมการ Thai estimated glomerular filtration rate: Thai eGFR) โดยอาจมีความผิดปกติทางพยาธิสภาพของไตร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้หรือเคยได้รับการวินิจฉัยหรือได้รับการรักษาก่อนที่จะเข้าร่วมการศึกษา
 - จอประสาทตาเสื่อม หมายถึง ภาวะจอประสาทตาเสื่อมจากโรคเบาหวาน (diabetic retinopathy) ซึ่งเคยได้รับการวินิจฉัยหรือได้รับการรักษามาก่อนที่จะเข้าร่วมการศึกษา
- 5 **การออกกำลังกาย** หมายถึง การออกกำลังกายชนิดแอโรบิก นานอย่างน้อย 20-30 นาทีต่อครั้ง

6 ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ หมายถึง ภาวะที่ร่างกายมีระดับไขมันในเลือดต่างไปจากเกณฑ์ที่เหมาะสมได้แก่

- ระดับคอเลสเตอรอลรวม (total cholesterol) สูง
- ระดับ low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) สูง
- ระดับ high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ต่ำ
- ระดับไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride, TG) สูง
- ระดับไขมันผิดปกติแบบใดแบบหนึ่งร่วมกัน 2 อย่างขึ้นไป

เกณฑ์ที่ใช้ตัดสินภาวะไขมันในเลือดผิดปกติใช้ตามเกณฑ์ที่กำหนดโดย National Cholesterol Education Program (NCEP) III (31) โดยผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยและ/หรือได้รับยาลดไขมันในเลือดก่อนที่จะเข้าร่วมการศึกษา

7 การทำงานของไต ในการวินิจฉัยพิจารณาโดยใช้ค่าการขจัดครีเอตินินภายใน 24 ชั่วโมง การประมาณค่าอัตราการทำงานของไต ระดับครีเอตินินในเลือด (serum creatinine) และระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือด (blood urea nitrogen)

8 Creatinine clearance (Clcr) หมายถึง ค่าการขจัดครีเอตินินภายใน 24 ชั่วโมงได้จากการคำนวณโดยใช้สูตรดังนี้

$$\text{Clcr (mL/min)} = \frac{U_{cr} \times V}{S_{cr} \times 1440}$$

V (volume) หมายถึงปริมาณปัสสาวะใน 24 ชั่วโมง หน่วยเป็น มิลลิลิตรต่อ 1440 นาที

U_{cr} (urine creatinine) หมายถึงความเข้มข้นของครีเอตินินในปัสสาวะ หน่วยเป็น มิลลิกรัม/เดซิลิตร

S_{cr} (serum creatinine) หมายถึงความเข้มข้นของครีเอตินินในเลือด หน่วยเป็น มิลลิกรัม/เดซิลิตร วัดด้วยวิธี Roche Diagnostics (Indianapolis, IN) CREA plus (11775642) enzymatic assay on a COBAS INTEGRA 400 plus analyzer

9 Estimated glomerular filtration rate (eGFR) หมายถึง การประมาณค่าอัตราการทำงานของไตคำนวณโดยใช้ Thai eGFR formular (32) ดังนี้

$$\text{eGFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 375 \times \text{Cr}_{enz}^{(-0.848)} \times \text{X}_{age}^{(-0.364)} \times (0.712 \text{ ถ้าเป็นผู้หญิง})$$

Cr_{enz} แทนค่าด้วย ความเข้มข้นของครีเอตินินในเลือด หน่วยเป็น มิลลิกรัม/เดซิลิตร วัดด้วยวิธี enzymatic assay

10 อาการไม่พึงประสงค์จากการรักษา (adverse events) หมายถึง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษาด้วยชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานหรือยา HCTZ แต่อาจจะมีความสัมพันธ์หรือไม่มีความสัมพันธ์กับการรักษาที่ให้ก็ได้

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ได้ข้อมูลเกี่ยวกับผลการขับปัสสาวะและลดความดันโลหิตของชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานในผู้ป่วยเบาหวานเพื่อนำมาพิจารณาเป็นทางเลือกในการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงต่อไป

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

1 ความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวาน

ความดันโลหิตสูงเป็นโรคที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยเบาหวานทั้งชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2 และเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดทั้งขนาดใหญ่และขนาดเล็ก การมีทั้งระดับน้ำตาลและความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมาก พบว่าประมาณร้อยละ 30-75 ของภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวานทั้งจากหลอดเลือดขนาดใหญ่และเล็กมีความเกี่ยวข้องกับความดันโลหิตสูง (33)

1.1 พยาธิสรีรวิทยาของความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวาน (10,33)

กลไกการเกิดความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่น่าจะเป็นความผิดปกติจากทั้งทางกรรมพันธุ์และ/หรือเกิดจากความผิดปกติที่เกิดขึ้นในภายหลัง เช่น ความผิดปกติทางไต ฮอริโมน ความอ้วน ความยืดหยุ่นของหลอดเลือดที่ลดลง และภาวะดื้อต่ออินซูลิน ซึ่งสมมติฐานดังกล่าวพอสรุปได้คือ

1.1.1 กรรมพันธุ์ที่มีแนวโน้มจะเกิดความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวาน

พบว่าในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 มีประวัติความดันโลหิตสูงในครอบครัวได้ถึงร้อยละ 30-40 ส่วนในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าในครอบครัวของผู้ป่วยก็มีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะดื้ออินซูลิน และแนวโน้มของการเกิดความดันโลหิตสูงร่วมด้วยเช่นกัน แต่ไม่ชัดเจนเท่ากับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1

1.1.2 ความผิดปกติของโซเดียม พบว่าผู้ป่วยเบาหวานมีปริมาณโซเดียม

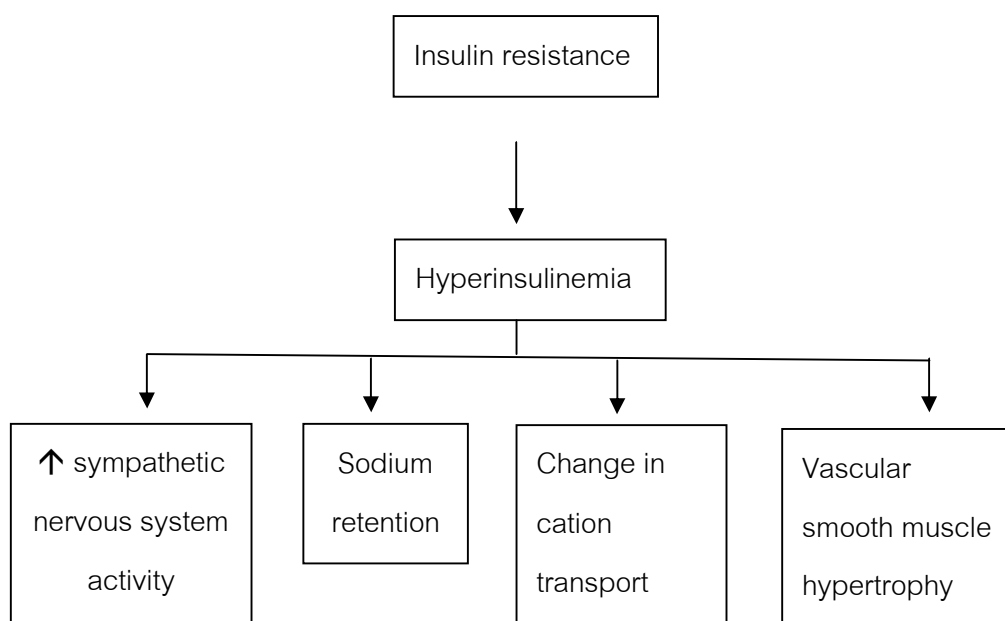
ในร่างกายที่สามารถแลกเปลี่ยนได้ (exchangeable sodium) เพิ่มขึ้นร้อยละ 10 การคั่งของเกลือโซเดียมนี้พบได้ตั้งแต่ผู้ป่วยยังไม่มีภาวะแทรกซ้อนทางไตเกิดขึ้น กลไกที่เกิดเชื่อว่าการเพิ่มอัตราการกรองน้ำตาลที่โกลเมอรูลัสซึ่งจะกระตุ้นการดูดซึมโซเดียมที่ท่อไตส่วนต้นโดย Na^+ -glucose co-transport เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ภาวะที่มีอินซูลินสูงในเลือด (hyperinsulinemia) ก็ทำให้มีการดูดซึมโซเดียมที่ท่อไตเพิ่มขึ้นเช่นกัน ผู้ป่วยเบาหวานจึงเป็นผู้ป่วยที่มีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงปริมาณโซเดียมในอาหาร โดยความดันโลหิตสูงจะขึ้นได้ง่ายเมื่อกินอาหารที่มีโซเดียมสูง (salt sensitivity) การจำกัดปริมาณโซเดียมในอาหารหรือการใช้ยาขับปัสสาวะจึงเป็นวิธีการควบคุมความดันโลหิตที่มักให้ผลดีในผู้ป่วยเบาหวาน

1.1.3 ความผิดปกติของ Atrial natriuretic peptide (ANP) : ANP เป็นสายโพลีเมอร์ของกรดอะมิโนที่พบในร่างกาย หลังจากหัวใจห้องบนขวา มีบทบาทเกี่ยวกับการควบคุมความดันโลหิตและสมดุลน้ำในร่างกาย โดยมีฤทธิ์ขับปัสสาวะและฤทธิ์ขยายหลอดเลือด พบว่าในผู้ป่วยเบาหวานจะมีระดับ ANP ที่สูงกว่าคนทั่วไป เชื่อว่าเป็นเพราะร่างกายมีการตอบสนองต่อการคั่งโซเดียมที่มากกว่าปกติ แต่ในขณะเดียวกันก็พบว่าแม้ระดับ ANP จะสูงขึ้น แต่ฤทธิ์ของ ANP ต่อไตในผู้ป่วยเบาหวานกลับลดลงเป็นเหตุให้ยังคงมีการคั่งโซเดียมในร่างกายอยู่

1.1.4 ระบบ Renin angiotensin aldosterone system (RAAS) ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงจะพบว่ามี plasma renin activity (PRA) ที่ปกติหรือต่ำ ซึ่งการพบว่ามีระดับ PRA ที่ปกติหรือต่ำทั้งๆ ที่มีการเพิ่มขึ้นของโซเดียมในร่างกายแสดงว่าน่าจะมีการผิดปกติในการตอบสนองของระบบ RAAS ที่ทำให้ไม่สามารถกำจัดเกลือออกจากร่างกายได้อย่างมีประสิทธิภาพ

1.1.5 ภาวะดื้ออินซูลิน (Insulin resistance) เป็นลักษณะสำคัญของผู้ป่วยเบาหวานโดยเฉพาะชนิดที่ 2 ระดับอินซูลินที่สูงขึ้นอาจเพิ่มการดูดซึมโซเดียมที่ท่อไต กระตุ้นการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก เพิ่มระดับ norepinephrine ทำให้เพิ่มการตอบสนองของหลอดเลือดต่อ norepinephrine มากขึ้น และมีการสะสมของไขมันในหลอดเลือดเพิ่มขึ้นโดยพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของปริมาณ oxidized low-density lipoprotein บนผนังหลอดเลือดอีกด้วย นอกจากนี้ภาวะดื้ออินซูลินยังทำให้การขยายหลอดเลือดแดงลดลงเนื่องจาก Ca^{2+} ATPase จะทำงานตอบสนองต่ออินซูลินลดลง ทำให้มีแคลเซียมคั่งในเซลล์กล้ามเนื้อในหลอดเลือดแดงมากขึ้น มีผลให้หลอดเลือดมีความตึงตัวสูงกว่าปกติ กลไกการเกิดความดันโลหิตสูงจากภาวะดื้ออินซูลินดังแสดงในภาพที่ 2

1.1.6 ระดับกลูโคสในเลือด การเพิ่มระดับกลูโคสในเลือดจะมีผลทำให้การคลายตัวของเซลล์เยื่อบุผิวหลอดเลือดเสียไปโดยผ่านการกระตุ้นโปรตีนไคเนสซีและลดการสร้างไนตริกออกไซด์ในเซลล์เยื่อบุผิวหลอดเลือด และกลูโคสยังกระตุ้นการหลั่ง endothelin I จากเซลล์เยื่อบุผิวหลอดเลือด ซึ่งมีฤทธิ์ทำให้มีการหดตัวของหลอดเลือดมากขึ้น



ภาพที่ 2 กลไกการเกิดความดันโลหิตสูงจากภาวะดื้ออินซูลิน

1.2 ลักษณะเฉพาะของผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย (1)

ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงร่วมกับเบาหวานจะมีลักษณะเฉพาะที่ต่างออกไปเมื่อเทียบกับที่ไม่มีเบาหวาน ซึ่งลักษณะที่แตกต่างเหล่านั้นนอกจากจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดแล้วยังสำคัญต่อการกำหนดแนวทางในการรักษาผู้ป่วยโดยการเลือกยาที่เหมาะสมต่อภาวะต่างๆ ของผู้ป่วยด้วย ได้แก่

- ตรวจพบปริมาณโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้น (proteinuria) ความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานหลายรายมีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงทางไต การเกิดความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงทางไตที่เกิดจากเบาหวาน (diabetic nephropathy) โดยความดันโลหิตสูงจะเริ่มสูงขึ้นประมาณ 3 ปีหลังจากเริ่มตรวจพบแอลบูมินในปัสสาวะ (albuminuria) และมีการเปลี่ยนแปลงทางไตที่เกิดขึ้นชัดเจนแล้ว (overt nephropathy) ส่วนในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 อาจตรวจพบว่าผู้ป่วยมีความดันโลหิตสูงตั้งแต่เริ่มหรือแม้แต่ก่อนการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน โดยประมาณครึ่งหนึ่งของความดันโลหิตสูงที่ตรวจพบในผู้ป่วยเหล่านี้เกิดขึ้นก่อนที่จะตรวจพบแอลบูมินในปัสสาวะ การเลือกยาลดความดันโลหิตในผู้ป่วยที่มีโรคไตหรือตรวจพบแอลบูมินในปัสสาวะจึงควรเลือกยาที่มีหลักฐานว่าสามารถชะลอความเสี่ยงของไตหรือลดปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะ เช่น ยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors หรือ angiotensin II receptor antagonists (33)

- มีความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่าทาง (orthostatic hypotension) ภาวะนี้พบในผู้ป่วยเบาหวานประมาณร้อยละ 12 พบได้บ่อยในผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานที่เป็นมานาน และรุนแรง (34) ทั้งนี้เกิดจากมีความบกพร่องของระบบประสาทอัตโนมัติ (dysautonomia) และมีปริมาณเลือดที่ค้างในส่วนล่างของร่างกายเพิ่มขึ้น (venous pooling) ทำให้ปริมาณเลือดในร่างกายลดลง และมีเลือดไปเลี้ยงสมองไม่พอตามมา อาจทำให้เกิดอาการหน้ามืด เป็นลมหมดสติขึ้นได้ การรักษาผู้ป่วยเหล่านี้จึงต้องพิจารณาค่าความดันโลหิตในท่านอนด้วย เพื่อไม่ให้ผู้ป่วยเกิดความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่า และควรหลีกเลี่ยงยาที่ยับยั้งการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกโดยเฉพาะยากลุ่ม alpha blockers

- Salt sensitivity และปริมาตรน้ำในร่างกายเพิ่มขึ้น (volume expansion) การบริโภคเกลือโซเดียมมีผลต่อความดันโลหิตต่างกันในกลุ่มคนปกติและคนที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงขึ้นได้ง่ายเมื่อกินอาหารที่มีโซเดียมสูงมักมีภาวะเหล่านี้ ได้แก่ เบาหวาน ภาวะโรคอ้วน การทำงานของไตบกพร่อง ระดับเรนินในเลือดต่ำ คนสูงอายุ การให้การรักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะนี้คือการจำกัดการบริโภคเกลือโซเดียมและให้ยาขับปัสสาวะเพื่อลดปริมาตรน้ำที่เพิ่มขึ้นในร่างกาย

- ความดันโลหิตขณะนอนหลับไม่ลดลง (non dippers) ในคนปกติทั่วไปความดันโลหิตในช่วงนอนหลับจะลดลงต่ำกว่าช่วงตื่นนอนตอนกลางวันมากกว่า 10 มิลลิเมตรปรอท (dippers หรือ nocturnal blood pressure dip) แต่ในผู้ป่วยเบาหวานความดันโลหิตช่วงนอนหลับไม่ลดลงหรือลดลงน้อยกว่า 10 มิลลิเมตรปรอท (non dippers) ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด หลอดเลือดสมองตีบหรือแตก และการดำเนินโรคทางไตเพิ่มขึ้น การควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานจึงควรเลือกใช้ยาลดความดันโลหิตที่ออกฤทธิ์ยาวนานได้ตลอด 24 ชั่วโมง เพื่อให้สามารถควบคุมความดันโลหิตในช่วงกลางคืนได้ดีขึ้น (33)

- Isolated systolic hypertension ผู้ป่วยจะมีความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวมากกว่า 160 มิลลิเมตรปรอท ขณะที่ความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัวอยู่ในเกณฑ์ปกติหรือต่ำ สาเหตุเกิดจาก atherosclerosis ของเส้นเลือดแดงขนาดใหญ่ทำให้ผนังหลอดเลือดแข็ง หลอดเลือดไม่สามารถขยายหรือหดได้ ทำให้ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวเพิ่มขึ้นและอาจมี vascular resistance เพิ่มขึ้นในหลอดเลือดขนาดเล็กด้วย ภาวะนี้พบมากในผู้ป่วยเบาหวานที่อายุน้อย ยาที่สามารถลดความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวได้ดีคือ ยาขับปัสสาวะและ calcium channel blockers

1.3 เกณฑ์การวินิจฉัยความดันโลหิต

Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure ได้แบ่งระดับความรุนแรงของความดันโลหิตไว้ในรายงานฉบับที่ 7 (JNC 7) เป็น 4 ระดับตามตารางที่ 1 ผู้ป่วยทุกรายที่มีความดันโลหิตเกิน 140/90 มิลลิเมตรปรอทอย่างต่อเนื่องควรได้รับยาลดความดันโลหิตร่วมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมในการดำเนินชีวิตที่เหมาะสม

ตารางที่ 1 การแบ่งระดับความดันโลหิตของผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปตามคำแนะนำของ JNC 7 (5)

ระดับความรุนแรง	ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว (มิลลิเมตรปรอท)	ความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว (มิลลิเมตรปรอท)
ความดันโลหิตปกติ	<120	และ<80
Prehypertension	120-139	หรือ 80-89
Stage 1 hypertension	140-159	หรือ 90-99
Stage 2 hypertension	≥160	หรือ ≥100

เนื่องจากในปัจจุบันมีวิธีการวัดความดันโลหิตหลายแบบ ระดับความดันโลหิตที่จะตัดสินผู้ป่วยแต่ละรายว่ามีความดันโลหิตสูงหรือไม่ในแต่ละวิธีจะแตกต่างกันออกไปดังตารางที่ 2 ระดับความดันโลหิตเป้าหมายของการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงทั่วไปคือ ต่ำกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอท ส่วนผู้ป่วยเบาหวานหรือเป็นโรคไตเรื้อรังที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย ความดันโลหิตเป้าหมายควรต่ำกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท พบว่าการควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในระดับเป้าหมายทำให้ลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย และหัวใจวายลงได้ถึงร้อยละ 35-40, 20-25 และมากกว่า 50 ตามลำดับ (5)

ตารางที่ 2 ระดับความดันโลหิตที่ใช้วินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงจากการวัดแบบต่างๆ(35)

วิธีการวัดความดันโลหิต	ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว (มิลลิเมตรปรอท)	ความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว (มิลลิเมตรปรอท)
วัดความดันโลหิตที่คลินิกหรือโรงพยาบาล	140	90
วัดความดันโลหิตแบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง	125-130	80
กลางวัน	130-135	85
กลางคืน	120	70
วัดความดันโลหิตเองที่บ้าน	130-135	85

1.4 การรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวาน

ควรเป็นการรักษาแบบผสมผสานและต่อเนื่องโดยควรคำนึงถึงปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ และโรคอื่นของผู้ป่วยที่มีร่วมด้วย จุดประสงค์ที่สำคัญของการรักษาความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานเพื่อป้องกันหรือชะลอการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือด ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิต หลักการรักษามีดังนี้

1.4.1 การรักษาโดยไม่ใช้ยา (Non-pharmacological treatment) คือ การรักษาโดยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมในการดำเนินชีวิต มีแนวทางดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แนวทางการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสำหรับความดันโลหิตสูงตามคำแนะนำของ JNC 7 (5)

แนวทาง	คำแนะนำ	ความดันโลหิต ขณะหัวใจบีบตัว ที่ลดลงโดยประมาณ (มิลลิเมตรปรอท)
การลดน้ำหนัก	ควบคุมน้ำหนักให้อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสม ดัชนีมวลกาย (body mass index) อยู่ระหว่าง 18.5-24.9 กิโลกรัม/ตารางเมตร	5-20 (ต่อน้ำหนักตัวที่ลดลง 10 กิโลกรัม)
การกินอาหารตาม แนวทาง DASH	อาหารพวกผัก ผลไม้ และผลิตภัณฑ์นม ไขมันต่ำร่วมกับการลดปริมาณไขมันทั้งหมด และไขมันอิ่มตัวในอาหาร	8-14
การลดปริมาณ โซเดียมในอาหาร	ปริมาณโซเดียมในอาหารไม่เกินวันละ 2.4 กรัม หรือเกลือแกงไม่เกินวันละ 6 กรัม	2-8
การเคลื่อนไหว ร่างกาย	ออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ เช่น การเดินเร็ว อย่างน้อย 30 นาที 3 ครั้งต่อสัปดาห์	4-9
การจำกัดการดื่ม แอลกอฮอล์	ไม่เกิน 1 drink ^a ในเพศหญิง หรือไม่เกิน 2 drinks ในเพศชาย	2-4

DASH = Dietary Approaches to Stop Hypertension

a = 1 drink เท่ากับ เอทานอล 15 มิลลิลิตร หรือเบียร์ 360 มิลลิลิตร (1 กระป๋อง) หรือไวน์ 150 มิลลิลิตร หรือวิสกี้ 45 มิลลิลิตร

1.4.2 การรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตสูง (Pharmacological treatment)

ยาในปัจจุบันที่มีหลักฐานว่ามีประโยชน์สามารถใช้ในการรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานมีทั้งหมด 5 กลุ่ม คือ angiotensin II converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin II receptor blockers (ARBs), ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์, beta blockers และ calcium channel blockers การพิจารณาเลือกใช้ยาลดความดันโลหิตนั้นควรเป็นยาที่มีหลักฐานหรือเหตุผลสนับสนุนว่าได้ผลดี สามารถลดอัตราการเกิดโรคแทรกซ้อนทางหลอดเลือดทั้งขนาดเล็กและขนาดใหญ่ได้ หรือสามารถลดอัตราการเจ็บป่วยหรืออัตราการตายได้ โดยมีผลข้างเคียงที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตและความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยน้อยที่สุด

1.4.2.1 กลุ่มยาที่ใช้ในการลดความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวาน

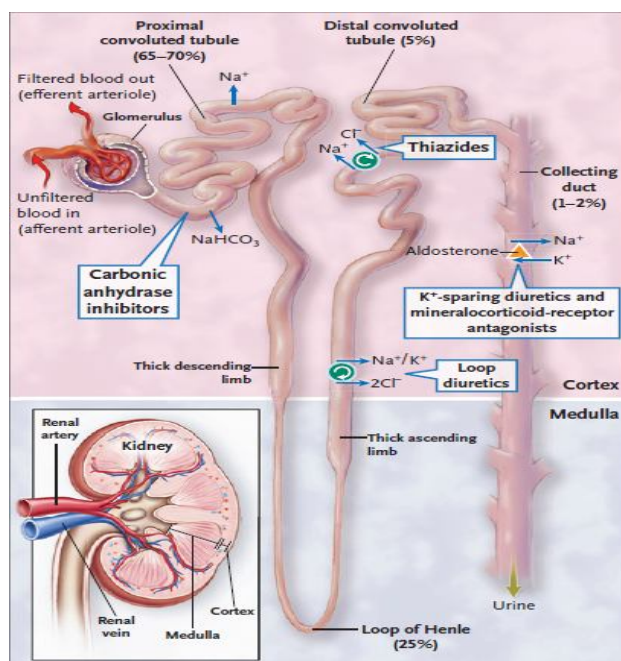
1.4.2.1.1 ยาขับปัสสาวะ (Diuretics) เป็นยาลดความดันโลหิตที่มีข้อมูลในการรักษาทางคลินิกขนาดใหญ่ที่สามารถลดอุบัติการณ์และการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุหรือผู้ป่วยที่มี isolated systolic hypertension ผลการศึกษา ALLHAT(6) พบว่าการให้ยา chlorthalidone ซึ่งเป็นยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ ขนาด 12.5-25 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงทั้งที่เป็นและไม่เป็นเบาหวาน สามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง และอัตราการเสียชีวิตไม่ต่างจากยากกลุ่ม calcium channel blocker คือ amlodipine และยา ACEI คือ lisinopril ยิ่งกว่านั้นผู้ป่วยที่ได้รับยาขับปัสสาวะยังมีโอกาสเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวต่ำกว่ายาอื่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย อีกหนึ่งการศึกษาคือ Systolic Hypertension in the Elderly Program Study (SHEP) ที่ศึกษาในผู้ป่วยสูงอายุ 60 ปีขึ้นไปที่มี isolated systolic hypertension จำนวน 4,736 ราย มีผู้ป่วยเบาหวานร้อยละ 12.3 โดยให้ยา chlorthalidone ขนาดต่ำ (12.5–25 มิลลิกรัม/วัน) พบว่าการรักษาด้วยยาขับปัสสาวะสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดสมองได้ร้อยละ 34 โดยจะได้ประโยชน์เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยเบาหวานเป็น 2 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวาน (33) กลุ่มยาขับปัสสาวะที่ใช้ในการลดความดันโลหิตแบ่งตามตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยาที่บริเวณท่อไตได้ดังภาพที่ 3 ได้แก่

- **Thiazide diuretics** ออกฤทธิ์ที่ท่อไตส่วน distal convoluted tubule โดยยับยั้งการขนส่งร่วมกัน (cotransport) ของ Na^+/Cl^- ทำให้ลดการดูดกลับโซเดียมคลอไรด์ ขนาดยาที่ใช้ในการลดความดันโลหิตจะใช้ขนาดต่ำ เช่น HCTZ และ chlorthalidone ใช้ขนาด 12.5–25 มิลลิกรัม/วัน ผลข้างเคียงที่สำคัญของยากกลุ่มนี้ คือ การเกิดความผิดปกติของระดับอิเล็กโทรไลต์ในร่างกาย โดยเฉพาะโพแทสเซียมและแมกนีเซียมในเลือดต่ำ กรดยูริกสูง นอกจากนี้

ยาอาจทำให้มีระดับไขมันในเลือดผิดปกติและเพิ่มภาวะดีออสโตรินด้วย อย่างไรก็ตามผลเหล่านี้เกิดขึ้นน้อยเมื่อใช้ยาในขนาดต่ำ (36)

- **Loop diuretics** ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับของโซเดียมและคลอไรด์ที่บริเวณ Henle's loop ของท่อไต ทำให้มีการขับน้ำและเกลือแร่ต่างๆ ได้แก่ โซเดียม คลอไรด์ แมกนีเซียม และแคลเซียม โดยปกติจะไม่ได้ใช้ในการลดความดันโลหิตเว้นแต่ผู้ป่วยมีอาการบวมน้ำหรือยังไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ด้วยยา 2 ชนิดขึ้นไป มักใช้ในผู้ป่วยที่มีไตวายหรือหัวใจล้มเหลวร่วมด้วย หรือเมื่อใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์แล้วไม่ได้ผล (36)

- **Potassium-sparing diuretics** ออกฤทธิ์ยับยั้งการแลกเปลี่ยน Na^+/K^+ ใน collecting tube โดยยา spironolactone และ eplerenone จะยับยั้งที่ตัวรับ aldosterone ส่วนยา amiloride และ triamterene จะยับยั้งช่องทางนำส่งโซเดียมบริเวณเนื้อเยื่อบริเวณ collecting tube โดยตรง ทำให้ยับยั้งการดูดกลับของ Na^+ และการขับ K^+ (37) ดังนั้นทำให้มีการขับน้ำและโซเดียมและลดการสูญเสียโพแทสเซียมไปกับปัสสาวะ ยาในกลุ่ม potassium-sparing ไม่ควรใช้เป็นยาเดี่ยวในการลดความดันโลหิต เนื่องจากลดความดันโลหิตได้น้อย มักให้ร่วมกับยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide หรือ loop เพื่อป้องกันภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (36)



ภาพที่ 3 ตำแหน่งในการออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะที่ท่อไต (38)

1.4.2.1.2 Beta blockers เป็นยาที่มีความเหมาะสมในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจหรือหลังเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (post-myocardial infarction) การศึกษาพบว่ายาในกลุ่มนี้สามารถลดอัตราการตายในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานได้ดีเท่ากับหรือมากกว่าผู้ป่วยทั่วไป อย่างไรก็ตามควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral artery disease) หรือในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้ง่ายเพราะการปิดกั้น beta receptors อาจทำให้บังคับอาการของระดับน้ำตาลในเลือดต่ำและทำให้มีการฟื้นตัวจากภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำได้ช้า ทั้งยังทำให้เพิ่ม peripheral vascular resistance อีกด้วย เพราะไปปิดกั้น beta 2 receptors ซึ่งมีหน้าที่ขยายหลอดเลือด นอกจากนี้ยังพบว่ายาในกลุ่มนี้อาจทำให้ระดับไขมันในเลือดผิดปกติโดยเพิ่มไตรกลีเซอไรด์และลด HDL-cholesterol (10) การหยุดยาในกลุ่มนี้แบบกะทันหันจะเกิดภาวะที่เรียกว่า Beta blocker withdrawal syndromes เนื่องจากมี upregulation ของตัวรับ beta มากขึ้นอย่างรวดเร็วทำให้ร่างกายตอบสนองต่อ catecholamine มากขึ้นจึงเกิดอาการใจสั่นหัวใจเต้นเร็วผิดปกติ มีความดันโลหิตสูงขึ้นรวดเร็ว จนอาจเกิดอันตรายต่อผู้ป่วย เช่น เพิ่มโอกาสเกิดอัมพาต หัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (39)

1.4.2.1.3 Calcium channel blockers จากการศึกษาของ Systolic Hypertension in Europe Trial (Syst-Eur) ในผู้ป่วยสูงอายุที่มี isolated systolic hypertension จำนวน 4,695 คน และร้อยละ 10.5 ที่มีเบาหวานร่วมด้วย พบว่าการใช้ยา nitrendipine ซึ่งเป็น dihydropyridine calcium channel blocker ชนิดออกฤทธิ์ยาว สามารถลดอุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดและอัตราการตายในผู้ป่วยเบาหวานสูงอายุได้ร้อยละ 69 และ 55 ตามลำดับ นอกเหนือจากฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตโดยตรง ยาในกลุ่ม non dihydropyridine calcium channel blockers ได้แก่ verapamil และ diltiazem อาจช่วยชะลอการเสื่อมของไตและลดโปรตีนในปัสสาวะ และยังมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดบางประเภทด้วย ยาในกลุ่ม calcium channel blockers มีข้อดีที่ไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงทางด้านเมแทบอลิซึม และไม่เพิ่มภาวะดื้อต่ออินซูลิน (33) กลไกการออกฤทธิ์ลดความดันโลหิตของยาในกลุ่มนี้ คือ ยาจะไปยับยั้งแคลเซียมเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด ทำให้เกิด peripheral vasodilation, ลด total peripheral resistance (afterload) และลดการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardial contractility) และอัตราการเต้นหัวใจ เป็นผลให้ลดความต้องการในการใช้ออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardial oxygen demand)

1.4.2.1.4 Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs)

ยากลุ่มนี้สามารถชะลอการเสื่อมของไตและลดโปรตีนในปัสสาวะได้ดีกว่ายากลุ่มอื่นจึงเหมาะที่จะใช้ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีโปรตีนในปัสสาวะร่วมด้วย การให้ยา ACEIs ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 สามารถลดการรั่วของแอลบูมินทางปัสสาวะ และมีผลช่วยชะลอการเสื่อมของไตได้ นอกจากนี้ยา ACEIs ยังสามารถเพิ่มความไวต่ออินซูลิน ทำให้การออกฤทธิ์ของอินซูลินดีขึ้น (33) การศึกษา Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)(40) เป็นการศึกษาผลการใช้ยา ramipril ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 55 ปีขึ้นไปและมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ เช่น มีประวัติโรคหลอดเลือดมาก่อน หรือเป็นโรคเบาหวานร่วมกับมีความดันโลหิตสูง หรือตรวจพบแอลบูมินในปัสสาวะ พบว่าผู้ป่วยเบาหวานจากการศึกษานี้มี 3,577 ราย (ร้อยละ 38.4) จากผู้ป่วยทั้งหมด 9,297 ราย พบว่ายา ramipril สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง และอัตราการเสียชีวิตโดยรวมในผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติร้อยละ 22, 33 และ 24 ตามลำดับ และลดการเกิด overt nephropathy ได้ร้อยละ 16 กลไกการออกฤทธิ์คือ ยับยั้ง angiotensin converting enzyme ทำให้ angiotensin I ไม่เปลี่ยนไปเป็น angiotensin II ส่งผลให้ความดันโลหิตลดลง อาการไม่พึงประสงค์ของยากลุ่มนี้คือ ยาในกลุ่ม ACEIs อาจทำให้เกิดอาการไอ ซึ่งเกิดจากการเพิ่มระดับของ bradykinin และอาจเกิด angioedema ได้ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ร่วมกับยากลุ่ม potassium-sparing diuretics เนื่องจากทำให้เกิดโพแทสเซียมในเลือดสูงได้

1.4.2.1.5 Angiotensin II receptor antagonists (ARBs) การศึกษา

Losartan intervention for Endpoint Reduction (LIFE) เป็นการศึกษาการใช้ยา losartan เทียบกับยา atenolol ในผู้ป่วยอายุ 55-80 ปี ที่มีความดันโลหิตสูงร่วมกับ left ventricular hypertrophy จากการตรวจคลื่นหัวใจร่วมด้วย มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 9,193 ราย และในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน 1,195 ราย (ร้อยละ 13 ของผู้ป่วยทั้งหมด) ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา losartan สามารถลด composite endpoint ของการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย การเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบหรือแตก และการเสียชีวิตโดยรวมได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา atenolol สำหรับในผู้ป่วยเบาหวาน ยา losartan ยังสามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจและจากทุกสาเหตุได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วยกลไกการออกฤทธิ์คือ ออกฤทธิ์ขัดขวางเอนไซม์ angiotensin II ที่ตัวรับ angiotensin II subtype I (AT1) ทำให้เอนไซม์ angiotensin II ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ ยากลุ่ม ARBs จึงจะให้ผลที่จำเพาะมากกว่ายาในกลุ่ม ACEIs และไม่มีผลต่อการเพิ่มระดับของ bradykinin และ prostaglandin เหมือนกับยากลุ่ม ACEIs จึงมีผลข้างเคียง โดยเฉพาะการไอน้อยกว่า ACEIs (10)

2 กระจี้บแดง (Roselle)

กระจี้บแดงหรือเรียกสั้น ๆ ว่า กระจี้บ จัดเป็นพืชในวงศ์ Malvaceae มีชื่อทางวิทยาศาสตร์คือ *Hibiscus sabdariffa* เป็นสมุนไพรพื้นบ้านที่มีการใช้ในหลายประเทศทั่วโลก เช่น แอฟริกา อินเดีย บราซิล ออสเตรเลีย ฮาวาย (22) ในประเทศไทยมีการใช้ประโยชน์มากมายจาก กระจี้บ คือ เป็นทั้งอาหาร เครื่องดื่ม และยาพื้นบ้านรักษาโรค มีการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ กระจี้บพบว่านอกจากสามารถลดความดันโลหิตแล้ว กระจี้บยังมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอื่น ได้แก่ ลดระดับคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ ป้องกันเซลล์ตับในหนูขาว ชะลอการเจริญของเนื้องอก กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน ลดไข้และแก้ปวดในหนูขาว ด้านการก่อการกลายพันธุ์ในแบคทีเรีย เป็นต้น (41,42)

องค์ประกอบทางเคมีของ กระจี้บที่สำคัญ คือ แอนโธไซยานิน พบมากในส่วนดอก กลีบดอกชั้นนอก (sepal) และใบประดับ (bract) แอนโธไซยานินเป็นสารในกลุ่มฟลาโวนอยด์ที่ทำให้ กระจี้บมีสีม่วงแดง นอกจากนี้ยังมีกรดอินทรีย์หลายชนิด เช่น ascorbic acid, citric acid, malic acid และ tartaric acid กรดเหล่านี้ทำให้ กระจี้บมีรสเปรี้ยว และยังมีวิตามินเอ pectin และแร่ธาตุอื่น ๆ ได้แก่ แคลเซียม ฟอสฟอรัส แมกนีเซียม เป็นต้น ส่วนใบและยอดอ่อนมีวิตามินเอ แคลเซียมและฟอสฟอรัสในปริมาณสูง (41,42) สารสำคัญใน กระจี้บที่คาดว่า จะมีฤทธิ์ในการลดความดันโลหิต คือ แอนโธไซยานิน โดยแอนโธไซยานิน 2 ชนิดที่พบมากใน กระจี้บ คือ delphinidin-3-sambuside (ร้อยละ 85 ของปริมาณแอนโธไซยานินทั้งหมด) และ cyanindin-3-sambubioside คุณสมบัติทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ของแอนโธไซยานินทั้ง 2 ชนิด เมื่อให้ทางปากจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วในทางเดินอาหาร มีความเข้มข้นสูงสุดในเลือด (Cmax) 1.26 และ 2.23 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ตามลำดับ ระยะเวลาที่ทำให้ระดับยา มีความเข้มข้นสูงสุด (Tmax) คือ 2 และ 1.5 ชั่วโมงตามลำดับ และค่าครึ่งชีวิตคือ 3.34 และ 2.18 ชั่วโมงตามลำดับ (43)

2.1. การศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับผลในการลดความดันโลหิตของ กระจี้บ

ผลการสืบค้นงานวิจัยของสมุนไพร กระจี้บพบว่า มีบทความเกี่ยวกับผลของ กระจี้บในการลดความดันโลหิตสูงในคนทั้งหมด 5 การศึกษา ที่มีวัตถุประสงค์เพื่อหาผลของ กระจี้บในการลดความดันโลหิตในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง โดยมีรูปแบบการศึกษาเชิงสุ่มที่มีกลุ่มเปรียบเทียบโดย 3 การศึกษาจะเปรียบเทียบ กระจี้บกับยาหลอก (ชาดำและน้ำผลไม้ที่แต่งสีและกลิ่น) ส่วนอีก 2 การศึกษาเปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม ACEIs (captopril และ

lisinopril) เกณฑ์ในการคัดคนเพื่อเข้าร่วมการศึกษา คือ ผู้เข้าร่วมศึกษามีความดันโลหิตอยู่ในช่วง 120/80 – 160/100 มิลลิเมตรปรอทและต้องไม่เคยได้รับยาลดความดันโลหิตมาก่อนหรือหากมี ยาลดความดันโลหิตก็ต้องหยุดยาอย่างน้อย 1 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา ยกเว้นการศึกษาของ Haji Faraji M และ Haji Tarkhani A (13) ที่ให้ผู้ป่วยหยุดยาลดความดันโลหิตก่อน 1 สัปดาห์ ส่วนเกณฑ์ในการคัดออก คือ ผู้เข้าร่วมการศึกษาจะต้องไม่เป็นโรคดังต่อไปนี้ โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหัวใจ โรคเกี่ยวกับต่อมไทรอยด์ โรคไต โรคตับ มะเร็ง ความดันโลหิตสูงชนิดที่ทราบสาเหตุ (secondary hypertension) หญิงตั้งครรภ์ ผู้ที่แพ้กระเจี๊ยบหรือยาที่ใช้เป็นกลุ่มควบคุม จำนวน ผู้เข้าร่วมการศึกษา ระยะเวลาในการศึกษา ผลการศึกษาที่มีรายละเอียดดังตารางที่ 4 ความดันโลหิตที่ใช้ในการประเมินตัวชี้วัดของทั้งการศึกษาทั้ง 5 การศึกษาเป็น office blood pressure ทั้งหมด

วิธีการเตรียมกระเจี๊ยบและการให้การรักษาในผู้ป่วยกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ในแต่ละการศึกษาแตกต่างกันดังตารางที่ 5 ผลการศึกษาของแต่ละการศึกษาคือพบว่าการดื่ม น้ำกระเจี๊ยบสามารถลดความดันโลหิตได้ทั้ง 5 การศึกษา โดยในกลุ่มที่ดื่มน้ำกระเจี๊ยบจะมี ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (ชา ชาดำ และน้ำผลไม้สังเคราะห์) แต่เมื่อเทียบกับยากกลุ่ม ACEIs (captopril และ lisinopril) กระเจี๊ยบจะลดความดันโลหิตได้น้อยกว่า ดังแสดงในตารางที่ 4 อย่างไรก็ตามแต่ละการศึกษายังมี ข้อสงสัยเกิดขึ้นนี้ Haji Faraji M และ Haji Tarkhani AH (13) ไม่ได้ระบุจำนวนที่แน่ชัดของปริมาณ กระเจี๊ยบที่ให้ผู้ป่วยดื่ม ระบุเพียงว่าชงผงกระเจี๊ยบแดง 2 ช้อนชา ผสมน้ำ 1 แก้ว ทิ้งไว้เวลาน 20-30 นาที เท่านั้น Herrera-Arellano และคณะ (14) ศึกษาในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง เปรียบเทียบการดื่มสารสกัดจากน้ำกระเจี๊ยบกับยา captopril มีจำนวนผู้ป่วยที่ถอนตัวออกจาก การศึกษาในกลุ่มที่ได้รับสารสกัดจากน้ำกระเจี๊ยบถึง 15 คน (จาก 53 คน) โดยมี 14 คนที่ไม่ สามารถทนรสชาติของสารสกัดจากน้ำกระเจี๊ยบได้จึงทำให้จำนวนผู้ป่วยระหว่างสองกลุ่มที่ศึกษา ไม่สมดุล Mozaffari-khosravi H และคณะ (16) ศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะความดัน โลหิตสูงร่วมด้วย โดยเปรียบเทียบผลในการลดความดันในกลุ่มที่ดื่มน้ำกระเจี๊ยบและชาดำ ในการศึกษานี้เลือกตัวเปรียบเทียบที่อาจมีผลต่อความดันโลหิตได้ เนื่องจากชาดำมักมีคาเฟอีน แคลเทชิน (catechine) หรือฟลาโวนอยด์ ซึ่งเป็นสารประกอบที่มีผลต่อความดันโลหิตได้ (44) นอกจากนั้นการใช้น้ำตาลเป็นสารให้ความหวานของชายังไม่เหมาะในผู้ป่วยเบาหวานที่ต้องการ ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดด้วย และสุดท้าย McKay DL และคณะ (17) เป็นการศึกษาแบบ ปกปิดสองทางโดยเปรียบเทียบการดื่มน้ำกระเจี๊ยบเทียบกับน้ำผลไม้สังเคราะห์ แต่ในการศึกษานี้ ค่าความดันโลหิตเฉลี่ยเริ่มต้นของผู้เข้าร่วมศึกษาน้อยกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท

ตารางที่ 4 การเปรียบเทียบการศึกษาดังกล่าวถึงผลลดความดันโลหิตของกระเจี๊ยบในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง (13-17,45)

ผู้วิจัย/ปีที่ตีพิมพ์	รูปแบบการศึกษา	Enrollment	n ¹ / Treatment		Drop out (E/C)	ระดับความดัน โลหิต ²	ระยะเวลา ที่ศึกษา	ผลลดความดันโลหิต	
			E	C				E	C
Haji Faraji. M et al (1999)	Randomized, controlled	80	31 ST	23 OT	26 (NA/NA)	Stage II	2 wks	SBP -17.6±11.3 DBP -10.9±7.6	-6.3±6.6 -3.5±5.2
Herrera-Arellano. A et al (2004)	Randomized, controlled	90	38 HS extract	32 Captopril	20 (15/5)	Pre-HT & Stage I	4 wks	SBP -14.2±11.2 DBP -11.2±6.9	-16.4±9.6 -13.1±7.2
Herrera-Arellano. A et al (2007)	Randomized, double-blind, controlled	193	86 HS extract	84 Lisinopril	22 (14/9)	Stage I & II	4 wks	SBP -17.1±10.0 DBP -12.0±7.0	-23.3±7.0 -15.4±6.0
Mozaffari- Khosravi. H et al (2009)	Randomized, controlled	60	27 ST	26 BT	7 (3/4)	Pre-HT & Stage I	4 wks	SBP -15.0±7.5 DBP -4.3±12.3	+8.4±11.0 +4.6±11.8
McKay. DL et al (2010)	Randomized, double-blind, controlled	66	35 ST	30 Placebo	1 (0/1)	Pre-HT & Stage I	6 wks	SBP -7.2±11.4 DBP -3.1±7.0	-1.3±10.0 -0.5±7.5

คำย่อ E = experimental, C = control; HS extract = *Hibiscus sabdariffa* extract; BT = black tea; OT = ordinary tea; ST = sour tea; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; wks = weeks

¹ n = จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจนถึงสิ้นสุดการศึกษา

² ระดับความดันโลหิต แบ่งตามเกณฑ์ของ JNC 7

ตารางที่ 5 วิธีการเตรียมกระเจี๊ยบและตัวควบคุมในการศึกษาผลลดความดันโลหิตของ
กระเจี๊ยบในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง (13-17,45)

ผู้วิจัย/ปีที่ตีพิมพ์	การเตรียมกระเจี๊ยบ	ตัวควบคุม	วิธีการให้การรักษาแก่ผู้เข้าร่วมวิจัย
Haji Faraji. M et al (1999)	ไม่ได้กล่าวถึงในบทความ	ไม่ได้กล่าวถึงในบทความ (ชาธรรมชาติไม่ระบุชนิด)	กระเจี๊ยบหรือชาผง 2 ชช. ชงในน้ำ ต้มเดือด 20 -30 นาที 1 แก้ว ไม่ระบุความถี่ในการดื่มต่อวัน ให้นาน 12 วัน
Herrera-Arellano A et al (2004)	ตากในที่แห้งและมีดที่อุณหภูมิห้องจากนั้นบดให้ได้ขนาด < 2 มม. แล้วมาบรรจุใส่ซองกระดาษ ปริมาณ 10 กรัม/ซอง (ปริมาณของแอนโธไซยานิน 9.3 มก./ซอง)	ยาเม็ด captopril 25 มก. วันละ 2 ครั้ง	กระเจี๊ยบผง 1 ซอง (10 กรัม) ชงน้ำ ต้มเดือด 500 มล. นาน 10 นาที กินวันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า นาน 4 สัปดาห์
Herrera-Arellano. A et al (2007)	ตากในที่แห้งและมีดที่อุณหภูมิห้องจากนั้นบดให้ได้ขนาด < 2 มม. นำไปเคี่ยว ในน้ำ 60° C นาน 8 ชม. นำสารสกัดมาระเหยในภาวะความดันต่ำ แล้วทำให้เป็นผงตัวขบวนการ freeze dried ผงกระเจี๊ยบ 10 กรัม ที่ได้นำมาบรรจุใส่ซองอลูมิเนียม (ปริมาณของแอนโธไซยานิน 250 มก./ซอง)	lisinopril 10 มก. บดผสม กับกลีเซอรีนและสีสังเคราะห์ ใส่ในน้ำกระสายยา (vehicle) ที่เหมาะสมแล้วบรรจุซองให้กินวันละครั้ง	กระเจี๊ยบผงหรือยา lisinopril 1 ซอง ละลายในน้ำ 250 มล. กินวันละ 1 ครั้ง นาน 4 สัปดาห์
Mozaffari-Khosravi. H et al (2009)	ไม่ได้กล่าวถึงในบทความ (ชากระเจี๊ยบ)	ไม่ได้กล่าวถึงในบทความ (ชาดำ)	ชากระเจี๊ยบหรือชาดำ 1 ซอง (2 กรัม) ชงน้ำ ต้มเดือด 240 มล. นาน 20-30 นาที ใส่น้ำตาลก้อน 5 กรัม กินวันละ 2 ครั้ง เข้า-เย็น ระหว่างมื้ออาหาร นาน 4 สัปดาห์
McKay. DL et a. (2010)	ไม่ได้กล่าวถึงในบทความ (แต่มีการหาปริมาณของ anthocyanines ที่มีในชากระเจี๊ยบและยาหลอก)	ใช้รสกระเจี๊ยบสังเคราะห์ 16-18 หยด (1.2 มล.) ผสมน้ำ 240 มล. ใส่รสแคนเบอร์รี่และราสเบอร์รี่สังเคราะห์และใส่สีผสมอาหาร	ชากระเจี๊ยบ 1 ซอง (1.25 กรัม) ใส่น้ำ ต้มเดือด 240 มล. แชนาน 6 นาที กินวันละ 3 ครั้ง นาน 6 สัปดาห์ (ปริมาณแอนโธไซยานินในชากระเจี๊ยบและยาหลอกคือ 7.04 และ 0.0 มก./ซอง ตามลำดับ)

ซึ่งยังไม่จัดว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูงตามเกณฑ์ของ JNC 7 นอกจากนั้นการศึกษาทั้ง 5 การศึกษาไม่มีการวิเคราะห์แบบ Intention to treat (ITT)

โดยสรุปแล้วทั้ง 5 งานวิจัยจะแสดงให้เห็นว่าการดื่มน้ำกระเจี๊ยบสามารถลดความดันโลหิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก (ชา ชาดำ และน้ำผลไม้) แต่เมื่อเทียบกับยากลุ่ม ACEIs (captopril และ lisinopril) กระเจี๊ยบจะลดความดันโลหิตได้น้อยกว่า โดยขนาดกระเจี๊ยบที่สามารถลดความดันโลหิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือตั้งแต่ 3.75-4 กรัม/วัน ปริมาณของแอนโธไซยานินในกระเจี๊ยบที่มีผลลดความดันโลหิตในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงคือ 9.6-250 มิลลิกรัม/วัน และต้องให้นานอย่างน้อย 2 สัปดาห์ จึงจะเห็นผลในการลดความดันโลหิต และมี 1 การศึกษาที่พบว่ากระเจี๊ยบสามารถลดความดันโลหิตได้อย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยเบาหวาน

2.2 ฤทธิ์ทางด้านเภสัชวิทยาของกระเจี๊ยบที่คาดว่าจะทำให้ความดันโลหิตลดลง

2.2.1 ฤทธิ์การขับปัสสาวะ

จากการศึกษา Herrera-Arellano และคณะ (14) ศึกษาในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงระดับน้อยถึงปานกลางโดยให้สารสกัดจากน้ำกระเจี๊ยบผง 10 กรัม (มีปริมาณแอนโธไซยานินของละ 9.6 มิลลิกรัม) วันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า เปรียบเทียบกับการกินยา captopril 25 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง นาน 4 สัปดาห์ พบว่ากระเจี๊ยบมีฤทธิ์ในการขับโซเดียมทางปัสสาวะ (natriuresis) โดยพบว่าในกลุ่มที่ดื่มน้ำกระเจี๊ยบมีความเข้มข้นของโซเดียมในปัสสาวะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก 106 เป็น 125 mEq/L/24 hrs ($p < 0.001$) ส่วนปริมาณของโพแทสเซียม คลอไรด์ และความเป็นกรด-ด่างในปัสสาวะไม่เปลี่ยนแปลง การศึกษาในสัตว์ทดลองโดย Riberiro และคณะ (24) ศึกษาผลขับปัสสาวะของการให้สารสกัดจากน้ำกระเจี๊ยบในหนูทดลองพบว่าหลังเก็บปัสสาวะครบ 6 ชั่วโมงในหนูที่ได้สารสกัดจากน้ำกระเจี๊ยบทางปากในขนาด 40 มิลลิลิตร/กิโลกรัม จะมีปริมาตรปัสสาวะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้น้ำเปล่า และไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา HCTZ ขนาด 25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และผลของปริมาณโซเดียมที่ขับทางปัสสาวะก็เช่นกันกลุ่มที่ได้รับสารสกัดจากน้ำกระเจี๊ยบจะมีปริมาณโซเดียมที่ขับทางปัสสาวะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้น้ำเปล่า (6.5 กับ 2.7 mEq/L/kg) และไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา HCTZ (4.2 mEq/L/kg)

2.2.2 ฤทธิ์ยับยั้ง angiotensin I converting enzyme (ACE)

Ojeda D และคณะ (23) ศึกษาในหลอดทดลองเพื่อหาฤทธิ์ในการยับยั้ง ACE activity ของแอนโธไซยานิน 2 ชนิดที่พบมากในกระเจี๊ยบ คือ delphinidin-3- sambuside และ cyanidin-3-sambubioside ซึ่งพบว่าสารทั้งสองชนิดมีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของ เอนไซม์ angiotensin I โดยการแย่งจับที่บริเวณ active site ของเอนไซม์ดังกล่าว

2.2.3 ฤทธิ์ยับยั้ง calcium channel

Ajay M และคณะ (12) ศึกษาผลของสารสกัดกระเจี๊ยบต่อการตอบสนองของหลอดเลือดในหนูที่ความดันโลหิตสูงพบว่ามีการขยายหลอดเลือดของหลอดเลือดแดงใหญ่ เอออร์ตาโดยผ่านกลไกการกระตุ้นการหลั่งไนตริกออกไซด์ที่ผนังหลอดเลือดและการยับยั้ง แคลเซียมเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด

2.2.4 ฤทธิ์ขยายหลอดเลือด

รพีพร เทียมจันทร์ (25) ศึกษาฤทธิ์ลดความดันโลหิตและกลไกการออกฤทธิ์ของกระเจี๊ยบในหนู พบว่าสารสกัดด้วยน้ำของกระเจี๊ยบในขนาด 62.5, 125 และ 250 มิลลิกรัม/กิโลกรัม จะมีฤทธิ์ลดความดันโลหิตและลดอัตราการเต้นของหัวใจหนูขาวที่มีความดันโลหิตปกติ โดยมีกลไกผ่านตัวรับฮิสตามีนิกและมัสคารินิก ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ alpha หรือ beta และไม่มีผลรบกวนการส่งสัญญาณประสาทของระบบประสาทซิมพาเทติก แต่ฤทธิ์ในการลดความดันเป็นผลมาจากการคลายตัวของหลอดเลือดโดยผ่านทางเอ็นโดทีเลียมและกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด

2.3 การศึกษาทางคลินิกอื่นๆ ของกระเจี๊ยบในคน

2.3.1 ผลของกระเจี๊ยบต่อระดับไขมันและกลูโคสในเลือด

Gurrola-Diaz CM และคณะ (46) พบว่าเมื่อให้กระเจี๊ยบผงบรรจุแคปซูล (100 มิลลิกรัมต่อแคปซูล) ขนาด 1.42 มิลลิกรัม/กิโลกรัม วันละ 1 ครั้งก่อนอาหารเช้า นาน 30 วัน ในผู้ป่วยที่มีภาวะโรคอ้วนลงพุง (Metabolic syndrome) สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือด คอเลสเตอรอล low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) และเพิ่ม high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) เมื่อเทียบกับก่อนกิน กระเจี๊ยบจาก 103.8 ± 24.7 , 199.8 ± 40.5 , 130.1 ± 34.8 และ 32.0 ± 5.8 เป็น 95.1 ± 24.1 , 179.7 ± 21.2 , 104.1 ± 20.4 และ 44.5 ± 8.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ และการศึกษาของ Mozaffari-Khosravi H และคณะ (47) ที่เปรียบเทียบผลต่อระดับไขมันในเลือดระหว่างชากระเจี๊ยบกับชาดำในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะความดันโลหิตสูง โดยการรักษาที่ให้ คือ ให้ดื่มชากระเจี๊ยบ

2 กรัม ชงในน้ำร้อน 240 มิลลิลิตร วันละ 2 ครั้ง และใส่น้ำตาลก้อน 5 กรัม พบว่าชากระเจี๊ยบสามารถลดระดับคอเลสเตอรอล LDL-C ไตรกลีเซอไรด์ และเพิ่ม HDL-C อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมัน คือ -7.6, -14.9, -8.0 และ +16.7 9 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ และชากระเจี๊ยบยังสามารถลด LDL-C ได้มากกว่าชาดำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

2.3.2 ผลในการขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะ

วิฑูรย์ ประสงค์วัฒนาและคณะ(48) ศึกษาผลของการดื่มชากระเจี๊ยบต่อการขับกรดยูริกทางปัสสาวะ (uricosuric effect) โดยให้อาสาสมัครทั้งเคยและไม่เคยมีนิ่วในไตดื่มชากระเจี๊ยบขนาด 3 กรัม/วัน ติดต่อกันนาน 15 วัน พบว่าในกลุ่มอาสาสมัครที่เคยมีประวัตินิ่วในไตมีการเพิ่มการขับกรดยูริกทางปัสสาวะจาก 5.31 ± 1.63 เป็น 6.98 ± 2.96 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ม² แต่ไม่พบผลในการป้องกันการเกิดนิ่วในไต นอกจากนี้ในการศึกษานี้ยังพบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของปริมาณโซเดียมที่ขับออกทางปัสสาวะและปริมาตรปัสสาวะที่ขับออกภายใน 24 ชั่วโมง ($p > 0.05$) ทั้งในกลุ่มอาสาสมัครเคยและไม่เคยมีนิ่วในไต

2.4 การทดสอบความเป็นพิษของกระเจี๊ยบในสัตว์ทดลอง

Ali และคณะ (42) รายงานว่าเมื่อให้สารสกัดด้วยน้ำจากดอกกระเจี๊ยบฉีดเข้าช่องท้องหนูถีบจักรทั้งสองเพศพบว่าขนาดที่ทำให้สัตว์ทดลองตายจำนวนครั้งหนึ่ง (LD_{50}) มากกว่า 5,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เมื่อให้สารสกัดด้วยน้ำจากดอกกระเจี๊ยบกับกระต่ายและให้กับหนูขาวทางปากค่า LD_{50} เท่ากับ 129.1 กรัม/กิโลกรัม และ 5 กรัม/กิโลกรัม ตามลำดับ ไม่พบการเกิดพิษในหนูถีบจักรและหนูขาวที่กินสารสกัดด้วยน้ำจากดอกกระเจี๊ยบขนาด 4 มิลลิกรัม/กิโลกรัม Akindahunsi และ Olaleye (49) ให้สารสกัดกระเจี๊ยบด้วยแอลกอฮอล์ทางปากแก่หนูขาว 6 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มควบคุมให้สารละลายโซเดียมคลอไรด์ 0.9% กลุ่มที่ 2, 3, 4, 5 และ 6 ได้รับสารสกัดจำนวน 1, 3, 5, 10 และ 15 ครั้ง ครั้งละ 250 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ตามลำดับ พบว่าหนูทุกกลุ่มที่ได้รับส่วนสกัดมีค่า serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) และ serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT) สูงขึ้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่ไม่มีผลต่อระดับของ alkaline phosphatase และ lactate dehydrogenase หนูที่ได้รับสารสกัด 15 ครั้งจะมีระดับแอลบูมินในเลือดสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ลักษณะเนื้อเยื่อของตับและหัวใจในหนูทุกกลุ่มไม่มีการเปลี่ยนแปลง จากการศึกษาชี้แนะว่าการกินสารสกัดจากกระเจี๊ยบ 150-180 มิลลิกรัม/วัน มีความปลอดภัยในสัตว์ทดลอง แต่ถ้ากินในขนาดสูงเป็นระยะเวลานานอาจทำให้เป็นเกิดพิษต่อตับได้

3 หญ้าหวาน (Stevia)

มีชื่อวิทยาศาสตร์คือ *Stevia rebaudiana* เป็นพืชที่มีคุณสมบัติให้รสหวานที่ไม่ก่อให้เกิดพลังงานและใช้เป็นสารให้ความหวานแทนน้ำตาลมานานมากกว่า 20 ปี ส่วนใบของหญ้าหวานจะมีสารประกอบมากมายที่ให้ความหวาน เช่น stevioside, rebaudiosides A-E, dulcoside A และ steviolbioside โดยสตีวิโอไซด์ (stevioside) จะเป็นสารประกอบหลักที่พบประมาณร้อยละ 5-10 ของผงแห้งของใบหญ้าหวาน มีรสหวานจัด โดยมีความหวานกว่าน้ำตาลซูโครสถึง 300 เท่า (26) ส่วนผงแห้งจากใบหญ้าหวานจะมีความหวานมากกว่าน้ำตาลประมาณ 10-15 เท่า (หญ้าหวาน 1 ช้อนชาจะเทียบเท่ากับน้ำตาลทราย 1 ถ้วย) (50) สารให้ความหวานที่ได้จากใบหญ้าหวานไม่ทำให้เกิดผลต่อเมแทบอลิซึมและน้ำหนักตัวในระยะยาวเหมือนสารให้ความหวานชนิดอื่น (27,28) Anton SD และคณะ (27) ศึกษาผลของสารให้ความหวาน 3 ชนิด ได้แก่ หญ้าหวาน แอสปาเทม และซูโครส ต่อระดับน้ำตาลหลังมื้ออาหาร (postprandial sugar) ความอยากอาหาร (satiety) และการบริโภคอาหาร (food intake) ในอาสาสมัครสุขภาพดี 19 คน และคนอ้วน 12 คน พบว่าหญ้าหวานสามารถลดระดับน้ำตาลหลังมื้ออาหารและแคลอรีจากการบริโภคอาหารทั้งวันได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) เมื่อเทียบกับซูโครส และสามารถลดระดับอินซูลินหลังมื้ออาหารอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับทั้งซูโครสและแอสปาเทม ($p < 0.01$) แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงต่อความอยากอาหารในสารให้ความหวานทั้งสามชนิด นอกจากนี้เป็นสารให้ความหวานแล้วยังมีการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของหญ้าหวาน ได้แก่ ฤทธิ์ลดความดันโลหิต ฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือด ฤทธิ์ขับปัสสาวะ ฤทธิ์ต่อต้านการเกิดเนื้องอก (anti-tumor) ฤทธิ์ต้านมะเร็ง เป็นต้น (26)

3.1. การศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับผลต่อความดันโลหิตของหญ้าหวาน

Chan และคณะ (18) ได้ศึกษาเชิงสุ่ม แบบปกปิดสองข้าง ถึงประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตและความปลอดภัยของการกินสตีวิโอไซด์เทียบกับยาหลอกเป็นเวลานานในผู้ป่วยชาวจีนที่มีความดันโลหิตที่ระดับอ่อนถึงปานกลางจำนวน 106 คน พบว่าถ้าให้ผู้ป่วยกินสตีวิโอไซด์ 750 มิลลิกรัม/วัน นาน 1 ปี จะลดทั้งความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวและหัวใจคลายตัวอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับค่าพื้นฐานและเทียบกับยาหลอก โดยกลุ่มที่ได้สตีวิโอไซด์ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวลดลงจาก 166.0 ± 9.4 เป็น 152.6 ± 6.8 มิลลิเมตรปรอท และความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัวลดลงจาก 104.7 ± 5.2 เป็น 90.3 ± 3.6 มิลลิเมตรปรอท ($p < 0.05$) และเริ่มเห็นผลลดความดันโลหิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอกในเดือนที่ 3 หลัง

กินสติวไอโซด์ อาการไม่พึงประสงค์จากสติวไอโซด์มีเพียง คลื่นไส้ วิงเวียนและท้องอืด ในการศึกษาถัดมาของ Hsieh MH และคณะ (19) ศึกษาเชิงสุ่ม แบบปกปิดสองข้าง ในผู้ป่วย ความดันโลหิตสูงชาวจีนเช่นกันจำนวน 174 คน พบว่าหลังจากการให้ผู้ป่วยรับประทานสติวไอโซด์ 1,500 มิลลิกรัม/วัน เทียบกับยาหลอก ติดตามไป 2 ปี ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวและหัวใจ คลายตัวในผู้ป่วยกลุ่มที่รับประทานสติวไอโซด์ ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยความดันโลหิต ขณะหัวใจบีบตัวลดลงจาก 150 ± 7.3 เป็น 140 ± 6.8 มิลลิเมตรปรอท และความดันโลหิตขณะหัวใจ คลายตัวลดลงจาก 95 ± 4.2 เป็น 89 ± 3.2 มิลลิเมตรปรอท เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น ($p < 0.05$) ผลข้างเคียงที่เกิดเหมือนกับการศึกษาของ Chan และคณะ แต่มีการศึกษาของ Ferri และคณะ (51) ที่พบว่าหลังให้ผงแห้งใบหญ้าหวานที่มีสติวไอโซด์เป็นส่วนประกอบ โดยให้ขนาด 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ในผู้ป่วยความดันโลหิตที่ระดับอ่อนถึงปานกลางนาน 6 สัปดาห์ ไม่พบ การเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิตอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก

3.2. การศึกษาเกี่ยวกับฤทธิ์ขับปัสสาวะของหญ้าหวาน

ยังไม่มีหลักฐานการศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะของสารสกัดจากหญ้าหวานหรือ สติวไอโซด์ในคน มีเพียงการศึกษาของ Melis MS (29) ที่ศึกษาในหนูทดลองที่พบว่าการให้ น้ำหญ้าหวาน (ใบหญ้าหวาน 66.7 กรัมต่อน้ำ 100 มิลลิลิตร) ให้ครั้งละ 2 มิลลิลิตร วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลานาน 40 และ 60 วัน จะมีผลทำให้เส้นเลือดที่ไปเลี้ยงไตขยายตัวและเพิ่มปริมาณเลือด ไปเลี้ยงไตมากขึ้นเป็นผลให้ลดความดันเลือด ขับน้ำและเกลือโซเดียมเพิ่มขึ้น

3.3. การทดสอบความเป็นพิษและความปลอดภัยของหญ้าหวานในสัตว์ทดลอง

ความเป็นพิษในสัตว์ทดลอง มีรายงานพิษเฉียบพลันว่า LD_{50} ของสติวไอโซด์ใน หนูถีบจักร เมื่อฉีดเข้าเส้นเลือดคือ 0.89 กรัม/กิโลกรัม ฉีดเข้าช่องท้องคือ 1.38 กรัม/กิโลกรัม และฉีดเข้าทางผิวหนังคือ 1.67 กรัม/กิโลกรัม ส่วนการทดสอบกับหนูขาวเมื่อให้ทางปากค่า LD_{50} คือ 8.2 กรัม/กิโลกรัม สำหรับการศึกษาระยะยาวโดยการให้สารละลายสติวไอโซด์ 7% ผสมใน อาหารให้หนูเพศผู้และเพศเมียกินทุกวันนาน 3 เดือน พบว่าไม่มีความผิดปกติจากการตรวจ พยาธิสภาพของอวัยวะภายในและองค์ประกอบทางเคมีไม่เปลี่ยนแปลง ด้านการกลายพันธุ์และการเกิดมะเร็ง สติวไอโซด์ไม่เป็นสารก่อการกลายพันธุ์ต่อแบคทีเรียชนิดและสายพันธุ์ต่าง ๆ ที่นำมาทดสอบ และไม่มีฤทธิ์ทำให้เกิดความผิดปกติของโคโมโซมของคน ด้านระบบการสืบพันธุ์ เมื่อให้หนูกินสติวไอโซด์ในขนาด 2.5 กรัม/กิโลกรัม/วัน ทุกวัน พบว่าไม่มีผลกระทบต่อ การคุมกำเนิด หรือการสืบพันธุ์ของหนูทั้งเพศผู้และเพศเมียในรุ่นพ่อแม่ และไม่มีความผิดปกติทาง พันธุกรรมในรุ่นลูกและในรุ่นหลาน (52)

4 การประเมินฤทธิ์ขับปัสสาวะของยา

การคัดเลือกอาสาสมัครที่เหมาะสมในการศึกษาเพื่อหาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาขับปัสสาวะควรเป็นอาสาสมัครสุขภาพดีเนื่องจากมีตัวแปรกวน (confounding variable) น้อย แต่ในความเป็นจริงการนำผลมาใช้ทางคลินิกไม่ได้ เนื่องจากผู้ป่วยจะมีพยาธิสภาพของร่างกายที่แตกต่างกันออกไปซึ่งอาจได้รับประโยชน์จากยาขับปัสสาวะได้มากกว่าอาสาสมัครสุขภาพดี ข้อบ่งใช้ในการใช้ยาขับปัสสาวะส่วนใหญ่ คือ ใช้แก้ไขความผิดปกติของสมดุลเกลือแร่และน้ำในร่างกาย ตัวชี้วัดที่นำมาใช้ในการประเมินฤทธิ์ขับปัสสาวะของยา คือ ปริมาณของโซเดียมและปริมาตรปัสสาวะที่ขับทางไต (53)

4.1 การควบคุมสมดุลของโซเดียมในร่างกาย (54)

โซเดียมเป็นอิเล็กโทรไลต์ที่สำคัญของน้ำภายนอกเซลล์ (extracellular fluid) และเป็น cation ที่มีมากที่สุดในร่างกาย คือ 60 mEq/kg ปริมาณโซเดียมร้อยละ 30 ของปริมาณโซเดียมทั้งหมดในร่างกายจะรวมกับกระดูก (ประมาณ 2 ใน 3 ไม่สามารถแลกเปลี่ยนได้) ร้อยละ 70 ที่เหลือของปริมาณโซเดียมทั้งหมดเป็นส่วนที่มีการแลกเปลี่ยนได้ เรียกว่า “exchangeable sodium” ซึ่งส่วนใหญ่ละลายอยู่ใน extracellular fluid โซเดียมที่อยู่ใน extracellular fluid นี้จะเป็นตัวควบคุมปริมาณของน้ำทั้งหมดในร่างกาย

4.1.1 ปัจจัยที่มีผลต่อสมดุลโซเดียม

ร่างกายได้รับโซเดียมจากการกินอาหารประมาณวันละ 150–300 mEq/L หรืออยู่ในรูปเกลือแกง (โซเดียมคลอไรด์) ซึ่งจะมากขึ้นขึ้นอยู่กับชนิดอาหารที่กิน การสูญเสียโซเดียมส่วนใหญ่จะขับออกทางปัสสาวะ บางส่วนออกทางเหงื่อและทางอุจจาระ การเสียโซเดียมทางปัสสาวะจะมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับปริมาณโซเดียมที่ได้รับ ถ้ากินโซเดียมมากจะถูกขับออกทันทีประมาณร้อยละ 50 จะถูกขับออกภายใน 24 ชั่วโมงแรก ส่วนที่เหลือจะค่อย ๆ ถูกขับออกมาใน 2-3 วันต่อมา ทุก ๆ 140 mEq ของโซเดียมที่กินเพิ่มขึ้นในร่างกายจะเก็บน้ำไว้ประมาณ 1 ลิตร ในภาวะปกติปริมาณโซเดียมที่ได้รับกับปริมาณโซเดียมที่ขับออกจะต้องเท่ากัน ไตเป็นตัวปรับปริมาณของโซเดียมในร่างกาย โซเดียมจะถูกขับออกมากับปัสสาวะในความเข้มข้นเท่ากับพลาสมา เมื่อผ่านมาในท่อไตจะมีการดูดกลับโซเดียมมากกว่าร้อยละ 99 ของโซเดียมที่ถูกกรองออกมาโดยร้อยละ 65 จะถูกดูดกลับที่ท่อไตส่วนต้น (proximal tubule) ร้อยละ 20–25 ที่ถูกดูดกลับที่ Henle's loop ร้อยละ 7 – 8 ถูกดูดกลับที่ท่อไตส่วนปลายและท่อไตรวม และที่เหลือประมาณร้อยละ 1 จะถูกขับออกทางปัสสาวะ

ในคนปกติความเข้มข้นของโซเดียมในพลาสมาไม่ค่อยจะเปลี่ยนแปลง ดังนั้นปริมาณโซเดียมที่ถูกขับออกมาในปัสสาวะจึงขึ้นอยู่กับอัตราการกรองและการดูดกลับของโซเดียมในท่อไต อัตราการกรองจะมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับปัจจัย 3 อย่าง คือ แรงดันน้ำในหลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลัส แรงดันใน Bowman's capsule และความเข้มข้นของโปรตีนในพลาสมา ซึ่งพบว่าถ้าอัตราการกรองลดลงจากการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิต การอุดตันในทางเดินปัสสาวะ พยาธิสภาพของเนื้อเยื่อที่ทำหน้าที่ในการกรอง และความเข้มข้นของโปรตีนในเลือดเพิ่มขึ้น จะส่งผลทำให้โซเดียมถูกกรองออกมาลดลงด้วย

4.1.2 ปัจจัยที่มีผลต่อการดูดกลับของโซเดียมมีดังนี้

- ความสมดุลของโกลเมอรูลัสกับท่อไต (glomerulotubular balance) เกิดขึ้นภายในไตไม่ขึ้นอยู่กับปัจจัยภายนอกไต เมื่อมีอัตราการกรองเพิ่มขึ้นการดูดกลับของโซเดียมที่ท่อไตก็เพิ่มขึ้นตาม กลไกนี้ส่วนใหญ่เกิดที่ proximal tubule
- ฮอริโมน aldosterone เป็นฮอริโมนที่สร้างจากต่อมหมวกไตส่วนนอก มีผลเพิ่มการดูดกลับของโซเดียมใน distal convoluted tubule และ collecting tubule นอกจากนี้ยังเพิ่มการดูดกลับโซเดียมในต่อมเหงื่อ ต่อมน้ำลายและลำไส้ใหญ่ ฮอริโมนนี้มีความสำคัญมากในการปรับสมดุลโซเดียมในร่างกายให้เหมาะสม
- แรงดันที่มีผลต่อการดูดกลับของโซเดียมและน้ำที่ท่อไต (intrarenal physical force) คือแรงดันน้ำลดลงและแรงดันออสโมติกของหลอดเลือดฝอยรอบ ๆ ท่อไตเพิ่มขึ้น เมื่อแรงดันน้ำลดลงและแรงดันออสโมติกเพิ่มขึ้น จะมีผลทำให้การดูดกลับโซเดียมและน้ำเพิ่มขึ้น ดังที่จะพบในกรณีท้องเสีย โดยมีการเสียโซเดียมและน้ำออกจากร่างกายทำให้ปริมาณของพลาสมาลดลง ความเข้มข้นของโปรตีนเพิ่มขึ้น อัตราการกรองลดลง ขณะเดียวกันจะมีการดึงโซเดียมและน้ำออกจากช่องว่างระหว่างเซลล์ด้านข้างของท่อไตเข้าสู่หลอดเลือดฝอยรอบ ๆ เพิ่มขึ้น
- ฮอริโมน natriuretic เป็นฮอริโมนที่สร้างจากสมองและหัวใจห้องบน มีฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับของโซเดียมที่ท่อไตโดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Na-K ATPase ที่เยื่อผนังเซลล์ทางด้านข้างของท่อไต นอกจากนี้ยังลดการหลั่งฮอริโมน aldosterone และทำให้หลอดเลือดขยายตัว
- ฮอริโมนอื่น ๆ ที่มีผลต่อการดูดกลับของโซเดียมที่ท่อไต เช่น catecholamine, angiotensin II, cortisol, insulin, estrogen

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบข้ามกลุ่มการรักษา เจริญสุ่มและไม่ปกปิดการรักษาทั้งสองฝ่าย (Randomized open-label crossover study) ที่ทำการวิจัยในแผนกอายุรกรรมผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนมกราคมถึงพฤษภาคม 2554 และขั้นตอนการดำเนินงานวิจัยในครั้งนี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงที่มารักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

1.1 ขนาดตัวอย่าง

สมมติฐานการวิจัย คือ ปริมาณของโซเดียมที่ขับออกทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงจากการดื่มชากระเจี๊ยบและหญ้าหวานน้อยกว่าหรือเทียบเท่าการกินยา HCTZ ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมด้วย และมีการคำนวณขนาดตัวอย่าง ดังนี้

$$\text{จากสูตร } n/\text{group} = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{2(\mu_2 - \mu_1 - \delta)^2}$$

กำหนด

$$\alpha = 0.05, Z_{\alpha} = Z_{0.05} = 1.64 \text{ (one-tailed)}$$

$$\beta = 0.20, Z_{\beta} = Z_{0.20} = 0.84 \text{ (one-tailed)}$$

μ_1 = ค่าเฉลี่ยของปริมาณโซเดียมที่ขับออกภายใน 24 ชั่วโมงของยาตัวที่ 1

μ_2 = ค่าเฉลี่ยของปริมาณโซเดียมที่ขับออกภายใน 24 ชั่วโมงของยาตัวที่ 2

δ = ค่าความแตกต่างที่ยอมรับได้ของค่าเฉลี่ยของปริมาณโซเดียมที่ขับออกภายใน 24 ชั่วโมงระหว่างยาทั้งสองชนิด กำหนดให้มีค่าเท่ากับ 45 mEq/L

$$\sigma^2 = \text{Pooled variance} = \frac{(n_1 - 1)SD_1^2 + (n_2 - 1)SD_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

เนื่องจากยังไม่เคยมีการศึกษาเปรียบเทียบฤทธิ์ขับปัสสาวะของซากะเจียบเทียบกับยา HCTZ ในผู้ป่วยเบาหวานและมีความดันโลหิตสูงร่วมด้วยมาก่อน ดังนั้นจึงใช้ผลการศึกษาของ Roberts CJ และคณะ (55) ที่เปรียบเทียบผลการขับโซเดียมและกรดยูริกทางปัสสาวะและฤทธิ์ลดความดันโลหิตของยาขับปัสสาวะ 3 ชนิด ได้แก่ bendrofluzide spironolactone และ tienilic acid ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง พบว่าค่าเฉลี่ยของปริมาณโซเดียมที่ขับออกภายใน 24 ชั่วโมงของยา bendrofluzide 5 มิลลิกรัม/วันและยา spironolactone 100 มิลลิกรัม/วัน เป็น 270 และ 210 mEq/L ตามลำดับ และค่าความเบี่ยงเบนมาตรฐานของประชากรคือ 30 และ 20 mEq/L ตามลำดับ ($n_1=n_2=13$) เมื่อนำมาหาค่าความแปรปรวนดังสูตรข้างต้นจะได้ค่า $\sigma^2 = 650$ เมื่อนำมาแทนค่าจะได้จำนวนผู้ป่วยต่อกลุ่มที่ต้องการศึกษาคือ 9 คน ถ้าคาดว่าผู้ป่วยร้อยละ 10 ออกจากโครงการในระหว่างการวิจัย ดังนั้นจำนวนผู้ป่วยต่อกลุ่มที่ต้องการ คือ 10 คน ดังนั้นจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการวิจัยครั้งนี้คือ 20 คน เมื่อกำหนดระดับความเชื่อมั่นเท่ากับร้อยละ 95 และอำนาจในการทดสอบเท่ากับร้อยละ 80

1.2 เกณฑ์การคัดตัวอย่าง

1.2.1 เกณฑ์การคัดตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย

- ผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี
- ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2
- หลัง run in period (14 วัน) มีความดันโลหิตขณะวัดที่บ้าน (home blood pressure monitoring) อยู่ระหว่างช่วง 135/85 -160/100 มิลลิเมตรปรอท รายละเอียดการวัดความดันโลหิตที่บ้านและการปฏิบัติตัวแสดงในหัวข้อ 4.3 การวัดความดันโลหิต

1.2.2 เกณฑ์การคัดตัวอย่างออกจากการวิจัย

- ผู้ป่วยมีประวัติแพ้กระเจียบ หล้าหวาน ยา HCTZ หรือยาในกลุ่มซัลโฟนาไมด์
- ผู้ป่วยตั้งครรภ์
- ผู้ป่วยที่มีระดับซีรัมครีเอตินินมากกว่า 2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร
- ค่าอะมิโนทรานสเฟอเรสมากกว่าค่าปกติ 3 เท่า
- ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือด (โซเดียม โพแทสเซียม คลอไรด์ ไบคาร์บอเนต)
- ผู้ป่วยที่เป็นความดันโลหิตสูงชนิดทุติยภูมิ (secondary hypertension)

2 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

2.1 เครื่องวัดความดันโลหิตที่ใช้คือ Microlife® รุ่น BP 3AC1-1 PC ซึ่งผ่านการรับรองโดย British hypertension society และ European Society of hypertension

2.2 ยาเม็ด HCTZ ขนาด 25 มิลลิกรัม/เม็ด เม็ดสีเหลืองบรรจุในแผงอลูมิเนียมฟอยด์กันแสง ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรม

2.3 กระเจี๊ยบและหญ้าหวานผลิตจาก บริษัทเขาค้อทะเลภูจำกัด ได้รับการรับรองมาตรฐานเกษตรอินทรีย์ โดยสำนักงานมาตรฐานเกษตรอินทรีย์ (มกท.) เลขที่ FF13949 และ PP13949 และผ่านการรับรองมาตรฐานในด้านกระบวนการผลิตที่ดีในด้านอาหาร (GMP : Good Manufacturing Practice) การเตรียมชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานอยู่ในรูปแบบของซองชาสำหรับชงในน้ำร้อน ส่วนผสมในแต่ละซองประกอบด้วย กระเจี๊ยบ 2 กรัม ร่วมกับหญ้าหวาน 0.2 กรัม โดยไม่ได้รับปริมาณแอนโธไซยานินในผลิตภัณฑ์ แต่มีการตรวจสอบเอกลักษณ์ของชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานโดยเทคนิคโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (High performance liquid chromatography: HPLC) เอชพีแอลซีโครมาโทแกรมที่ได้ดังแสดงในภาคผนวก ฉ

2.4 แบบบันทึกข้อมูลและเอกสารให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วย

2.4.1 แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (ภาคผนวก ก)

2.4.2 แบบฟอร์มตารางบันทึกความดันโลหิต (ภาคผนวก ข)

2.4.3 เอกสารแนะนำวิธีการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงที่ถูกต้อง (ภาคผนวก ค)

2.4.4 เอกสารข้อมูลสำหรับอาสาสมัครโครงการวิจัย (ภาคผนวก ง)

2.4.5 เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย (ภาคผนวก จ)

3 การเก็บข้อมูลและวิธีดำเนินการวิจัย

ขั้นตอนการศึกษาและการให้การรักษาดังแสดงในภาพที่ 4

3.1 Run in period : visit 0 เริ่มคัดเลือกผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วยจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยที่มารักษาที่แผนกอายุรกรรมผู้ป่วยนอก ชั้น 1 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงและสนใจเข้าร่วมโครงการ ได้รับการชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยอาจได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ตามเอกสารข้อมูลสำหรับอาสาสมัครโครงการวิจัย (ภาคผนวก ง) และให้ผู้ป่วยลงชื่อในเอกสารยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (ภาคผนวก จ) ในกรณีที่ผู้ป่วยความดันโลหิตไม่ถึงเกณฑ์คัดเข้าและกินยาลดความดันโลหิตอยู่อย่างน้อย 2 ชนิด จะมีการควบคุมความดันโลหิตโดยแพทย์จะพิจารณาให้ผู้ป่วยหยุดยาลดความดันโลหิต 1 ชนิด (ยกเว้นกลุ่ม beta blockers) เป็นเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์หรือ 5 เท่าของ

ค่าครึ่งชีวิตของยาที่หยุด หรือผู้ป่วยที่กินยา HCTZ เดิม จะต้องหยุดยา HCTZ ก่อนเข้าร่วมการศึกษาเช่นกัน โดยให้ผู้ป่วยนำเครื่องวัดความดันโลหิตอัตโนมัติไปวัดที่บ้านโดยวัดติดต่อกัน 7 วัน ก่อนถึงวันเริ่มให้การรักษ จากนั้นผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ยความดันโลหิตตามเกณฑ์จะถูกคัดเลือกเข้าสู่การศึกษา ส่วนการรักษาโรคความดันโลหิตสูงที่เหลือ ยาลดน้ำตาลในเลือดหรือยาเดิมของผู้ป่วยยังคงได้รับยาขนาดเดิมไม่มีการปรับเปลี่ยนตลอดการศึกษา

3.2 Treatment period I* : visit 1 ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าศึกษาจะได้รับการเจาะเลือดและตรวจปัสสาวะ เพื่อเป็นค่าเริ่มต้น ผู้ป่วยถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยวิธีสุ่มตัวอย่างแบบ block randomization และใช้การปกปิดการแบ่งกลุ่ม (allocation concealment) โดยใช้วิธีการรักษาของผู้ป่วยแต่ละคนที่ได้รับลงในซองที่ปิดสนิทแล้วเรียงลำดับตามตารางการสุ่ม จะเปิดเผยเมื่อต้องให้การรักษาแก่ผู้ป่วยเท่านั้น (รายละเอียดการทำ block randomization อยู่ในภาคผนวก ฉ) โดยในแต่ละกลุ่มประกอบด้วยผู้ป่วย 11 คน การรักษาที่ผู้ป่วยแต่ละกลุ่มได้รับเป็นดังนี้

- ผู้ป่วยกลุ่มที่หนึ่ง: ต้มชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวาน 1 ซอง ชงในน้ำร้อนต้มเดือด ปริมาตร 240 มิลลิลิตร แชนาน 6 นาที ต้มวันละ 2 ครั้ง ต้มระหว่างมื้ออาหารเช้า-เย็น นาน 30 วัน
- ผู้ป่วยกลุ่มที่สอง: ต้มน้ำร้อนปริมาตร 240 มิลลิลิตร ต้มวันละ 2 ครั้ง เข้า-เย็น นาน 30 วัน จากนั้นเปลี่ยนเป็นกินยาเม็ด HCTZ 25 มิลลิกรัม/วัน นาน 30 วัน

หลังได้รับการรักษาด้วยชากระเจี๊ยบร่วมกับหญ้าหวานของผู้ป่วยในกลุ่มที่หนึ่งและยาเม็ด HCTZ ในผู้ป่วยกลุ่มที่สองแล้ว ผู้ป่วยจะต้องมาเจาะเลือดและตรวจปัสสาวะ ติดตามผลการวัดความดันโลหิตที่บ้านใน visit 2

* **หมายเหตุ** การวิจัยในครั้งนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาผลของการต้มชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานต่อความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งรูปแบบการวิจัยของโครงการดังกล่าวเป็นการศึกษาเชิงสุ่ม แบบคู่ขนาน และมีกลุ่มควบคุม (Randomized parallel control trial) ได้ศึกษาโดยเปรียบเทียบความดันโลหิตระหว่างผู้ป่วยที่ต้มชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานกับยาหลอก (น้ำร้อน) โดยมีจำนวนผู้ป่วยกลุ่มละ 21 คน โดยการศึกษาครั้งนี้จะทำไปพร้อมกับการศึกษาดังกล่าว ดังนั้นจึงทำให้กลุ่มที่ 2 มีระยะเวลาศึกษาที่นานขึ้น

3.3 Wash out period หลัง visit 2 หยุดให้การรักษา 7 วัน

3.4 Treatment period II สลับการรักษาโดยในแต่ละกลุ่มได้รับการรักษาดังนี้

- ผู้ป่วยกลุ่มที่หนึ่ง: เปลี่ยนเป็นกินยาเม็ด HCTZ 25 มิลลิกรัม/วัน นาน 30 วัน
- ผู้ป่วยกลุ่มที่สอง: เปลี่ยนเป็นดื่มชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวาน 1 ชง ชงในน้ำร้อนต้มเดือดปริมาตร 240 มิลลิลิตร เช่นาน 6 นาที ดื่มวันละ 2 ครั้ง ดื่มระหว่างมื้ออาหาร เข้า-เย็น เป็นเวลา 30 วัน

หลังจากผู้ป่วยสลับการรักษาโดยในกลุ่มที่หนึ่งได้รับการรักษาด้วยยาเม็ด HCTZ และผู้ป่วยกลุ่มที่สองได้รับชากระเจี๊ยบร่วมกับหญ้าหวาน ครบ 30 วันแล้ว ผู้ป่วยจะต้องมาเจาะเลือด และตรวจปัสสาวะ ติดตามผลการวัดความดันโลหิตที่บ้านใน visit 3 ถือว่าสิ้นสุดการศึกษา

3.5 การติดตามและประเมินผลการรักษา

3.5.1. การตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยผู้ป่วยแต่ละคนจะได้รับการเจาะเลือด และต้องเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ใน visit 1, 2 และ 3

3.5.2.1. การเจาะเลือด ปริมาตร 10 มิลลิลิตรจะทำในช่วงเช้าเวลา 8.00-9.00 นาฬิกา หลังจากงดอาหารและน้ำ 12 ชั่วโมง เพื่อตรวจระดับน้ำตาลในเลือด ค่าการทำงานของไต ค่าการทำงานของตับ และวัดระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือด ได้แก่ โซเดียม โพแทสเซียม คลอไรด์ ไบคาร์บอเนต

3.5.2.2. การเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ให้ผู้ป่วยเริ่มเก็บตั้งแต่ตอนเช้ามืดก่อนวันนัดมาโรงพยาบาล 1 วัน ขั้นตอนการเก็บเริ่มจากให้ผู้ป่วยปัสสาวะทิ้งไปก่อนเวลาจะจัดเก็บ เช่น จะเริ่มเก็บ 8.00 นาฬิกา ให้ผู้ป่วยปัสสาวะทิ้งไปก่อนเวลา 8.00 นาฬิกา หลังจากนั้นให้เก็บปัสสาวะที่ผู้ป่วยขับถ่ายทุกครั้งเทใส่ขวดที่เตรียมไว้โดยระหว่างเก็บให้เก็บรักษาขวดในที่เย็น ไม่โดนแสง เมื่อครบ 24 ชั่วโมงปิดฝาให้สนิท และนำมาส่งตรวจตามวันเวลานัดที่แพทย์ระบุเพื่อวัดปริมาณอิเล็กโทรไลต์ในปัสสาวะ (โซเดียม โพแทสเซียม คลอไรด์) ปริมาตรปัสสาวะ ครีเอทีนิน กลูโคสในปัสสาวะ ค่าความเป็นกรด-ด่าง และค่าความถ่วงจำเพาะ

3.5.2. การประเมินความดันโลหิตผู้ป่วยโดยการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องวัดอัตโนมัติที่บ้าน โดยผู้ป่วยจะต้องวัดและบันทึกค่าความดันโลหิตในทำนองด้วยเครื่องวัดความดันโลหิตอัตโนมัติ วัดวันละ 2 ครั้ง เข้าและเย็น เป็นเวลา 1 สัปดาห์ก่อนวันนัดแต่ละครั้ง (visit 1, 2 และ 3) รายละเอียดการวัดความดันโลหิตและการคิดค่าเฉลี่ยความดันโลหิต แสดงในหัวข้อ 4.3

3.5.3. การติดตามความร่วมมือและอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาโดยผู้วิจัยจะโทรศัพท์ไปสอบถามอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาและความสม่ำเสมอในการดื่ม

ชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานหรือการกินยา HCTZ ทุก 1 สัปดาห์ และจะตรวจสอบนับจำนวนเม็ดยา หรือซองชาที่เหลือหลังสิ้นสุดการรักษาแต่ละช่วง

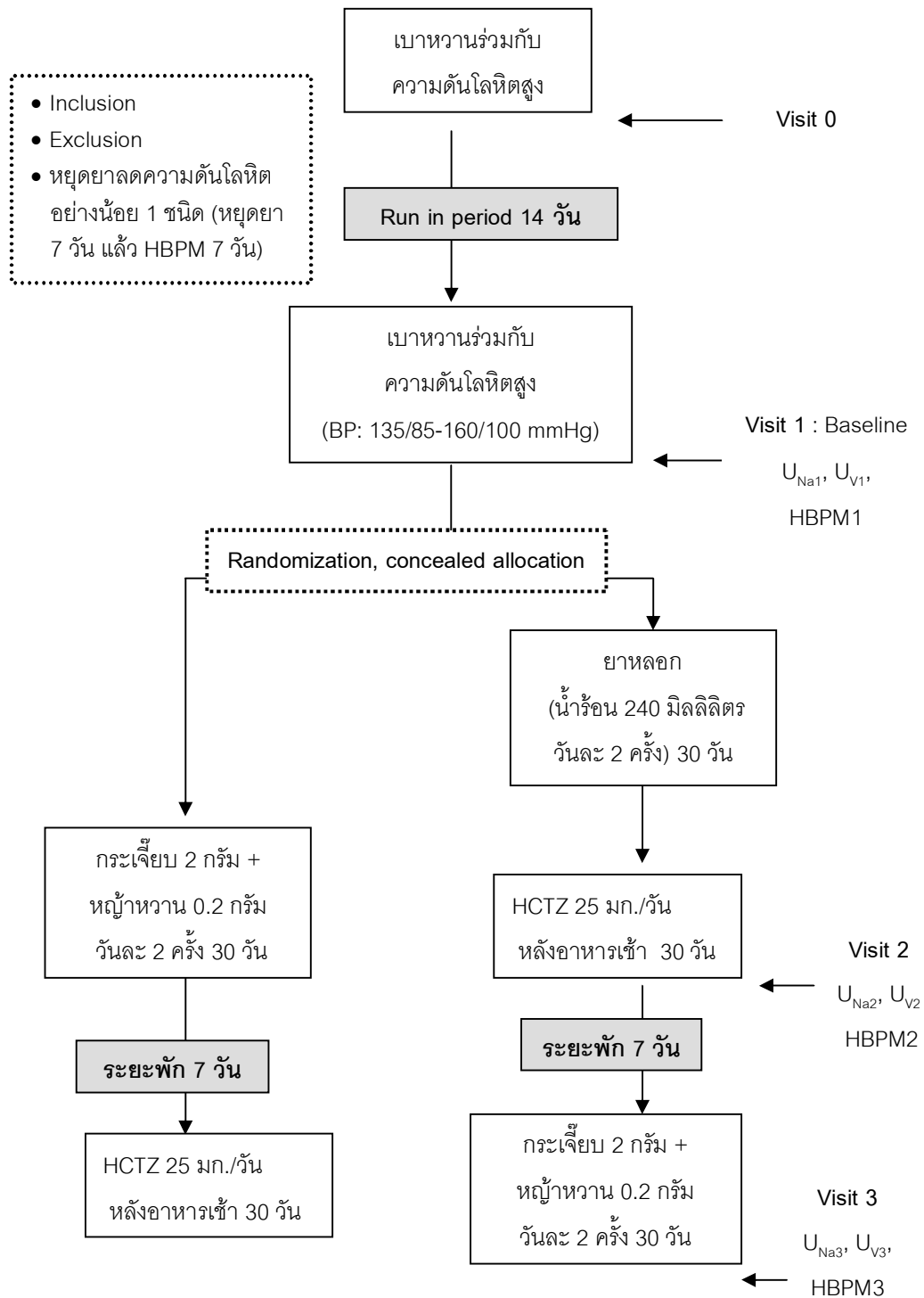
4 การควบคุมสภาวะที่มีผลต่อการวิจัย

4.1 การให้คำแนะนำผู้ป่วย

4.1.1. การรับประทานยาหรือชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวาน : ในช่วงเช้าให้ผู้ป่วย รับประทานยาหรือชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวาน ในระหว่างเวลา 8.00 ถึง 10.00 นาฬิกา ในช่วงบ่ายให้ผู้ป่วยดื่มชาในระหว่างเวลา 13.00-15.00 นาฬิกา รับประทานติดต่อกันทุกวันนาน 30 วัน

4.1.2. การเตรียมและชงชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวาน : น้ำร้อนที่ต้มเดือดจากกระทิก น้ำร้อนไฟฟ้า ตวงให้ได้ 1 แก้ว (ปริมาตร 240 มิลลิลิตร) :ซึ่งผู้วิจัยเตรียมแก้วกระดาษที่มีความจุ 240 มิลลิลิตร. ให้ผู้ป่วยใช้ตวงน้ำร้อนก่อนชงชา จากนั้นใช้ชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวาน 1 ซองชา แช่ใน น้ำร้อนปริมาตร 240 มิลลิลิตรนาน 6 นาที แล้วค่อย ๆ ดื่มจนหมดแก้วโดยไม่ต้องเติมน้ำแข็งหรือ สารให้ความหวานอื่น ๆ เพิ่ม

4.2 การเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง : ให้ผู้ป่วยเก็บปัสสาวะใส่ภาชนะที่เตรียมไว้หลังจาก ตื่นนอนโดยให้ผู้ป่วยปัสสาวะทิ้งในครั้งแรกแล้วบันทึกเวลาที่เริ่มเก็บปัสสาวะจากนั้นในการครั้ง ต่อไปเก็บปัสสาวะใส่ภาชนะที่เตรียมไว้จนกระทั่งครบ 24 ชั่วโมง รายละเอียดดังภาคผนวก ค



Note : HCTZ = hydrochlorothiazide; HBPM = Home Blood Pressure Measurement, U_{Na} = urine sodium in 24 hours; U_v = urine volume

ภาพที่ 4 การให้การรักษาระยะช่วงและระยะเวลาในการประเมินตัวชี้วัด

4.3 การวัดความดันโลหิต

4.3.1 วิธีวัดความดันโลหิตที่บ้าน

หลังจากสอนวิธีวัดความดันโลหิต การบันทึก และทดสอบจนแน่ใจว่าผู้ป่วยสามารถวัดความดันโลหิตได้ถูกต้องเมื่อพบแพทย์ในครั้งแรกแล้ว (visit 0) โดยให้ผู้ป่วยนำเครื่องวัดความดันโลหิตอัตโนมัติไปวัดที่บ้าน การวัดค่าความดันโลหิตที่บ้านเป็นไปตามมาตรฐานตามแนวทางของ European Society of Hypertension (ESH) (56) และ The American Heart Association Council (AHA) (57) คือ ให้วัดความดันโลหิตโดยวัดวันละ 2 ครั้ง ได้แก่ ช่วงเช้าตั้งแต่ 6.00-9.00 นาฬิกาและช่วงก่อนนอน ตั้งแต่ 20.00-24.00 นาฬิกา เป็นเวลา 1 สัปดาห์ โดยวัดที่แขนท่อนบนข้างที่ไม่ถนัด มีรายละเอียดดังนี้

- งดสูบบุหรี่ หรือดื่มชา กาแฟ อย่างน้อยครึ่งชั่วโมง ก่อนการวัดความดันโลหิต
- นิ่งพักอย่างน้อย 5 นาที บนเก้าอี้ที่มีพนักพิงหลังและเท้า 2 ข้างวางบนพื้น ไม่กำมือ ไม่ไขว้ขา
- ไม่พูดคุยขณะวัดความดันโลหิต
- วัดความดันโลหิตช่วงเช้าให้วัดก่อนกินยา หลังอุจจาระหรือปัสสาวะเรียบร้อยแล้ว และนั่งพักบนเก้าอี้พนักพิงมากกว่า 5 นาที
- แขนที่วัดวางอยู่บนโต๊ะให้มีความสูงอยู่ระดับเดียวกับหัวใจ
- สวมแผ่นวัดความดันที่แขนเหนือข้อศอกประมาณ 2-3 เซนติเมตร
- ให้ตำแหน่งท่อลมอยู่ด้านบนหันออกไปทางข้อพับแขน

ในการวัดแต่ละครั้งเครื่องวัดความดันโลหิตจะวัดทั้งหมด 3 ครั้งติดต่อกัน และจะแสดงค่าเฉลี่ย (ในบางกรณีถ้าค่าระดับความดันโลหิตต่างกันมากในแต่ละครั้ง เครื่องจะวัดครั้งที่ 4 หรือ 5 เพื่อตัดค่าที่ต่างกันออกไปแล้วแสดงค่าเฉลี่ยเช่นเดียวกัน) จากนั้นให้ผู้ป่วยจดบันทึกลงในตารางที่แสดงไว้ในภาคผนวก ข

4.3.2 การคิดค่าเฉลี่ยความดันโลหิต

ค่าระดับความดันโลหิตเฉลี่ยที่บ้านจะคำนวณโดยตัดค่าความดันโลหิตวันแรกออกไปเนื่องจากการวัดในวันแรกอาจจะยังไม่เคยชินและตื่นเต้น และนำค่าความดันโลหิตที่เหลือมาเฉลี่ยเพื่อเป็นค่าความดันโลหิตเฉลี่ยที่บ้าน ใช้ค่าความดันโลหิตทั้งหมดที่นำมาคิดค่าเฉลี่ย 12 ครั้ง

4.4 การควบคุมความดันโลหิตในช่วง run in

4.4.1 กรณีที่ผู้ป่วยรับประทานยาลดความดันโลหิตและมีความดันโลหิตต่ำกว่าเกณฑ์การคัดเลือกเข้าศึกษา แพทย์อาจจะพิจารณาให้ผู้ป่วยหยุดยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 1 ชนิด ยกเว้นยากลุ่ม beta blockers เนื่องจากการหยุดยาทันทีอาจทำให้เกิด beta blocker withdrawal syndromes :ซึ่งทำให้มีความดันโลหิตสูงขึ้นรวดเร็ว เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจทำให้อาจเกิดอันตรายต่อผู้ป่วย เช่น เพิ่มโอกาสอัมพาต หัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (39) การหยุดยาลดความดันโลหิตต้องหยุดยาเป็นเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์หรือ 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยาลดความดันโลหิตที่หยุด

4.4.2 กรณีผู้ป่วยที่ได้รับยา HCTZ เดิมจะต้องหยุดยา HCTZ ก่อนเข้าร่วมการศึกษาเช่นกัน

4.5 การควบคุมอาหาร: แนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารเหมือนปกติที่เคยปฏิบัติ

5 การประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษา

การประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการรักษาที่ให้ในการวิจัยและอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น (causality assessment) โดยใช้ Naranjo's Algorithm รายละเอียดดังภาคผนวก ข

6 การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) และสถิติเชิงอนุมาน (statistical inference) โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS version 15 (SPSS Co., Ltd., Bangkok Thailand) และ NCSS 2004 (Number Cruncher Statistical System, Kaysville, Utah) วิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธี intention to treat analysis โดยแทนค่าข้อมูลของผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษา (drop out) และผู้ป่วยที่ไม่สามารถติดตามผลการรักษาด้วยผลวัดได้ครั้งสุดท้ายก่อนที่อาสาสมัครจะออกจากศึกษาเป็นผลลัพธ์ของอาสาสมัครรายนั้น (Last observation carried forward: LOCF) ซึ่งกำหนดระดับนัยสำคัญที่ $p < 0.05$

6.1 สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics)

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย แบ่งเป็น

6.2.1 ข้อมูลไม่ต่อเนื่อง (Discrete data) ได้แก่ เพศ ช่วงอายุ ระดับการศึกษา การออกกำลังกาย ภาวะแทรกซ้อนจากเบาหวานหรือความดันโลหิตสูง การสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ การใช้ยาเสริมหรือสมุนไพร การมีภาวะไขมันผิดปกติ โรคประจำตัวผู้ป่วย ชนิดยา

ลดความดันโลหิตที่ใช้ร่วม และอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการรักษา นำเสนอโดยตารางแจกแจงความถี่และคำนวณเป็นร้อยละ

6.2.2 ข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data) ได้แก่ อายุ น้ำหนัก ความสูง ดัชนีมวลกาย เส้นรอบวงเอว ระยะเวลาเป็นความดันโลหิตสูง ระยะเวลาเป็นโรคเบาหวาน ค่าความดันโลหิต การเต้นของหัวใจ ข้อมูลผลทางห้องปฏิบัติการ (ระดับน้ำตาลในเลือด ค่าการทำงานของตับ ระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือด ปริมาณอิเล็กโทรไลต์ในปัสสาวะ ปริมาตรปัสสาวะ ครีเอตินิน กลูโคสในปัสสาวะ ค่าความเป็นกรด-ด่าง และค่าความถ่วงจำเพาะ) นำเสนอโดยค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

6.2 สถิติเชิงอนุมาน (Inferential statistics)

การทดสอบการกระจายแบบปกติ (normality test) ของข้อมูลเชิงปริมาณด้วยสถิติ Kolmogorov-Smirnov test ก่อนที่จะวิเคราะห์ด้วย T-test

6.2.1 Pair t-test ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของข้อมูลต่อเนื่องระหว่างค่าพื้นฐานกับหลังได้รับชากระเจียบ-หญ้าหวานและยา HCTZ

6.2.2 Independent t-test ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของข้อมูลต่อเนื่องระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2

6.2.3 สำหรับ crossover analysis วิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป NCSS 2004 (Number Cruncher Statistical System) ซึ่งใช้ t-test for crossover analysis ในการเปรียบเทียบผลการขับปริมาณเกลือโซเดียมทางปัสสาวะ ปริมาตรปัสสาวะและความดันโลหิตระหว่างชากระเจียบ-หญ้าหวานและยา HCTZ ในการข้ามกลุ่มการรักษา

6.2.4 Chi-square test ใช้ในการวิเคราะห์ความแตกต่างของลักษณะทั่วไปของประชากร ประวัติการใช้ยาของผู้ป่วยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ในกรณีที่ข้อมูลมีค่าความถี่คาดหวังค่าใดค่าหนึ่งน้อยกว่า 5 หรือค่าน้อยกว่า 5 เกินร้อยละ 20 ของจำนวนเซลล์ในตารางจรขนาด 2X2 หรือ 2X3 ใช้ Fisher's exact test ใช้แทน Chi-square test

7 การพิจารณาด้านจริยธรรม

การวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยได้รับทุนอุดหนุนจากบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ผู้วิจัย อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก และอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วมไม่ได้มีส่วนเกี่ยวข้องหรือได้รับผลประโยชน์ใด ๆ จากบริษัทเขาค้อทะเลภู จำกัด ซึ่งเป็นบริษัทที่ผลิตชากระเจียบ-หญ้าหวานในการศึกษาครั้งนี้ ส่วนข้อพิจารณาด้านจริยธรรมตามหลักการเคารพในบุคคล หลักการให้ประโยชน์และหลักความยุติธรรมดังกล่าวละเอียดในภาคผนวก ง

บทที่ 4

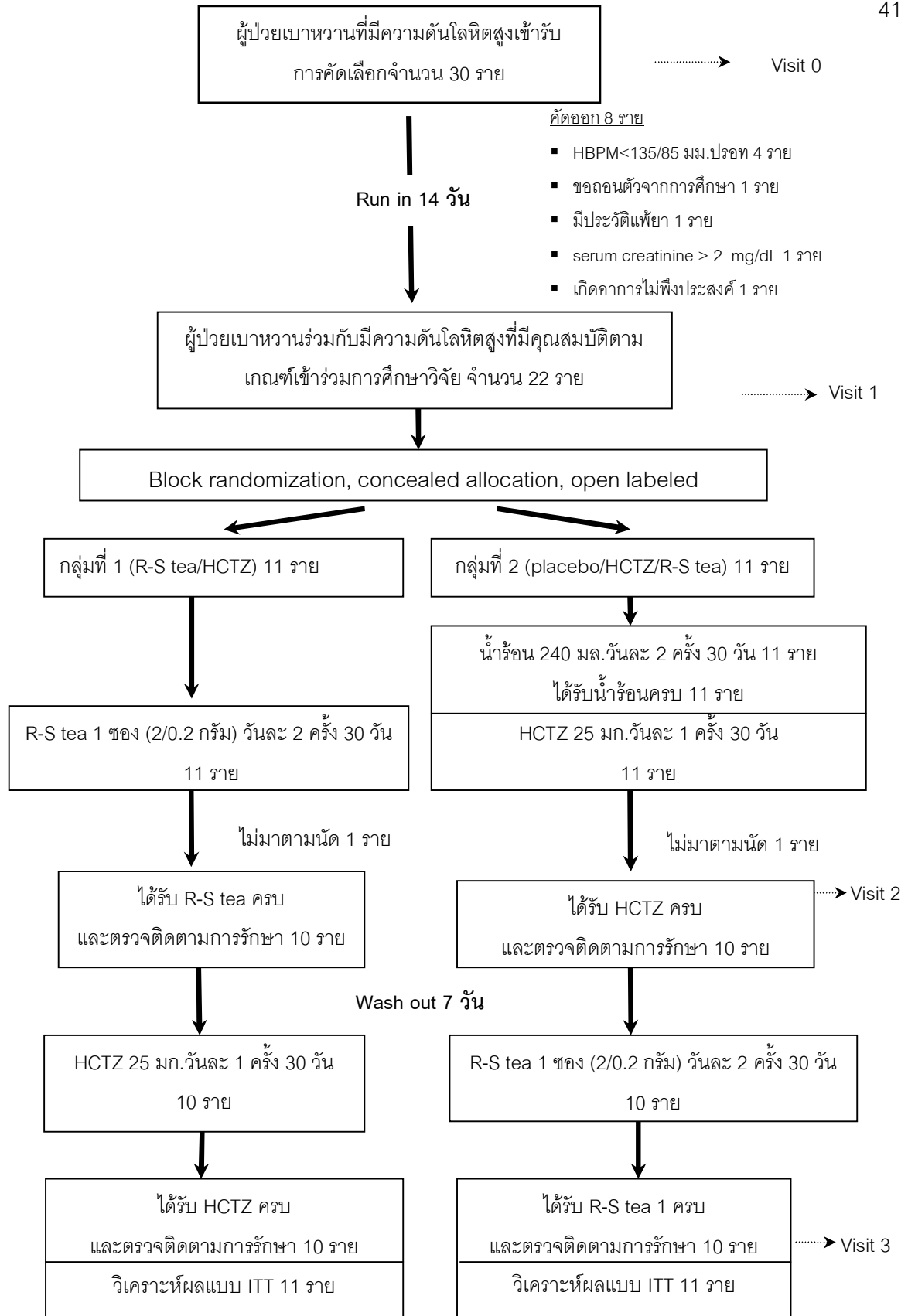
ผลการวิจัย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัยในครั้งนี้คัดเลือกมาจากผู้ป่วยที่มารับการรักษาในแผนกอายุรกรรมผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในระหว่างเดือนมกราคมถึงพฤษภาคม 2554 โดยมีผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงที่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษารวม 30 ราย มีผู้ป่วยที่ถูกคัดออกจากการศึกษา 8 ราย เนื่องจากมีประวัติแพ้ยากลุ่มซัลโฟนาไมด์ 1 ราย ความดันโลหิตเมื่อวัดที่บ้านน้อยกว่า 135/85 มิลลิเมตรปรอท (white-coat hypertension) 4 ราย ขอลถอนตัวจากการศึกษาจำนวน 1 ราย และมีระดับครีเอตินินในเลือด (serum creatinine) มากกว่า 2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร 1 ราย และผู้ป่วยมีอาการบวมเนื่องจากยา hydrochlorothiazide (HCTZ) 1 ราย เหลือผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษารวม 22 ราย ถูกสุ่มด้วยวิธี block randomization เป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 11 ราย คือ

ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 (R-S tea/HCTZ) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัย ได้ดื่มชากระเจียบ 2 กรัม ผสมหญ้าหวาน 0.2 กรัม รวมกันใน 1 ชงชา ดื่มวันละ 2 ครั้งระหว่างมื้ออาหารเช้า-เย็น เป็นเวลา 30 วัน จากนั้นเปลี่ยนเป็นกินยา HCTZ 25 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง นาน 30 วัน

ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 (placebo/HCTZ/R-s tea) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัยได้รับการรักษา 3 ชนิด คือ ดื่มน้ำร้อนปริมาณ 240 มิลลิลิตรดื่มวันละ 2 ครั้ง เช้า-เย็น จากนั้นเปลี่ยนเป็นกินยา HCTZ 25 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และช่วงสุดท้ายดื่มชากระเจียบ 2 กรัม ผสมหญ้าหวาน 0.2 กรัม รวมกันใน 1 ชงชา ดื่มวันละ 2 ครั้ง ดื่มน้ำระหว่างมื้ออาหาร เช้า-เย็น แต่ช่วงนี้ได้รับการรักษาเป็นเวลา 30 วัน

เมื่อสิ้นสุดการศึกษาเหลือผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาครบ 20 ราย โดยมีผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษาเนื่องจากไม่มาตามนัด 2 ราย ดังแสดงในภาพที่ 5



HBPM = home blood pressure; ITT = intention to treat; R-S tea = ชากระเจี๊ยบ-หน้ําหวาน; HCTZ = hydrochlorothiazide

ภาพที่ 5 แผนภาพการวิจัย

ผลการวิจัย แบ่งออกเป็น

1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย

- 1.1 ลักษณะทั่วไปและข้อมูลการตรวจร่างกายพื้นฐานของผู้ป่วย
- 1.2 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษา
- 1.3 ประวัติการใช้ยาผู้ป่วย

2 ผลการขับปัสสาวะของซากระเจียบ-หญ้ำหวานและยา HCTZ

- 2.1 ผลปริมาณโซเดียมที่ขับออกทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงและปริมาตรปัสสาวะหลังได้รับซากระเจียบ-หญ้ำหวานกับยา HCTZ เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น
- 2.2 ผลปริมาณโซเดียมที่ขับออกทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงและปริมาตรปัสสาวะเปรียบเทียบระหว่างซากระเจียบ-หญ้ำหวานกับยา HCTZ

3 ผลการลดความดันโลหิตของซากระเจียบ-หญ้ำหวานและยา HCTZ

- 3.1 ผลการลดความดันโลหิตหลังได้รับซากระเจียบ-หญ้ำหวานกับยา HCTZ เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น
- 3.2 ผลการลดความดันโลหิตเปรียบเทียบระหว่างซากระเจียบ-หญ้ำหวานกับยา HCTZ

4 ผลการทำงานของไตหลังได้รับซากระเจียบ-หญ้ำหวานกับยา HCTZ

- 4.1 ผลการทำงานของไตหลังได้รับซากระเจียบ-หญ้ำหวานกับยา HCTZ เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น
- 4.2 ผลการทำงานของไตเปรียบเทียบระหว่างซากระเจียบ-หญ้ำหวานกับยา HCTZ

5 ผลของระดับกลูโคสในเลือดและค่าทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ

6 อาการไม่พึงประสงค์จากซากระเจียบ-หญ้ำหวานและยา HCTZ

7 ความร่วมมือในการรักษา

1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย

1.1 ลักษณะทั่วไปและข้อมูลการตรวจร่างกายพื้นฐานของผู้ป่วย

ในการวิจัยนี้พบผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 22 ราย เป็นเพศหญิง 15 ราย เพศชาย 7 ราย คิดเป็นอัตราส่วนหญิงต่อชายประมาณ 2 ต่อ 1 โดยมีอายุตั้งแต่ 28 ถึง 76 ปี และมีอายุเฉลี่ยเป็น 58.7 ± 10.7 ปี ผู้ป่วยส่วนมากมีอายุอยู่ระหว่าง 51 ถึง 60 ปี 11 ราย (ร้อยละ 50) น้ำหนักเฉลี่ย 71.7 ± 9.6 กิโลกรัม ผู้ป่วยร้อยละ 91.9 มีค่าดัชนีมวลสูงกว่า 23 กิโลกรัม/ตารางเมตร ผู้ป่วย 10 ราย (ร้อยละ 45.5) จะมีค่าดัชนีมวลกายอยู่ในช่วงอ้วนระดับ 1 มากที่สุด ผู้ป่วยมีค่าเส้นรอบวงเอวเฉลี่ย 91.5 ± 9.9 เซนติเมตร ผู้ป่วยหญิงและชายที่มีเส้นรอบวงระดับเอวมมากกว่า 80 และ 90 เซนติเมตร จำนวน 15 ราย (ร้อยละ 68.2) และ 4 ราย (ร้อยละ 18.2) ตามลำดับ ผู้ป่วย 16 ราย (ร้อยละ 72.7) ไม่ได้ออกกำลังกาย ระยะเวลาเฉลี่ยในการเกิดโรคเบาหวานและความดันโลหิตสูงของผู้ป่วยคือ 6.9 และ 9.9 ปี ตามลำดับ พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันผิดปกติที่ได้รับยาลดระดับไขมันในเลือดร่วมด้วยมี 16 ราย (ร้อยละ 72.7) มีภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวานและความดันโลหิตสูง 6 ราย (ร้อยละ 27.3) โดยมีผู้ป่วย 2 ราย ที่มีภาวะแทรกซ้อน 2 อย่างร่วมกัน ได้แก่ มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องร่วมกับมีโรคแทรกซ้อนทางหลอดเลือดหัวใจและมีภาวะการทำงานของไตบกพร่องร่วมกับจอประสาทตาเสื่อมจากโรคเบาหวาน (diabetic retinopathy) ส่วนผู้ป่วยอีก 4 ราย มีภาวะแทรกซ้อนของจอประสาทตาเสื่อมจากโรคเบาหวาน 2 ราย มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องและมีโรคทางหลอดเลือดหัวใจอย่างละ 1 ราย มีผู้ป่วย 4 ราย ที่มีโรคร่วมอย่างอื่นนอกจากเบาหวานและความดันโลหิตสูง ได้แก่ มะเร็งมดลูก (ผ่าตัดแล้ว) มะเร็งผิวหนัง ข้อเสื่อม และต้อกระจก ผู้ป่วยทุกรายที่เข้าการวิจัยครั้งนี้ไม่สูบบุหรี่ แต่มีผู้ป่วยที่ดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ 6 ราย (ร้อยละ 27.3) และดื่มชา กาแฟ หรือเครื่องดื่มที่มีส่วนผสมของคาเฟอีน 12 ราย (ร้อยละ 54.5) มีผู้ป่วยที่เคยใช้ยาสมุนไพรหรืออาหารเสริม 16 ราย (ร้อยละ 72.7)

เมื่อให้ผู้ป่วยวัดความดันโลหิตที่บ้านด้วยเครื่องวัดความดันโลหิตอัตโนมัติเป็นเวลา 1 สัปดาห์ก่อนมาโรงพยาบาลพบว่าค่าเฉลี่ยความดันโลหิตเมื่อวัดที่บ้านน้อยกว่าค่าเฉลี่ยความดันโลหิตเมื่อวัดที่โรงพยาบาล ดังนี้ ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว 144.5 ± 7.6 กับ 146.7 ± 16.8 มิลลิเมตรปรอท ตามลำดับ และความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว 82.3 ± 9.1 กับ 81.3 ± 8.9 มิลลิเมตรปรอท ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยดังแสดงในตารางที่ 6 เมื่อคัดเลือกแบบสุ่มแล้วจะมีจำนวนผู้ป่วยเท่า ๆ กันกลุ่มละ 11 ราย พบว่าทั้งสองกลุ่มมีลักษณะทั่วไปและผลการตรวจร่างกายพื้นฐานไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 6 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยและข้อมูลการตรวจร่างกายพื้นฐานของผู้ป่วย

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ^a	จำนวน (ร้อยละ) (n=22)
เพศ	
ชาย	7 (31.8)
หญิง	15 (68.2)
อายุ (ปี)	58.7±10.7
21-30	1 (4.5)
31-40	0 (0)
41-50	1 (4.5)
51-60	11 (50.0)
61-70	6 (27.3)
71-80	3 (13.6)
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	71.7±9.6
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	158.0±7.2
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/ตารางเมตร)	28.5±3.8
เหมาะสม (18.5-22.9)	2 (9.1)
น้ำหนักเกิน (23.0-24.9)	2 (9.1)
อ้วน ระดับ I (25.0-29.9)	10 (45.5)
อ้วน ระดับ II (≥ 30.0)	8 (36.4)
เส้นรอบวงเอว	91.5±9.9
เพศชาย >90 เซนติเมตร	4 (18.2)
เพศหญิง >80 เซนติเมตร	15 (68.2)
การออกกำลังกาย	
ไม่ออกเลย	16 (72.7)
1-3 ครั้ง/สัปดาห์	2 (9.1)
ทุกวัน	4 (18.2)
การดื่มแอลกอฮอล์	
ดื่ม	6 (27.3)
ไม่ดื่ม	16 (72.7)

ตารางที่ 6 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (ต่อ)

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ^a	จำนวน (ร้อยละ) n=22
การดื่มชา กาแฟ หรือเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีน	
ดื่ม	12 (54.5)
ไม่ดื่ม	10 (45.5)
ประวัติการใช้ยาสมุนไพรหรืออาหารเสริม	
เคยใช้	16 (72.7)
ไม่เคยใช้	6 (27.3)
สูบบุหรี่	0 (0)
ระยะเวลาการเกิดโรคเบาหวาน (ปี)	6.9±6.1
ระยะเวลาการเกิดโรคความดันโลหิตสูง (ปี)	9.9±9.1
มีภาวะไขมันผิดปกติ	16 (72.7)
มีภาวะแทรกซ้อนจากเบาหวานหรือความดันโลหิตสูง	6 (27.3)
โรคหลอดเลือดหัวใจ	3 (13.6)
การทำงานของไตบกพร่อง	3 (13.6)
จอประสาทตาเสื่อม	2 (9.1)
โรคประจำตัวอื่น	
มี	4 (22.7)
ไม่มี	18 (81.8)
ความดันโลหิต(mmHg)	
Office SBP ^b	146.7±16.8
Office DBP ^b	82.3±9.1
Home SBP ^c	144.5 ± 7.6
Home DBP ^c	81.3 ± 8.9

SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure

a = สำหรับข้อมูลตัวแปรต่อเนื่องแสดงด้วยค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

b = ความดันโลหิตขณะวัดที่โรงพยาบาล (office blood pressure)

c = ความดันโลหิตขณะวัดที่บ้าน (home blood pressure)

ตารางที่ 7 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ 1 และ 2

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ^a	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		p-value
	กลุ่มที่ 1 (n=11)	กลุ่มที่ 2 (n=11)	
เพศ			
ชาย	3 (27.3)	4 (36.4)	0.500 ^b
หญิง	8 (72.7)	7 (63.6)	
อายุ (ปี)	58.0±8.2	59.4±13.1	0.773 ^c
21-30	0 (0)	1 (9.1)	0.543 ^d
31-40	0 (0)	0 (0)	
41-50	1 (9.1)	0 (0)	
51-60	5 (45.5)	6 (54.5)	
61-70	4 (36.4)	2 (18.2)	
71-80	1 (9.1)	2 (18.2)	
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	70.4±10.0	73.2±9.5	0.512 ^c
ส่วนสูง (เซนติเมตร)	157.6±8.3	158.5±6.4	0.798 ^c
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/ตารางเมตร)	28.1±4.0	28.9±3.8	0.919 ^c
เหมาะสม (18.5-22.9)	2 (18.2)	0 (0)	0.261 ^d
น้ำหนักเกิน (23.0-24.9)	0 (0)	2 (18.2)	
อ้วน ระดับ I (25.0-29.9)	5 (45.5)	5 (45.5)	
อ้วน ระดับ II (≥ 30.0)	4 (36.4)	4 (36.4)	
เส้นรอบวงเอว	91.9±12.7	91.3±6.7	0.886 ^c
เพศชาย>90 เซนติเมตร	1 (9.1)	3 (27.3)	0.497 ^d
เพศหญิง>80 เซนติเมตร	8 (72.7)	7 (63.3)	
การออกกำลังกาย			
ไม่ออกเลย	8 (72.7)	8 (72.7)	1.000 ^d
1-3 ครั้ง/สัปดาห์	1 (9.1)	1 (9.1)	
ทุกวัน	2 (18.2)	2 (18.2)	
การดื่มแอลกอฮอล์			
ดื่ม	3 (27.3)	3 (27.3)	1.000 ^b
ไม่ดื่ม	8 (72.7)	8 (72.7)	

ตารางที่ 7 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ 1 และ 2 (ต่อ)

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		p-value
	กลุ่มที่ 1 (n=11)	กลุ่มที่ 2 (n=11)	
การดื่มชา กาแฟ หรือเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีน			
ดื่ม	8 (72.7)	4 (36.4)	0.087 ^b
ไม่ดื่ม	3 (27.3)	7 (72.7)	
ประวัติการใช้ยาสมุนไพรหรืออาหารเสริม			
เคยใช้	8 (72.7)	8 (72.7)	1.000 ^b
ไม่เคยใช้	3 (27.3)	3 (27.3)	
สูบบุหรี่	0 (0)	0 (0)	-
ระยะเวลาการเกิดโรคเบาหวาน (ปี)	7.5±8.1	6.4±3.6	0.686 ^c
ระยะเวลาการเกิดโรคความดันโลหิตสูง (ปี)	9.7±7.3	10.2±11.0	0.906 ^c
มีภาวะไขมันผิดปกติ	8 (72.7)	8 (72.7)	1.000 ^b
มีภาวะแทรกซ้อนจากเบาหวานหรือความดันโลหิตสูง	3 (27.3)	3 (27.3)	1.000 ^b
โรคหลอดเลือดหัวใจ	1 (9.1)	2 (18.2)	1.000 ^b
การทำงานของไตบกพร่อง	1 (9.1)	2 (18.2)	1.000 ^b
จอประสาทตาเสื่อม	2 (18.2)	0 (0)	0.467 ^b
โรคประจำตัวอื่น			
มี	1 (9.1)	3 (27.3)	0.317 ^b
ไม่มี	10 (90.9)	8 (72.7)	
ความดันโลหิต(mmHg)			
Office SBP ^a	150.1±14.8	143.5±18.7	0.367 ^c
Office DBP ^a	82.2±8.6	82.5±9.9	0.946 ^c
Home SBP ^b	145.6±8.6	143.2±6.3	0.478 ^c
Home DBP ^b	78.3±8.8	84.4±8.2	0.109 ^c

a = สำหรับข้อมูลตัวแปรต่อเนื่องแสดงด้วยค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

b = เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ด้วยสถิติ Fisher's exact test

c = เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ด้วยสถิติ Independent t-test

d = เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ด้วยสถิติ Chi-Square test

1.2 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษา

พบว่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับการรักษาในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงทั้ง 22 คน มีค่าเฉลี่ยของระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือดและปัสสาวะ ค่าการทำงานของไต ค่าเอนไซม์ตับ ปริมาณครีเอตินินในปัสสาวะ ค่าความเป็นกรด-ด่างของปัสสาวะ และค่าความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะอยู่ในช่วงค่าปกติเมื่อใช้ค่าอ้างอิงของหน่วยไตเทียม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ยกเว้นระดับน้ำตาลในเลือดพบว่ามีค่าเฉลี่ยสูงกว่าค่าปกติ คือ 137.8 ± 42.0 มิลลิกรัม/เดซิลิตร รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 8

เมื่อเปรียบเทียบผลตรวจทางห้องปฏิบัติการระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 พบว่าระดับน้ำตาลในเลือด ในกลุ่มที่ 1 สูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยมีระดับน้ำตาลในเลือดเป็น 156.2 ± 50.2 และ 119.5 ± 20.8 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ อย่างไรก็ตามเมื่อนำค่าเฉลี่ยเริ่มต้นของระดับน้ำตาลในเลือดเป็นตัวแปรร่วมเพื่อใช้ในการปรับค่าเฉลี่ยของระดับน้ำตาลในเลือดหลังได้รับชากระเจียบ-หญ่าหวานกับยา HCTZ ด้วยวิธีวิเคราะห์ความแปรปรวนร่วม (Analysis of co-variance : ANCOVA) หลังจากปรับค่าแล้ว ค่าเฉลี่ยของระดับน้ำตาลในเลือดหลังได้รับชากระเจียบ-หญ่าหวานกับยา HCTZ ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 10

ระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือดของผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษาพบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับโซเดียม โพแทสเซียม คลอไรด์ และไบคาร์บอเนต ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 มีค่า ดังนี้ ระดับโซเดียมคือ 137.6 ± 3.9 กับ 138.4 ± 1.9 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ ระดับโพแทสเซียม คือ 4.2 ± 0.4 กับ 4.2 ± 0.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ ระดับคลอไรด์ คือ 102.3 ± 3.1 กับ 102.1 ± 1.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ และระดับไบคาร์บอเนต คือ 25.2 ± 2.8 กับ 26.2 ± 3.8 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ ระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือดดังกล่าวของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

การทำงานของไตของผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษาพบว่าค่าเฉลี่ยของยูเรียไนโตรเจนในเลือดกลุ่มที่ 1 และ 2 มีค่าเป็น 15.2 ± 5.5 และ 14.1 ± 5.0 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ และครีเอตินินในเลือดกลุ่มที่ 1 และ 2 มีค่าเป็น 0.87 ± 0.24 และ 0.86 ± 0.42 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ ค่าการขจัดครีเอตินินภายใน 24 ชั่วโมงในกลุ่มที่ 1 และ 2 มีค่าเป็น 80.5 ± 22.4 และ 88.8 ± 25.45 มิลลิตร/นาที่ ตามลำดับ พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 จะมีค่าการขจัดครีเอตินินภายใน 24 ชั่วโมงมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

การทำงานของตับของผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษา พบว่าเอนไซม์ตับ SGOT และ SGPT ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 มีค่าเป็น 23.9 ± 12.0 กับ 27.8 ± 12.6 ยูนิต/ลิตร และ 22.2 ± 7.7 กับ

33.6±21.5 พบว่าระดับเอนไซม์ตับของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$)

ปริมาณองค์ประกอบทางชีวเคมีของปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษาพบว่า ค่าเฉลี่ยของปริมาณโซเดียม โปแทสเซียม และคลอไรด์ ปริมาณครีเอตินิน และปริมาตรปัสสาวะที่ขับออกมาทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมง ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 มีค่ามากกว่ากลุ่มที่ 2 แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) โดยค่าทางห้องปฏิบัติการที่วัดได้ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 มีดังนี้ ปริมาณโซเดียมคือ 166.5±109.5 กับ 147.7±62.4 mEq ตามลำดับ ปริมาณโพแทสเซียมคือ 40.7±29.0 กับ 35.7±14.8 mEq ตามลำดับ ปริมาณคลอไรด์คือ 179.7±142.6 กับ 147.3±58.2 mEq ตามลำดับ ปริมาตรปัสสาวะ 1,795.5±984.7 กับ 1562±968.8 มิลลิลิตร ตามลำดับ ปริมาณครีเอตินิน คือ 976.1±438.0 กับ 781.9±275.1 มิลลิกรัม/วัน ตามลำดับ รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 8 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษา

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ค่าเริ่มต้น (n=22)	ค่าปกติ ^a
FBG (mg/dL)	137.8±42.0	60-110
<u>ระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือด</u>		
Sodium (mEq/L)	138.1±3.0	135-150
Potassium (mEq/L)	4.2±0.3	3.5-5
Chloride (mEq/L)	102.2±2.4	95-105
Bicarbonate (mEq/L)	25.7±3.3	20-30
<u>การทำงานของไต</u>		
BUN (mg/dL)	14.6±5.1	5-20
S _{cr} (mg/dL)	0.9±0.3	0.5-1.2
Clcr (mL/min)	84.8±39.4	60-120
eGFR (mL/min/1.73m ²)	84.7±24.4	-
<u>ค่าเอนไซม์ตับ</u>		
SGOT (unit/L)	25.9±12.2	0-40
SGPT (unit/L)	27.9±16.8	0-37
<u>ปริมาณองค์ประกอบทางชีวเคมีของปัสสาวะ ใน 24 ชั่วโมง</u>		
Sodium (mEq/24 hrs)	157.1±87.5	40-220
Potassium (mEq/24 hrs)	38.2±22.6	30-90
Chloride (mEq/24 hrs)	163.5±107.6	110-250
Creatinine (mg/24 hrs)	879.0±370.5	600-2,000
Urine volume (mL)	1709.5±935.6	-
pH	5.8±0.5	5-8.5
Specific gravity	1.010±0.006	1.003-1.030

FBG = fasting blood glucose; SGOT=serum glutamic oxaloacetic transaminase; SGPT = serum glutamic pyruvic transaminase; BUN = blood urea nitrogen; S_{cr} = serum creatinine; Clcr = creatinine clearance; eGFR = estimated glomerular filtration rate

a = ค่าอ้างอิงทางห้องปฏิบัติในผู้ใหญ่ของหน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ตารางที่ 9 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยก่อนได้รับการรักษาเมื่อเปรียบระหว่าง
กลุ่มที่ 1 และ 2

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	Mean±SD		p-value ^a
	กลุ่มที่ 1 (n=11)	กลุ่มที่ 2 (n=11)	
FBG (mg/dL)	156.2±50.2	119.5±20.8	0.037*
ระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือด			
Sodium (mEq/L)	137.6±3.9	138.4±1.9	0.454
Potassium (mEq/L)	4.2±0.4	4.2±0.3	0.750
Chloride (mEq/L)	102.3±3.1	102.1±1.5	0.863
Bicarbonate (mEq/L)	25.2±2.8	26.2±3.8	0.462
การทำงานของไต			
BUN (mg/dL)	15.2±5.5	14.1±5.0	0.614
S _{cr} (mg/dL)	0.87±0.24	0.86±0.42	0.912
Clcr (mL/min)	96.8±42.5	72.8±33.8	0.414
eGFR (mL/min/1.73m ²)	80.4±22.4	89.1±26.7	0.159
ค่าเอนไซม์ตับ			
SGOT (unit/L)	23.9±12.0	27.8±12.6	0.466
SGPT (unit/L)	22.2±7.7	33.6±21.5	0.112
ปริมาณองค์ประกอบทางชีวเคมีของปัสสาวะ ใน 24 ชั่วโมง			
Sodium (mEq/24 hr)	166.5±109.5	147.7±62.4	0.627
Potassium (mEq/24 hr)	40.7±29.0	35.7±14.8	0.613
Chloride (mEq/24 hr)	179.7±142.6	147.3±58.2	0.495
Creatinine (mg/24 hr)	976.1±438.0	781.9±275.1	0.227
Urine volume (mL)	1795.5±984.7	1562±968.8	0.475
pH	5.8±0.4	5.8±0.6	0.746
Specific gravity	1.009±0.005	1.010±0.006	0.670

a = เปรียบเทียบกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ด้วยสถิติ Independent t-test

* = significant $p < 0.05$

ตารางที่ 10 ระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยหลังได้รับซากระเจียบ-หญ้าหวานและยา HCTZ ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ 2

การรักษา	Fasting blood glucose (mg/dL)		p-value
	กลุ่มที่ 1 (n=11)	กลุ่มที่ 2 (n=11)	
Baseline (mean±SD)	156.2±50.2	119.5±20.8	0.037 ^{b*}
กระเจียบ-หญ้าหวาน (mean±SD)	158.1±47.9	135.1±18.8	0.123 ^b
HCTZ (mean±SD)	172.4±47.9	145.1±36.0	0.148 ^b
กระเจียบ-หญ้าหวาน ^a (mean)	144.8	146.3	0.899 ^c
HCTZ ^a (mean)	156.1	161.4	0.675 ^c

a = ค่าเฉลี่ยระดับน้ำตาลในเลือดหลังจากปรับค่าเริ่มต้นด้วยสถิติ ANCOVA

b = เปรียบเทียบกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ด้วยสถิติ Independent t-test

c = เปรียบระหว่างกลุ่มที่ 1 และ 2 ด้วยสถิติ ANCOVA

* = significant $p < 0.05$

NS = non significant

1.3 ประวัติการใช้ยาผู้ป่วย

จากข้อมูลในตารางที่ 11 แสดงกลุ่มยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วม พบว่าผู้ป่วย 22 ราย มี 16 ราย (ร้อยละ 72.7) ที่มีการใช้ยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่นที่ไม่ใช่ยาขับปัสสาวะร่วมด้วยในระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย และกลุ่มยาลดความดันโลหิตที่ผู้ป่วยใช้ร่วมด้วย ได้แก่ ACEIs/ARBs, beta blockers, calcium channel blockers และ alpha blockers โดยยาลดความดันโลหิตกลุ่ม ACEIs/ARBs และ beta blockers จะเป็นกลุ่มยาลดความดันโลหิตที่มีผู้ป่วยใช้ร่วมมากเท่า ๆ กัน คือ กลุ่มละ 10 ราย (ร้อยละ 45.5) รองลงมาคือกลุ่ม calcium channel blockers 5 ราย (ร้อยละ 22.7) และ alpha blocker 2 ราย (ร้อยละ 9.1) ตามลำดับ มีผู้ป่วย 21 ราย (ร้อยละ 95.5) ที่ใช้ยาเม็ดลดน้ำตาลในเลือดและมี 5 ราย (ร้อยละ 21.7) ที่มีการใช้ยาฉีดอินซูลินเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดร่วมด้วย ส่วนยาอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยใช้ในระหว่างเข้าร่วมการวิจัย ได้แก่ ยาขยายหลอดเลือดหัวใจ ยาต้านเกล็ดเลือด ยาลดไขมันในเลือด และยาเม็ดคุมกำเนิด ผู้ป่วยแต่ละรายที่เข้าร่วมการวิจัยไม่มีการเปลี่ยนแปลงยาหรือปรับขนาดยาแต่ละชนิดที่ใช้ร่วมตลอดระยะเวลาที่เข้าร่วมการวิจัย

ตารางที่ 11 กลุ่มยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วม

กลุ่มยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วม	จำนวน (ร้อยละ) (n=22)
<u>ยาลดความดันโลหิตชนิดอื่น</u>	
▪ ไม่มี	6 (27.3)
▪ มี	16 (72.7)
ACEIs/ARBs	10 (45.5)
Beta blockers	10 (45.5)
Calcium channel blockers	5 (22.7)
Alpha blockers	2 (9.1)
<u>ยาลดน้ำตาลในเลือด</u>	
Insulin	5 (22.7)
Oral hypoglycemic agents	21 (95.5)
<u>ยาขยายหลอดเลือดหัวใจ</u>	
Nitrates	2 (9.1)
<u>ยาด้านเกล็ดเลือด</u>	
	9 (40.9)
<u>ยาลดไขมันในเลือด</u>	
Statins	12 (54.5)
Fibrates	4 (18.2)
<u>Oral contraceptive hormone</u>	1 (4.5)

2 ผลการขับปัสสาวะของชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานและยา HCTZ

เมื่อนำข้อมูลปริมาณโซเดียมที่ขับออกทางปัสสาวะและปริมาตรปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมง ความดันโลหิต ระดับยูเรียไนโตรเจน ระดับครีเอตินินในเลือด ค่าการขจัดครีเอตินินภายใน 24 ชั่วโมง และผลทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ได้แก่ ระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือด และปัสสาวะ ระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือดและปัสสาวะ ทั้งก่อนและหลังได้รับชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานและยา HCTZ ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย จำนวน 22 ราย มาทดสอบการแจกแจงของข้อมูลโดยใช้สถิติ one sample Kolmogorov-Smirnov test พบว่าข้อมูลมีการแจกแจงปกติ ($p>0.05$) ซึ่งเป็นตามข้อตกลงเบื้องต้นสำหรับการนำมาวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงอนุมาน ได้แก่ pair t-test และ t-test for crossover ได้ผลดังต่อไปนี้

2.1 ปริมาณโซเดียมที่ขับออกทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงและปริมาตรปัสสาวะหลังได้รับชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานกับยา HCTZ นาน 30 วันเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น

เมื่อนำค่าเฉลี่ยของปริมาณโซเดียมที่ขับออกทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงและปริมาตรปัสสาวะมาเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้นโดยใช้ pair t-test พบว่าปริมาณโซเดียมที่ขับออกทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงลดลงหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานและยา HCTZ จาก 157.1 ± 87.5 เป็น 151.8 ± 58.5 และ 135.9 ± 88.1 mEq ตามลำดับ เช่นเดียวกับปริมาตรปัสสาวะหลังจากที่ดื่มชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานและกินยา HCTZ ลดลงจาก $1,709.5\pm 935.6$ มิลลิลิตรเป็น $1,608.2\pm 721.7$ มิลลิลิตรและ $1,669.1\pm 732.8$ มิลลิลิตร ตามลำดับ อย่างไรก็ตามปริมาณโซเดียมที่ขับออกทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงและปริมาตรปัสสาวะโดยเฉลี่ยในผู้ป่วยหลังจากดื่มชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานและกินยา HCTZ เป็นเวลา 30 วัน ไม่แตกต่างจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 12 และภาพที่ 6 และ 7

ตารางที่ 12 ปริมาณโซเดียมที่ขับออกทางปัสสาวะและปริมาตรปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมง และผลลดความดันโลหิต หลังได้รับซากระเจียบ-หญ้าหวานและยา HCTZ นาน 30 วัน เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น

	Mean±SD		
	Baseline (n=22)	กระเจียบ-หญ้าหวาน ^a (n=22)	HCTZ ^a (n=22)
Urine 24 hours			
U _{Na} (mEq/24 hrs)	157.1±87.5	151.8±58.5 ^{NS}	135.9 ± 88.1 ^{NS}
U _v (mL)	1709.5±935.6	1608.2± 721.7 ^{NS}	1669.1 ± 732.8 ^{NS}
Home Blood pressure			
SBP (mmHg)	144.5± 7.6	139.2 ± 9.8*	129.0 ± 10.9*
DBP (mmHg)	81.3 ± 8.9	78.5 ± 9.6*	74.4±8.5*
MAP ^b (mmHg)	102.4±6.6	98.7±8.1*	92.6±7.5*

U_{Na} = urine sodium; U_v = urine volume; MAP = mean arterial pressure

a = เปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้นโดยใช้สถิติ pair t-test

b = Mean arterial pressure = DBP + 1/3 (SBP-DBP); ใช้ค่าเฉลี่ยความดันโลหิตขณะวัดที่บ้านมาคำนวณ

* = significant $p < 0.05$

NS = Non significant

2.2 ปริมาณโซเดียมที่ขับออกทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงและปริมาตรปัสสาวะ เปรียบเทียบระหว่างซากระเจียบ-หญ้าหวานกับยา HCTZ

เมื่อนำผลปริมาณโซเดียมและปริมาตรปัสสาวะที่ขับออกภายใน 24 ชั่วโมง หลังผู้ป่วยดื่มซากระเจียบ-หญ้าหวาน และยา HCTZ นาน 30 วัน ในผู้ป่วย 22 รายหลังจากข้าม กลุ่มการรักษามาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป NCSS โดยใช้ two periods crossover analysis ผลจากช่วงเวลา (period effects) และผลสืบเนื่องจากยาเดิม (carryover effects) ของ การรักษาทั้ง 2 ชนิดไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) พบว่าค่าเฉลี่ยของปริมาณโซเดียมที่ขับ ออกมาทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้ดื่มซากระเจียบ-หญ้าหวานมากกว่ายา HCTZ แต่ ปริมาตรน้ำปัสสาวะหลังได้ดื่มซากระเจียบ-หญ้าหวานน้อยกว่ายา HCTZ อย่างไรก็ตามค่า ดังกล่าวไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) โดยที่ซากระเจียบ-หญ้าหวานและ ยา HCTZ สามารถขับโซเดียมออกทางปัสสาวะเป็นปริมาณ 151.8±58.5 และ 135.9±88.1 mEq ตามลำดับ และค่าเฉลี่ยของปริมาตรปัสสาวะหลังได้ดื่มซากระเจียบ-หญ้าหวานและยา HCTZ เป็น 1,608.2±721.7 มิลลิลิตรและ 1,669.1±732.8 มิลลิลิตรตามลำดับ นอกจากนี้ผลการ

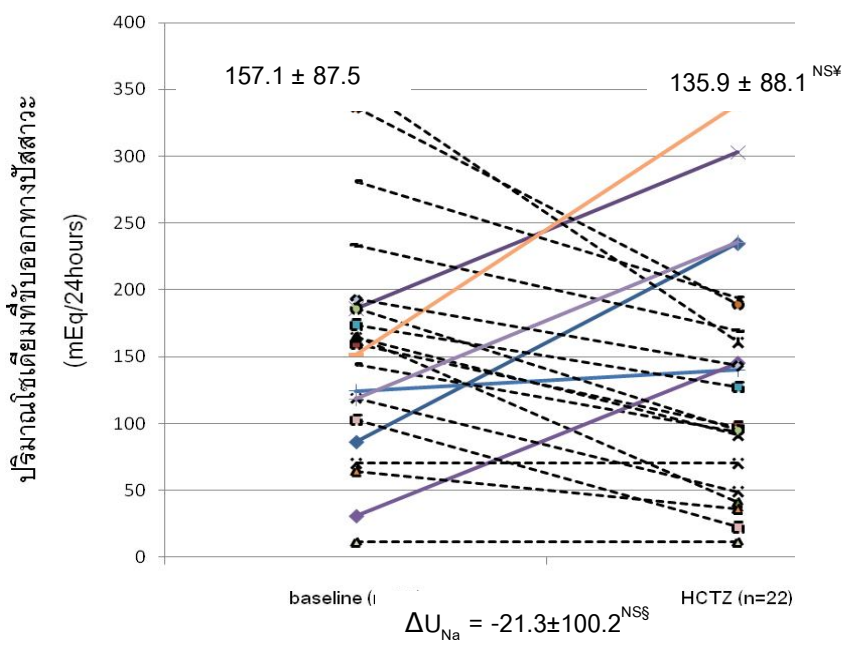
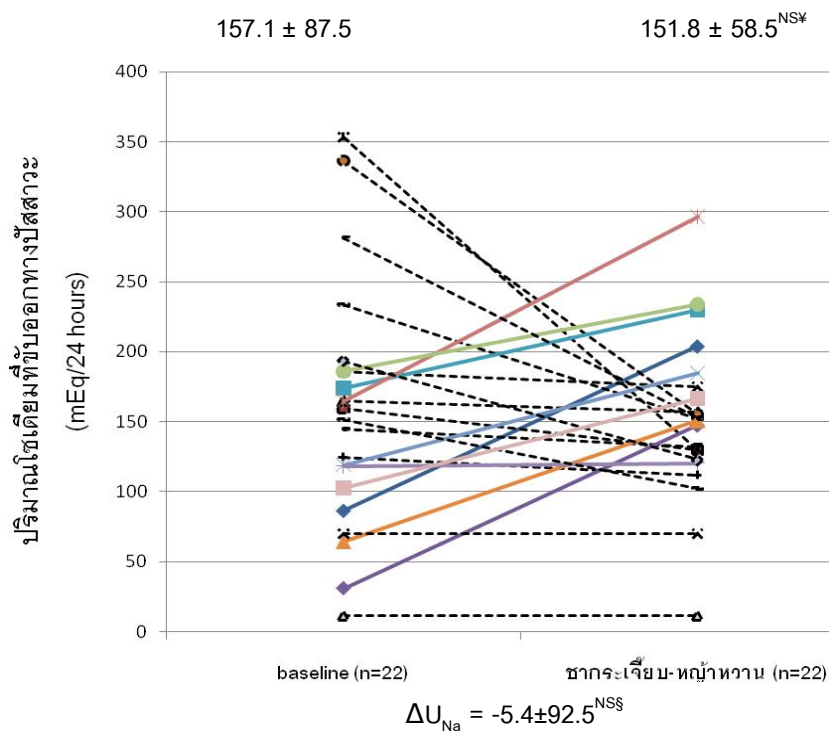
เปลี่ยนแปลงที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นของปริมาณโซเดียมและปริมาตรปัสสาวะที่ขับออกภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้ดื่มชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานและยา HCTZ ก็ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ($p>0.05$) โดยผลการเปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นของปริมาณโซเดียมที่ขับออกทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงหลังดื่มชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานและหลังให้ยา HCTZ คือ -5.4 ± 92.5 และ -21.3 ± 100.2 mEq ตามลำดับ และผลการเปลี่ยนแปลงปริมาตรปัสสาวะที่ขับออกภายใน 24 ชั่วโมงหลังดื่มชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานและหลังให้ยา HCTZ คือ -101.4 ± 684.8 และ -40.5 ± 806.4 มิลลิลิตร ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 13 และภาพที่ 6 และ 7

ตารางที่ 13 ปริมาณโซเดียมที่ขับออกทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงและปริมาตรปัสสาวะเปรียบเทียบระหว่างชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานกับยา HCTZ

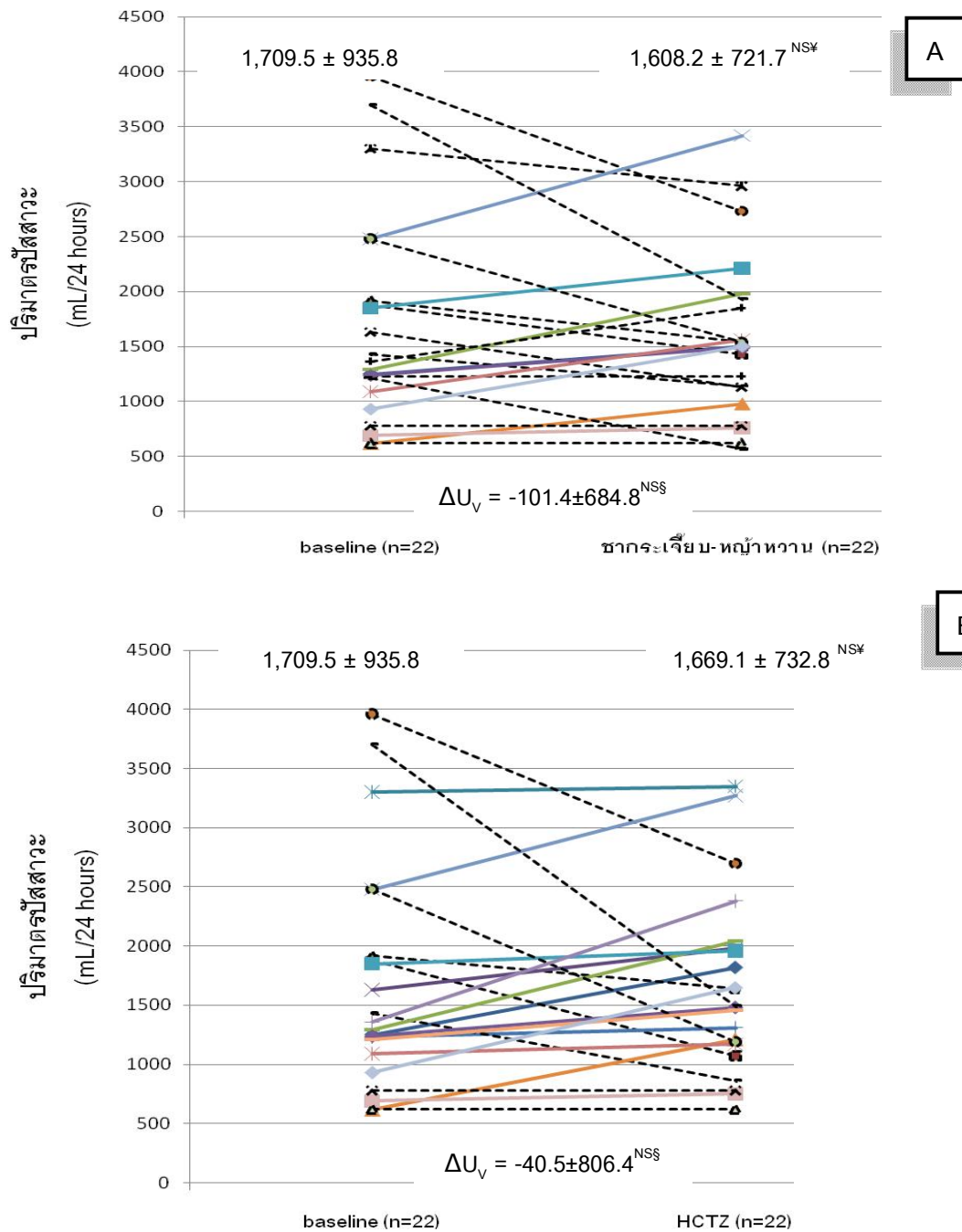
Urine 24 hours	Mean \pm SD		p-value ^a
	กระเจี๊ยบ-หญ้าหวาน (n=22)	HCTZ (n=22)	
Sodium (mEq/24 hrs)	151.8 \pm 58.5	135.9 \pm 88.1	0.508
Urine volume (mL)	1608.2 \pm 721.7	1669.1 \pm 732.8	0.442
ΔU_{Na} (mEq/24 hrs)	-5.4 \pm 92.5	-21.3 \pm 100.2	0.507
ΔU_v (mL)	-101.4 \pm 684.8	-40.5 \pm 806.4	0.441

Δ = change from baseline

a = เปรียบเทียบระหว่างชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานกับยา HCTZ โดยใช้สถิติ t test for crossover analysis ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป NCSS



ภาพที่ 6 ปริมาณโซเดียมที่ขับออกทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยแต่ละรายหลังได้รับชา
 กระเจียบ-หญ้าหวาน (A) และยา HCTZ (B) นาน 30 วัน; NS = non significant ($p > 0.05$);
 * = เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้นโดยใช้สถิติ pair t-test; § = เปรียบเทียบระหว่าง
 ชากระเจียบ-หญ้าหวานและยา HCTZ โดยใช้สถิติ t-test for crossover analysis;
 ΔU_{Na} = change of urine sodium from baseline; เส้นทึบ = ผู้ป่วยที่มีปริมาณโซเดียมที่
 ขับออกทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงเพิ่มขึ้นหลังได้รับการรักษา; เส้นประ = ผู้ป่วยที่มี
 ปริมาณโซเดียมที่ขับออกทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงลดลงหรือไม่เปลี่ยนแปลงหลังได้รับ
 การรักษา



ภาพที่ 7 ปริมาตรปัสสาวะขับออกภายใน 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยแต่ละรายหลังได้รับชากระเจียบ-หญ่าหวาน (A) และยา HCTZ (B) นาน 30 วัน; NS = non significant ($p > 0.05$); * = เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้นโดยใช้สถิติ pair t-test; § = เปรียบเทียบระหว่างชากระเจียบ-หญ่าหวานและยา HCTZ โดยใช้สถิติ t-test for crossover analysis; ΔU_v = change of urine volume from base line; เส้นทึบ = ผู้ป่วยที่มีปริมาตรที่ขับออกทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงเพิ่มขึ้นหลังได้รับการรักษา; เส้นประ = ผู้ป่วยที่มีปริมาตรที่ขับออกทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงลดลงหรือไม่เปลี่ยนแปลงหลังได้รับการรักษา

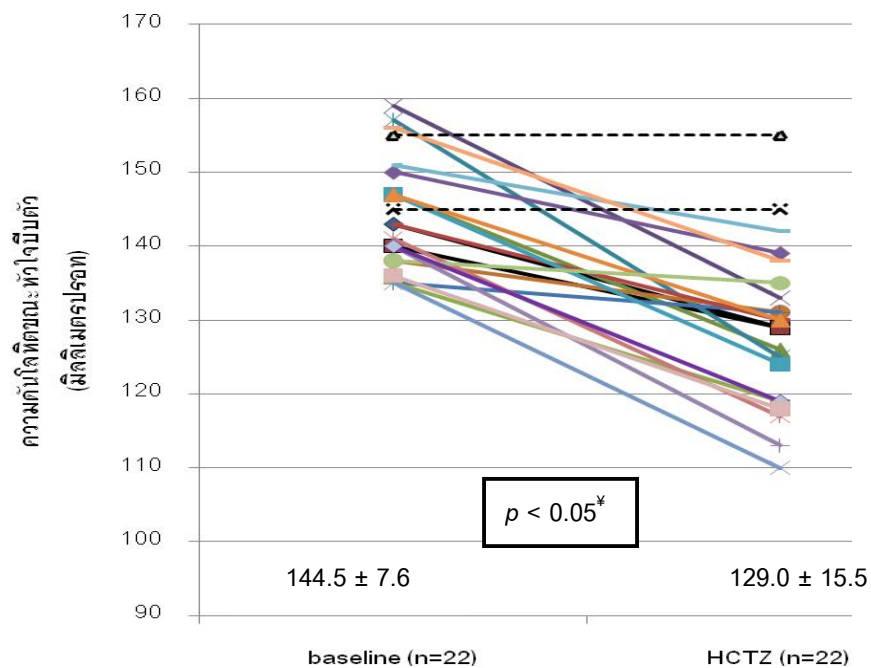
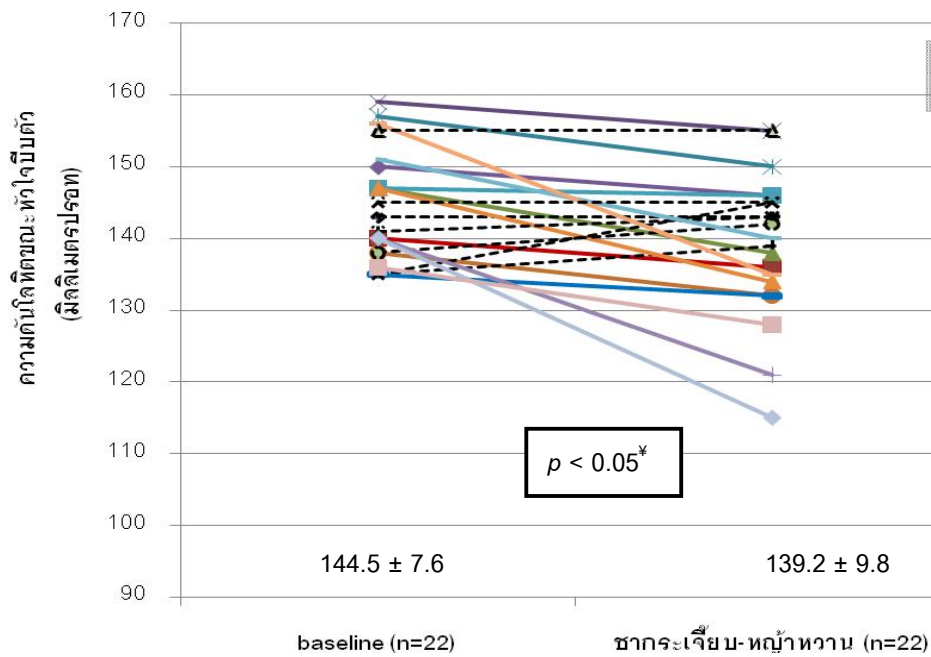
3 ผลการลดความดันโลหิตของชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานและยา HCTZ

3.1 ผลการลดความดันโลหิตหลังได้รับชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานกับยา HCTZ เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น

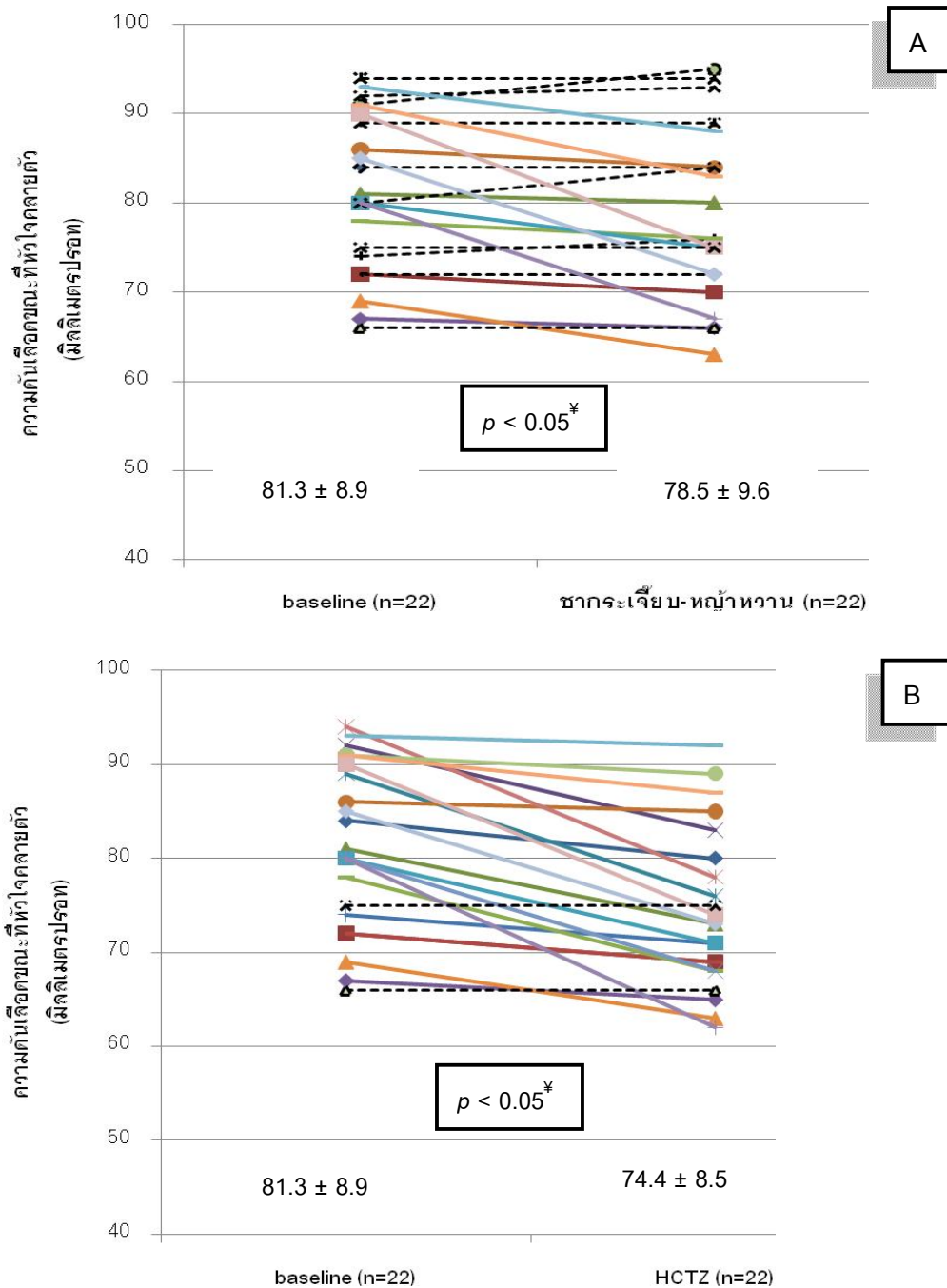
เมื่อนำผลค่าเฉลี่ยความดันโลหิตที่ผู้ป่วยวัดที่บ้านด้วยเครื่องวัดความดันโลหิตอัตโนมัติหลังผู้ป่วยดื่มชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวาน และยา HCTZ นาน 30 วันเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้นโดยใช้ pair t-test พบว่าผลการเปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยความดันโลหิตขณะที่หัวใจบีบตัว ความดันโลหิตขณะที่หัวใจคลายตัว และความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยลดลงแตกต่างจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ในทั้งสองการรักษาจาก 144.5 ± 7.6 , 81.3 ± 8.9 และ 102.4 ± 6.6 มิลลิเมตรปรอทเป็น 139.2 ± 9.8 , 78.5 ± 9.6 และ 98.7 ± 8.1 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ หลังจากดื่มชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวาน และเป็น 129.0 ± 10.9 , 74.4 ± 8.5 และ 92.6 ± 7.5 มิลลิเมตรปรอท ตามลำดับ หลังจากกินยา HCTZ ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 11 ส่วนผลการลดความดันโลหิตก่อนและหลังได้รับชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวาน และยา HCTZ ในผู้ป่วยแต่ละราย แสดงในภาพที่ 8, 9 และ 10

3.2 ผลการลดความดันโลหิตเปรียบเทียบระหว่างชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานกับยา HCTZ

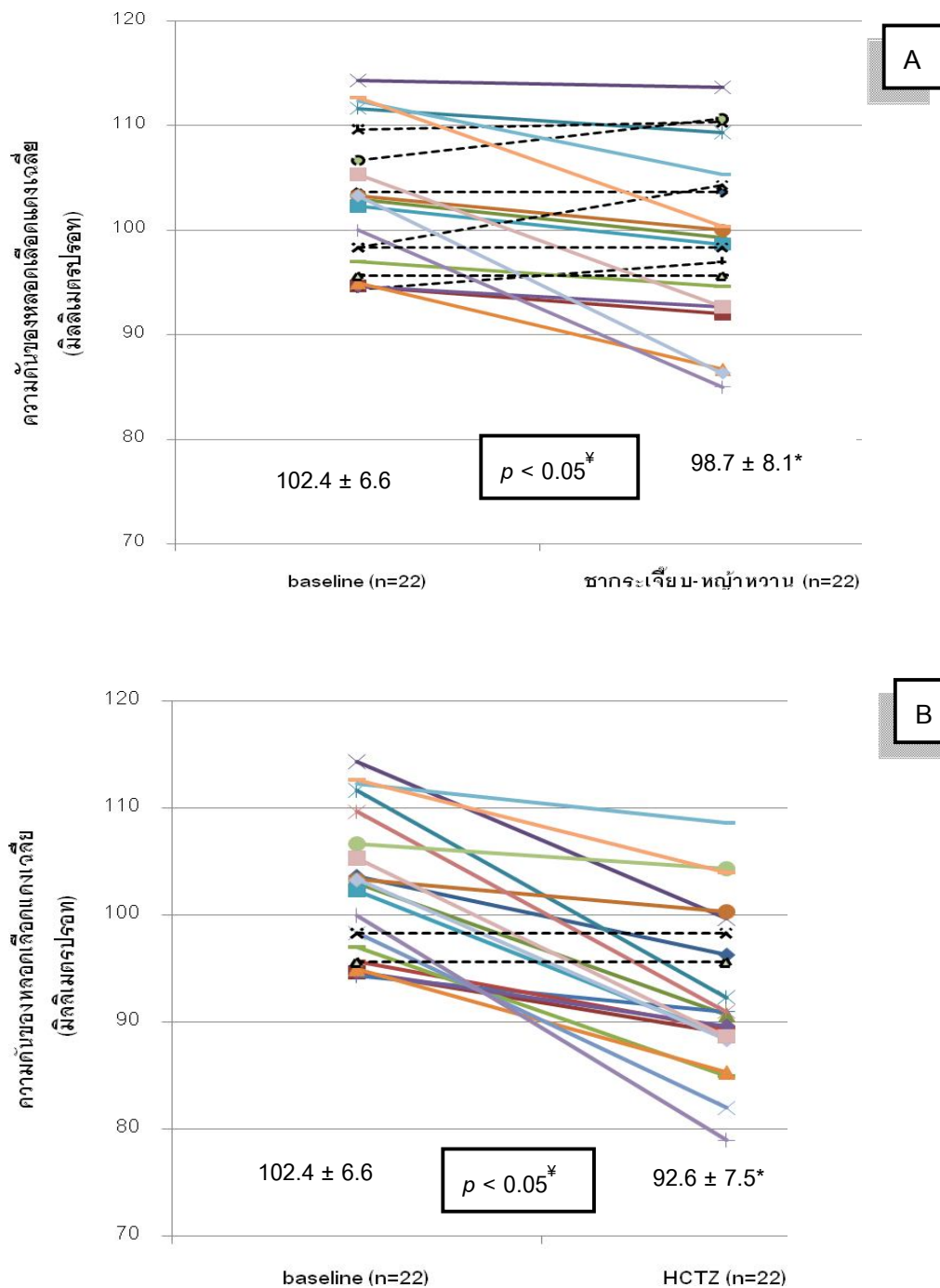
เมื่อนำผลค่าเฉลี่ยความดันโลหิตที่ผู้ป่วยวัดที่บ้านด้วยเครื่องวัดความดันโลหิตอัตโนมัติหลังผู้ป่วยดื่มชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวาน และยา HCTZ นาน 30 วัน ในผู้ป่วย 22 ราย หลังจากข้ามกลุ่มการรักษามาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป NCSS โดยใช้ two periods crossover analysis ผลจากช่วงเวลา (period effects) และผลสืบเนื่องจากยาเดิม (carryover effects) ของการรักษาทั้ง 2 ชนิดไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) พบว่าค่าเฉลี่ยความดันโลหิตขณะที่หัวใจบีบตัว ความดันโลหิตขณะที่หัวใจคลายตัว และความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยหลังดื่มชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานลดลงน้อยกว่ายา HCTZ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยที่ชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานสามารถลดความดันโลหิตขณะที่หัวใจบีบตัว หัวใจคลายตัว และความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยได้เฉลี่ย -5.2 ± 8.6 , -2.8 ± 5.3 และ -3.6 ± 6.1 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ ในขณะที่ยา HCTZ ลดได้เฉลี่ย -15.5 ± 9.1 -6.9 ± 5.7 และ -9.8 ± 6.5 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 14 และ ภาพที่ 11



ภาพที่ 8 ผลการลดความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวในผู้ป่วยแต่ละรายหลังได้รับการรักษา กระเจียบ-หญ้าหวาน (A) และยา HCTZ (B) นาน 30 วัน; * = เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้นโดยใช้สถิติ pair t-test; เส้นทึบ = ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวลดลงหลังได้รับการรักษา; เส้นประ = ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวเพิ่มขึ้นหรือไม่เปลี่ยนแปลงหลังได้รับการรักษา



ภาพที่ 9 ผลการลดความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัวในผู้ป่วยแต่ละรายหลังได้รับ ซากระเจียบ-หญ่าหวาน (A) และยา HCTZ (B) นาน 30 วัน; * = เมื่อเปรียบเทียบกับ ค่าเริ่มต้นโดยใช้สถิติ pair t-test; เส้นทึบ = ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว ลดลงหลังได้รับการรักษา; เส้นประ = ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัวเพิ่มขึ้น หรือไม่เปลี่ยนแปลงหลังได้รับการรักษา



ภาพที่ 10 ผลการลดความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยในผู้ป่วยแต่ละรายหลังได้รับชากระเจียบ-หญ้าหวาน (A) และยา HCTZ (B) นาน 30 วัน; ¥ = เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้นโดยใช้สถิติ pair t-test; เส้นทึบ = ผู้ป่วยที่มีความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยลดลงหลังได้รับการรักษา; เส้นประ = ผู้ป่วยที่มีความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยเพิ่มขึ้นหรือไม่เปลี่ยนแปลงหลังได้รับการรักษา

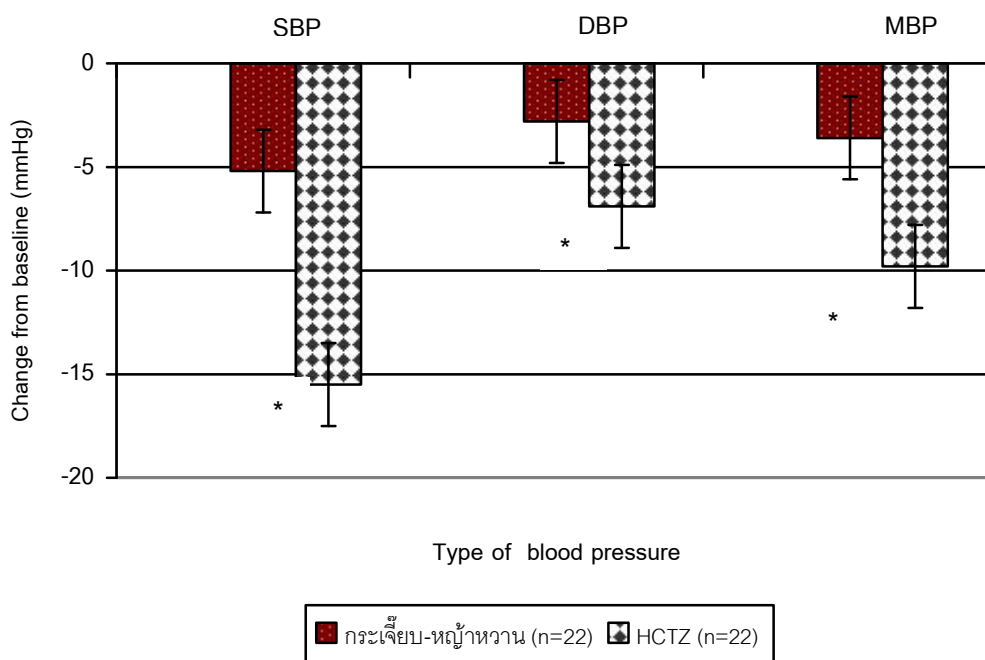
ตารางที่ 14 ผลการลดความดันโลหิตเมื่อวัดที่บ้านเปรียบเทียบระหว่างชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานกับยา HCTZ

Home blood pressure (mmHg)	Mean±SD		p-value ^a
	กระเจี๊ยบ-หญ้าหวาน (n=22)	HCTZ (n=22)	
SBP	139.2 ± 9.8	129.0 ± 10.9	0.0002*
DBP	78.5 ± 9.6	74.4±8.5	0.0035*
MAP	98.7±8.1	92.6±7.5	0.0008*
ΔSBP	-5.2±8.6	-15.5±9.1	0.0002*
ΔDBP	-2.8±5.3	-6.9±5.7	0.0035*
ΔMAP	-3.6±6.1	-9.8±6.5	0.0008*

Δ = change from baseline

a = เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตที่ลดลงระหว่างชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานกับยา HCTZ โดยใช้สถิติ t-test for crossover analysis ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป NCSS

* = significant $p < 0.05$



ภาพที่ 11 ผลความดันโลหิตที่ลดลงจากค่าเริ่มต้นหลังให้ชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานและยา HCTZ 30 วัน;

* = significant ($p < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบระหว่างหลังให้ชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานเทียบกับยา HCTZ โดยใช้สถิติ t-test for crossover analysis

4 ผลการทำงานของไตหลังได้รับซากระเจียบ-หญ้าหวานกับยา HCTZ

4.1 ผลการทำงานของไตหลังได้รับซากระเจียบ-หญ้าหวานกับยา HCTZ เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น

เมื่อนำค่าเฉลี่ยของระดับยูเรียไนโตรเจน ระดับครีเอตินิน และค่าการขจัดครีเอตินินภายใน 24 ชั่วโมง ในเลือดหลังผู้ป่วยดื่มซากระเจียบ-หญ้าหวาน และกินยา HCTZ นาน 30 วันมาเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้นโดยใช้ pair t-test พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับยูเรียไนโตรเจน ระดับครีเอตินิน และค่าการขจัดครีเอตินินภายใน 24 ชั่วโมง ในเลือดหลังผู้ป่วยดื่มซากระเจียบ-หญ้าหวานไม่แตกต่างจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) ส่วนผลการทำงานของไตหลังจากกินยา HCTZ พบว่ามีเพียงระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือดเพิ่มขึ้นจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก 14.6 ± 5.1 มิลลิกรัม/เดซิลิตรเป็น 18.0 ± 7.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ($p>0.05$) แต่ค่าการขจัดครีเอตินินภายใน 24 ชั่วโมง และระดับครีเอตินินในเลือด ไม่แตกต่างจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) ส่วนค่าการประมาณการทำงานของไตที่คำนวณโดยใช้สมการ Thai eGFR formular พบว่าค่าการประมาณการทำงานของไตของทั้งสองการรักษา ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น ดังแสดงในตารางที่ 15

ตารางที่ 15 ผลการทำงานของไตหลังได้รับซากระเจียบ-หญ้าหวานกับยา HCTZ นาน 30 วันเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น

Renal function	Mean \pm SD		
	Baseline	กระเจียบ-หญ้าหวาน ^a (n=22)	HCTZ ^{a/b} (n=22)
BUN (mg/dL)	14.6 \pm 5.1	15.1 \pm 5.2 ^{NS}	18.0 \pm 7.3 ^{**}
S _{Cr} (mg/dL)	0.86 \pm 0.33	0.84 \pm 0.33 ^{NS}	0.88 \pm 0.33 ^{NS/NS}
Clcr (ml/min)	84.8 \pm 39.4	79.6 \pm 27.1 ^{NS}	77.6 \pm 38.6 ^{NS/NS}
eGFR (mL/min/1.73m ²)	84.7 \pm 24.4	85.9 \pm 21.7 ^{NS}	83.1 \pm 24.0 ^{NS/NS}

a = เปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้นโดยใช้สถิติ pair t-test

b = เปรียบเทียบระหว่างหลังให้ซากระเจียบ-หญ้าหวานกับยา HCTZ โดยใช้สถิติ t-test for crossover analysis

* = significant $p<0.05$

NS = Non significant

4.2 ผลการทำงานของไตเปรียบเทียบระหว่างชากระเจียบ-หญ้าหวานกับยา HCTZ

เมื่อนำผลค่าเฉลี่ยของการขจัดครีเอตินินภายใน 24 ชั่วโมง ระดับยูเรียไนโตรเจน และระดับครีเอตินินในเลือดระหว่างการดื่มชากระเจียบ-หญ้าหวานและการกินยา HCTZ นาน 30 วันมาเปรียบเทียบกัน โดยวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป NCSS โดยใช้ two periods crossover analysis ผลจากช่วงเวลา (period effects) และผลสืบเนื่องมาจากยาเดิม (carryover effects) ของการรักษาทั้ง 2 ชนิด ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) พบว่าผลการเปลี่ยนแปลงของระดับยูเรียไนโตรเจนกับระดับครีเอตินินในเลือดระหว่างการดื่มชากระเจียบ-หญ้าหวานและการกินยา HCTZ ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) โดยระดับยูเรียไนโตรเจนหลังได้รับชากระเจียบ-หญ้าหวานเพิ่มขึ้นจากค่าเริ่มต้นน้อยกว่ายา HCTZ เป็น 0.40 ± 3.8 และ 3.4 ± 5.7 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ ส่วนระดับครีเอตินินหลังได้รับชากระเจียบ-หญ้าหวานลดลง 0.02 ± 0.10 มิลลิกรัม/เดซิลิตร แต่หลังได้รับยา HCTZ เพิ่มขึ้น 0.02 ± 0.10 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ในขณะที่การขจัดครีเอตินินภายใน 24 ชั่วโมงและค่าประมาณการทำงานของไตหลังการดื่มชากระเจียบ-หญ้าหวานและการกินยา HCTZ ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 16

ตารางที่ 16 ผลการเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นของการทำงานของไตเปรียบเทียบระหว่างชากระเจียบ-หญ้าหวานกับยา HCTZ

Renal function	Mean \pm SD		p-value ^a
	กระเจียบ-หญ้าหวาน (n=22)	HCTZ (n=22)	
BUN (mg/dL)	0.4 \pm 3.8	3.4 \pm 5.7	0.0073*
S _{Cr} (mg/dL)	-0.02 \pm 0.10	0.02 \pm 0.10	0.0183*
Clcr (ml/min)	-5.2 \pm 30.0	-7.2 \pm 35.2	0.7234
eGFR (mL/min/1.73m ²)	1.2 \pm 9.3	-1.7 \pm 8.9	0.1066

a = เปรียบเทียบ ระหว่างชากระเจียบ-หญ้าหวานกับยา HCTZ โดยใช้สถิติ t test for crossover analysis ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป NCSS

* = significant $p<0.05$

5 ผลของระดับกลูโคสในเลือดและค่าทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ

เมื่อนำข้อมูลระดับกลูโคสในเลือดและค่าทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ หลังผู้ป่วยดื่มชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานและกินยา HCTZ นาน 30 วันมาเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้นโดยใช้ pair t-test พบว่าระดับกลูโคส โฟแทสเซียม และคลอไรด์ในเลือดหลังได้รับยา HCTZ เปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ดังนี้ ระดับกลูโคสในเลือดเพิ่มขึ้นจาก 137.8 ± 42.0 เป็น 158.8 ± 43.6 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ระดับโพแทสเซียมและคลอไรด์ในเลือดหลังลดลงจาก 4.2 ± 0.3 เป็น 4.0 ± 0.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และจาก 102.2 ± 2.4 เป็น 100.0 ± 3.2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ ส่วนผลการเปลี่ยนแปลงค่าทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ได้แก่ ระดับโซเดียมและไบคาร์บอเนตในเลือด ปริมาณโพแทสเซียมและคลอไรด์ที่ขับออกปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมง ค่าความเป็นกรด-ด่างและความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากค่าเริ่มต้น ($p > 0.05$) ส่วนผลการเปลี่ยนแปลงหลังดื่มชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานพบว่าระดับกลูโคสในเลือดและค่าทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากค่าเริ่มต้น ($p > 0.05$) รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 17

เมื่อนำข้อมูลระดับกลูโคสในเลือดและค่าทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ มาเปรียบเทียบกับระหว่างหลังผู้ป่วยดื่มชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานกับการกินยา HCTZ โดยวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป NCSS โดยใช้ two periods crossover analysis ผลจากช่วงเวลา (period effects) และผลสืบเนื่องจากยาเดิม (carryover effects) ของการรักษาทั้ง 2 ชนิดไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) พบว่าระดับกลูโคส โซเดียม และคลอไรด์ในเลือดหลังผู้ป่วยได้รับชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานน้อยกว่ายา HCTZ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยระดับกลูโคส โซเดียม และคลอไรด์ในเลือดหลังผู้ป่วยได้รับชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานกับยา HCTZ ดังนี้ 145.6 ± 37.8 กับ 158.8 ± 43.6 มิลลิกรัม/เดซิลิตร, 138.7 ± 1.6 กับ 137.5 ± 2.4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ 102.61 ± 2.66 กับ 102.4 ± 2.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ ส่วนผลการเปลี่ยนแปลงค่าทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ได้แก่ ระดับโพแทสเซียมในเลือด ปริมาณอิเล็กโทรไลต์ในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ค่าความเป็นกรด-ด่างและความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะในทั้งสองกลุ่มการรักษาไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากค่าเริ่มต้น ($p > 0.05$) รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 18

ตารางที่ 17 ผลของระดับกลูโคสในเลือดและผลทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ระหว่าง
ชากระเจียบ-หญ้าหวานและยา HCTZ เปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น

Laboratory test	Mean±SD		
	Baseline (n=22)	กระเจียบ-หญ้าหวาน ^a (n=22)	HCTZ ^a (n=22)
Blood			
FBG (mg/dL)	137.8±42.0	145.6±37.8 ^{NS}	158.8±43.6*
Sodium (mEq/L)	138.08±3.03	138.7±1.6 ^{NS}	137.5±2.4 ^{NS}
Potassium (mEq/L)	4.2±0.3	4.1±0.4 ^{NS}	4.0±0.5*
Chloride (mEq/L)	102.2±2.4	102.4±2.5 ^{NS}	100.0±3.2*
Bicarbonate (mEq/L)	25.7±3.3	25.8±2. ^{NS}	26.6±2.2 ^{NS}
Urine 24 hours			
Potassium (mEq/24 hrs)	38.2±22.6	33.0±12.8 ^{NS}	35.5±30.2 ^{NS}
Chloride (mEq/24 hrs)	163.5±107.6	138.5±53.3 ^{NS}	144.8±64.9 ^{NS}
Creatinine (mg/24 hrs)	879.0±370.5	855.3±327.7 ^{NS}	853.3±377.5 ^{NS}
pH	5.83±0.51	5.78±0.78 ^{NS}	5.78±0.58 ^{NS}
Specific gravity	1.010±0.006	1.008±0.001 ^{NS}	1.007±0.001 ^{NS}

a = เปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้นโดยใช้สถิติ pair t-test

* = significant $p < 0.05$

NS = Non significant

ตารางที่ 18 ผลการเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นของระดับกลูโคสในเลือดและผลทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ เปรียบเทียบระหว่างชากระเจียบ-หญ้าหวานกับยา HCTZ

Laboratory test	Mean±SD		p-value ^a
	กระเจียบ+หญ้าหวาน (n=22)	HCTZ (n=22)	
Blood			
FBG (mg/dL)	7.8±26.0	21.0±25.6	0.0267*
Sodium (mEq/L)	0.7±3.0	-0.5±3.1	0.0392*
Potassium (mEq/L)	-0.05±0.28	-0.15±0.32	0.2715
Chloride (mEq/L)	0.2±2.1	-2.2±3.0	0.0012*
Bicarbonate (mEq/L)	0.1±4.2	1.0±3.4	0.1543
Urine 24 hours			
Potassium (mEq/24 hrs)	-5.2±23.4	-2.7±31.1	0.6217
Chloride (mEq/24 hrs)	-25.0±109.6	-18.7±1118.2	0.6688
Creatinine (mg/24 hrs)	-94.1±501.7	-96.1±542.8	0.8854

a = เปรียบเทียบระหว่างชากระเจียบ-หญ้าหวานกับยา HCTZ โดยใช้สถิติ t test for crossover analysis ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป NCSS

* = significant $p < 0.05$

6 อาการไม่พึงประสงค์จากชากระเจียบ-หญ้าหวานและยา HCTZ

ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้อาการไม่พึงประสงค์ที่ได้เก็บรวบรวมข้อมูลจากการสอบถามผู้ป่วยทางโทรศัพท์ทุก 1 สัปดาห์หลังจากให้การรักษาด้วยชากระเจียบ-หญ้าหวานและยา HCTZ และการสอบถามเมื่อผู้ป่วยมาพบแพทย์ตามนัด จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 22 รายที่ได้รับชากระเจียบ-หญ้าหวานและยา HCTZ พบอาการไม่พึงประสงค์ในการศึกษานี้ทั้งหมด 7 ราย (ร้อยละ 31.8) โดยที่เป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการดื่มชากระเจียบ-หญ้าหวาน 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.0 คือ ผู้ป่วย 1 ราย มีอาการท้องเสีย (อาการถ่ายเหลวมากกว่า 3 ครั้ง/วัน) หลังดื่มชากระเจียบ-หญ้าหวานโดยผู้ป่วยรายนี้มีอาการท้องเสียติดต่อกัน 2 วัน และอีก 1 ราย มีแผลในช่องปากในช่วงที่ให้การรักษาด้วยการดื่มน้ำกระเจียบ และอาการดีขึ้นหลังหยุดดื่มชา ส่วนอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา HCTZ พบทั้งหมด 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 22.7 ได้แก่ เวียนศีรษะ 2 ราย ตะคริว 3 ราย อย่างไรก็ตามอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวไม่ได้ทำให้ผู้ป่วย

นอกจากการวิจัยในครั้งนี้ รายละเอียดการประเมินระดับความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์ ดังแสดงในภาคผนวก ซ

7 ความร่วมมือในการรักษา

จากการติดตามความร่วมมือในการดื่มน้ำกระเจี๊ยบ-หญ้าหวานครั้งละ 1 ชอง วันละ 2 ครั้ง เข้า-เย็น และการกินยาเม็ด HCTZ 25 มิลลิกรัม ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง โดยวิธีนับชองชาและเม็ดยาที่เหลือหลังจากครบ 30 เมื่อเปรียบเทียบความร่วมมือในการรักษาระหว่างการดื่มน้ำกระเจี๊ยบ-หญ้าหวานกับการกินยาเม็ด HCTZ ในผู้ป่วยทั้ง 22 คน พบว่าผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการดื่มน้ำกระเจี๊ยบ-หญ้าหวานน้อยกว่าการกินยาเม็ด HCTZ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยร้อยละของความร่วมมือในการรักษาระหว่างการดื่มน้ำกระเจี๊ยบ-หญ้าหวานและการกินยาเม็ด HCTZ คือ 82.5 ± 28.4 และ 89.4 ± 29.3 ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 19

ตารางที่ 19 ความร่วมมือในการรักษา

การรักษาที่ให้	(mean \pm SD)		p-value ^b
	ชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวาน (n=22)	HCTZ (n=22)	
ร้อยละของความร่วมมือในการรักษา ^a	82.5 \pm 28.4	89.4 \pm 29.3	0.008*

$$a = \text{ร้อยละของความร่วมมือในการรักษา} = \frac{\text{จำนวนเม็ดยาหรือชองชาที่ผู้ป่วยกิน} \times 100}{\text{จำนวนเม็ดยาหรือชองชาที่ผู้ป่วยต้องกิน}}$$

b = เปรียบเทียบระหว่างชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานกับยา HCTZ โดยใช้สถิติ t-test for crossover ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป NCSS

* = significant $p < 0.05$

เมื่อวิเคราะห์ผู้ป่วยที่มีร้อยละความร่วมมือมากกว่า 90 จำนวน 11 ราย พบว่าปริมาณไซเดียมที่ขับทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงและความดันโลหิตหลังจากได้รับชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานไม่ต่างจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ในขณะที่ความดันโลหิตหลังจากได้รับยา HCTZ ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) แต่ปริมาณไซเดียมที่ขับทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงไม่แตกต่างจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบปริมาณไซเดียมที่ขับทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงและความดันโลหิตระหว่างชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานกับยา HCTZ พบว่าปริมาณไซเดียมที่ขับทางปัสสาวะภายใน

24 ชั่วโมงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) แต่ความดันโลหิตหลังจากได้รับยา HCTZ ต่ำกว่าซากระเจียบ-หญ้าหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 20

ตารางที่ 20 ผลปริมาณโซเดียมที่ขับทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงและผลลดความดันโลหิตหลังจากได้รับซากระเจียบ-หญ้าหวานกับยา HCTZ นาน 30 วัน ในผู้ป่วยที่มีร้อยละความร่วมมือมากกว่า 90

ตัวชี้วัด	Mean±SD		
	Baseline (n=11)	กระเจียบ+หญ้าหวาน ^{a/b} (n=11)	HCTZ ^a (n=11)
Urine sodium (mEq/24 hrs)	179.4± 100.1	166.3±37.7 ^{NS/ NS}	132.3±77.7 ^{NS}
SBP (mmHg)	144.36±8.8	141.73±7.5 ^{NS/*}	127.6±8.1 [*]
DBP (mmHg)	80.6±8.4	80.1±10.2 ^{NS/*}	73.8±8.5 [*]

a = เปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้นโดยใช้สถิติ pair t-test

b = เปรียบเทียบระหว่างซากระเจียบ-หญ้าหวานกับยา HCTZ โดยใช้สถิติ t-test for crossover ด้วย

โปรแกรมสำเร็จรูป NCSS

* = significant $p<0.05$; NS = Non significant

บทที่ 5

อภิปรายผล

1 อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกแบบข้ามกลุ่มการรักษา เติงสุ่มและไม่ปกปิดการรักษาทั้งสองฝ่ายโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบฤทธิ์ขับปัสสาวะของ ซากระเจียบ-หลู๋ฮวานเทียบกับยา HCTZ ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจรักษาที่แผนกอายุรกรรมผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีผู้ป่วยที่ผ่านการคัดเลือกตามเกณฑ์คัดเข้าและยินยอมเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 22 ราย

1.1 ข้อมูลทั่วไปผู้ป่วย

ผู้ป่วยเบาหวานและมีภาวะความดันโลหิตสูงในการศึกษานี้ร้อยละ 91.9 มีค่าดัชนีมวลกายเกินมาตรฐานคือ ตั้งแต่ 23 กิโลกรัม/ตารางเมตร โดยจะมีค่าดัชนีมวลกายอยู่ในช่วง 25.0 - 29.9 กิโลกรัม/ตารางเมตรมากที่สุด ตามเกณฑ์การแบ่งค่าดัชนีมวลกายในผู้ป่วยชาวเอเชีย ขององค์การอนามัยโลก (58) ผู้ป่วยจะจัดว่าเป็นโรคอ้วน (Obesity) ซึ่งสอดคล้องกับพฤติกรรมการออกกำลังกายที่พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 72.7 ไม่ออกกำลังกาย นอกจากนั้นยังพบว่าผู้ป่วยหญิงร้อยละ 68.2 และชายร้อยละ 18.2 มีเส้นรอบวงระดับเอวมากกว่า 80 และ 90 เซนติเมตร ตามลำดับ จากเกณฑ์ของ American Heart Association (AHA) และ the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) หากเพศหญิงและชายชาวเอเชียมีเส้นรอบวงเอวเกิน 80 และ 90 เซนติเมตร ตามลำดับ ร่วมกับการมีภาวะความดันโลหิตสูงและเบาหวานจะจัดว่าผู้ป่วยดังกล่าวมีภาวะอ้วนลงพุง (metabolic syndrome) (59) ดังนั้นผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็นโรคอ้วนและมีภาวะอ้วนลงพุง โดยโรคอ้วนจะมีความสัมพันธ์กับภาวะดื้ออินซูลินและระดับอินซูลินสูง (hyperinsulinemia) ซึ่งอินซูลินจะมีผลต่อการดูดซึมกลับของโซเดียมที่ไตทำให้เกิดภาวะโซเดียมคั่งตามมา อีกทั้งยังมีการกระตุ้นระบบซิมพาเทติกและระบบ renin angiotensin ร่างกายเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยโรคอ้วนมักมีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย (60,61) จากการซักประวัติการใช้ยาของผู้ป่วยพบว่าส่วนใหญ่เคยมีประวัติการใช้สมุนไพรหรืออาหารเสริมมาก่อน ร้อยละ 72.7 ซึ่งอาจจะเป็นเหตุผลหนึ่งที่ผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษานี้เนื่องจากเคยมีความคิดในด้านบวกต่อการใช้ยาสมุนไพรและต้องการทราบสรรพคุณที่แท้จริงของซากระเจียบ-หลู๋ฮวานว่ามีผลในการลดความดันโลหิตหรือไม่ มีการศึกษาเชิงสำรวจเกี่ยวกับปัจจัยและความชุกในการ

ใช้ยาสมุนไพรของนิสามณี สัตยาบัน และคณะ (62) ศึกษาประชากรในกรุงเทพมหานครพบว่า ผู้กรอกแบบสอบถามร้อยละ 28.6 (จาก 631 ฉบับ) เคยมีประสบการณ์การใช้ยาสมุนไพรที่มีในบัญชียาหลักแห่งชาติ ปี พ.ศ. 2552 (มียาสมุนไพรทั้งหมด 8 รายการ ได้แก่ ชิง ฟ้าทะลายโจร ขมิ้นชัน พญาขอ ไพล พริกขี้หนู ใบบัวบก และชุมเห็ดเทศ) แต่มีผู้ป่วยน้อยกว่าร้อยละ 55 ที่ทราบสรรพคุณของสมุนไพรที่นำมาสำรวจนี้ จะเห็นได้ว่าการศึกษาของนิสามณี สัตยาบัน และคณะ มีสัดส่วนของผู้ที่มีประสบการณ์การใช้ยาสมุนไพรน้อยกว่าการศึกษาในครั้งนี้อาจกีดชนิดของสมุนไพรที่ผู้ป่วยเคยใช้

1.2 ผลขับปัสสาวะและลดความดันโลหิต

ผลการศึกษาของครั้งนี้ไม่พบการเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของปริมาณโซเดียมที่ขับออกทางปัสสาวะและปริมาตรของน้ำปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมง หลังได้รับชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานติดต่อกันนาน 30 วัน ผลขับปัสสาวะของการดื่มชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานในการศึกษาครั้งนี้คล้ายกับผลการศึกษาของ วิฑูรย์ ประสงค์วัฒนา และคณะ (48) ที่ศึกษาผลของการดื่มชากระเจี๊ยบต่อการขับกรดยูริกทางปัสสาวะโดยให้อาสาสมัครทั้งเคยและไม่เคยมีนิ่วในไตดื่มชากระเจี๊ยบวันละ 3 กรัม ติดต่อกันนาน 15 วันและการศึกษาของสุขชาติ เกิดผล และคณะ (63) ที่ศึกษาการเปลี่ยนแปลงขององค์ประกอบในปัสสาวะของคนปกติเมื่อดื่มน้ำกระเจี๊ยบสกัดวันละ 16 กรัม นาน 7 วัน ทั้งสองการศึกษาดังกล่าวต่างไม่พบฤทธิ์ขับปัสสาวะจากการดื่มน้ำสกัดจากกระเจี๊ยบ และปริมาณของโซเดียมที่ขับออกทางปัสสาวะก็ลดลงเมื่อเทียบกับก่อนได้รับน้ำกระเจี๊ยบเหมือนกับการศึกษาครั้งนี้ แต่ทั้งสองการศึกษาดังกล่าวเป็นการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีอาจจะทำให้ไม่เห็นความเปลี่ยนแปลงของปริมาณเกลือโซเดียมในร่างกายที่ชัดเจนเหมือนกับผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย เนื่องจากผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะกลูโคสและอินซูลินในเลือดสูงขึ้นจะมีการกระตุ้นการดูดซึมโซเดียมกลับผ่านทาง Na^+ -glucose transport ที่ไกลเมอรูลัสเพิ่มขึ้นทำให้มีปริมาณโซเดียมในร่างกายเพิ่มขึ้น (64) นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงยังมีการบริโภคและขับเกลือโซเดียมออกทางปัสสาวะมากกว่าคนที่มีความดันโลหิตปกติด้วย (65) มีการศึกษาในสัตว์ทดลองที่พบว่าทำให้สารสกัดจากกระเจี๊ยบ (24) หรือสารสกัดวิโอไซด์ที่สกัดจากใบหญ้าหวาน (29) ทำให้เพิ่มการขับโซเดียมทางปัสสาวะ แต่ยังไม่พบบัญชียาหลักแห่งชาติที่ชัดเจนในคนที่บ่งชี้ว่าสารสกัดจากกระเจี๊ยบหรือใบหญ้าหวานสามารถขับเกลือโซเดียมทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น แม้ว่าการศึกษาของ Herrera-Arellano A และคณะ (14) ที่พบว่าผู้ป่วยความดันโลหิตสูงหลังดื่มน้ำกระเจี๊ยบที่สกัดจากกระเจี๊ยบผงของละ 10 กรัม วันละ 1 ครั้ง นาน 4 สัปดาห์ จะมีความดันโลหิตลดลงและเพิ่มการขับโซเดียมทางปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การศึกษาดังกล่าวใช้ขนาดกระเจี๊ยบในปริมาณมากกว่า

การศึกษาครั้งนี้ และมีผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษา (drop out) มากกว่าร้อยละ 20 แต่มีการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ per protocol ซึ่งทำให้ผลการทดลองที่ได้ไม่สมบูรณ์ อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีการศึกษาที่นำเอาระเจียบมาผสมกับหญ้าหวานเพื่อทดสอบฤทธิ์ในการขับปัสสาวะดังนั้นก็ยังไม่มียังไม่มีข้อมูลที่จะบอกได้ว่าการให้สมุนไพรทั้งสองชนิดร่วมกันอาจจะเพิ่มหรือลดการขับเกลือโซเดียมออกจากร่างกาย

แม้ว่าหลังดื่มชากระเจียบ-หญ้าหวานความดันโลหิตทั้งหมดหัวใจบีบตัวและขณะหัวใจคลายตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนดื่ม แต่เมื่อเทียบกับยา HCTZ พบว่าความดันโลหิตหลังดื่มชากระเจียบ-หญ้าหวานลดลงน้อยกว่าหลังกินยา HCTZ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตหลังได้รับชากระเจียบ-หญ้าหวานและยา HCTZ ลดลงจาก 144.5/81.3 เป็น 139.2/78.5 และ 129.0/74.4 มิลลิเมตรปรอท ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าความดันโลหิตที่ลดลงหลังจากดื่มชากระเจียบ-หญ้าหวานยังลดลงไม่ถึงระดับเป้าหมายตามคำแนะนำจาก JNC 7 (น้อยกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท) ในขณะที่ยา HCTZ สามารถลดความดันโลหิตได้ถึงระดับเป้าหมายที่ต้องการ อย่างไรก็ตามผลต่อความดันโลหิตของชากระเจียบ-หญ้าหวานในการศึกษานี้ก็เป็นไปในทางเดียวกันกับการศึกษาในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ผ่านมา คือ สามารถลดความดันโลหิตทั้งหมดหัวใจบีบตัวและคลายตัวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนดื่มชา (13-17) แต่ผลการลดความดันโลหิตของชากระเจียบ-หญ้าหวานในการศึกษานี้ลดได้น้อยกว่าทุกการศึกษาที่ผ่านมา โดยผลลดความดันโลหิตของชากระเจียบ-หญ้าหวานจะใกล้เคียงกับผลการศึกษาของ McKay DL และคณะ (17) มากที่สุด โดย McKay DL และคณะ ให้ชากระเจียบครั้งละ 1.25 กรัม วันละ 3 วัน ในคนที่มีระดับความดันโลหิตอยู่ในช่วง prehypertension ถึงความดันโลหิตสูงระดับที่ 1 นาน 6 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าค่าความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวและขณะหัวใจคลายตัว ลดจากค่าเริ่มต้นเป็น 7.2 และ 3.1 มิลลิเมตรปรอท ตามลำดับ ส่วนชากระเจียบ-หญ้าหวานจากการศึกษานี้ลดได้ 5.2 และ 2.8 มิลลิเมตรปรอท ตามลำดับ แต่การศึกษาของ McKay DL และคณะ ใช้ระยะเวลาในการให้ชากระเจียบนานกว่า อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการไม่มีโรคเบาหวาน และมีความดันโลหิตเฉลี่ยเริ่มต้นน้อยกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท ซึ่งยังไม่จัดว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูงตามเกณฑ์ของ JNC 7 ดังนั้นอาจจะทำให้ความดันโลหิตลดได้มากกว่าการศึกษาครั้งนี้

การศึกษาครั้งนี้ความดันโลหิตเป็นตัวชี้วัดรองในการศึกษาและไม่ได้ใช้ค่าความแตกต่างของความดันโลหิตที่เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการคำนวณหาขนาดตัวอย่างในการวิจัย แต่เพื่อการยืนยันผลลดความดันโลหิตของชากระเจียบ-หญ้าหวาน เมื่อเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมาของ Mozaffari-Khosravi H และคณะ (16) ที่พบว่าการดื่มชากระเจียบ

สามารถลดความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวและขณะหัวใจคลายตัวในผู้ป่วยเบาหวานได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น โดยการศึกษาครั้งนี้จะมีลักษณะของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการรักษา (อายุเฉลี่ย ค่าดัชนีมวลกาย) จำนวนของผู้เข้าร่วมการศึกษาในกลุ่มที่ได้รับชากระเจี๊ยบ ขนาดของชากระเจี๊ยบที่ใช้ วิธีการให้ชากระเจี๊ยบ และระยะเวลาในการรักษาใกล้เคียงกับการศึกษาชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานในครั้งนี้ ดังนั้นจึงอาจกล่าวได้ว่าชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานสามารถลดความดันโลหิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยเบาหวาน

จากคำแนะนำของ JNC 7 พบว่าชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานสามารถลดความดันโลหิตได้พอ ๆ กับการลดการบริโภคเกลือโซเดียมและการออกกำลังกายแบบแอโรบิค ที่สามารถลดความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวได้ 2-9 มิลลิเมตรปรอท (5) มีการศึกษาหลายการศึกษาได้กล่าวถึงประโยชน์ในการลดความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานว่าสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง และลดอัตราการตายได้ (66,67) เช่น การศึกษา The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) (68) ที่ศึกษาในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงชนิด systolic hypertension โดยศึกษาผลลดความดันโลหิตของผู้ป่วยที่ใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ พบว่าในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วยสามารถลดความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวและคลายตัวได้ 9.8 และ 2.2 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ จะสามารถลดการเกิด total cardiovascular events และ all cause mortality ได้ร้อยละ 26 และ 34 ตามลำดับ การศึกษาแบบ Meta analysis ของ Lewington et al และคณะ (69) รวบรวมจากการศึกษาเชิงสังเกต (observational study) 61 การศึกษา ที่ติดตามผู้ป่วย 12.7 ล้านรายภายใน 1 ปี พบว่าการลดความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว 2 มิลลิเมตรปรอทสามารถลดอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดสมองและโรคหัวใจขาดเลือดได้ร้อยละ 10 และ 7 ตามลำดับ ดังนั้นการที่ชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานสามารถลดความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวและคลายตัวได้ 5.2 และ 2.8 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ ก็น่าจะมีประโยชน์ในการลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคทางหลอดเลือดหัวใจและอัตราการตายได้เช่นกัน

กลไกการลดความดันโลหิตของชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานในการศึกษานี้ยังไม่สามารถระบุได้ชัดเจน เนื่องจากไม่พบฤทธิ์ขับปัสสาวะของชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานหลังให้ดื่มนาน 30 วัน แต่มีการศึกษากลไกที่อาจเป็นไปได้ที่ทำให้ชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานสามารถลดความดันโลหิต เช่น ฤทธิ์ยับยั้ง ACE activity (15,23) ฤทธิ์ขยายหลอดเลือด (25) ฤทธิ์ยับยั้ง calcium channel (12)

กลไกในการลดความดันโลหิตของยากลุ่มไทอะไซด์ คือ ยับยั้งการดูดกลับโซเดียมที่บริเวณ distal convoluted tubule ทำให้ลดภาวะคั่งโซเดียมและปริมาตรของเลือดลดลงทำให้

ความดันโลหิตลดลง โดยขนาดยา HCTZ ที่สามารถออกฤทธิ์ขับเกลือโซเดียมและเพิ่มปริมาตรปัสสาวะได้ คือ 12.5-50 มิลลิกรัม/วัน และมักจะเห็นผลในการขับปัสสาวะสูงสุดภายใน 4-6 ชั่วโมงหลังให้ยา (38) Saito F และ Kimura G (70) ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความดันโลหิตกับการขับเกลือโซเดียม (pressure natriuresis relationship) ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงหลังให้ยาปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์พบว่าหลังให้ยาขับปัสสาวะปริมาณเกลือโซเดียมที่ขับทางปัสสาวะเพิ่มขึ้นและความดันโลหิตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนให้ยา และกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความดันโลหิตกับการขับเกลือโซเดียม (pressure natriuresis curve) หลังให้ยาขับปัสสาวะก็มีความชันเพิ่มขึ้น ($r = 0.83, p < 0.05$) ซึ่งกล่าวได้ว่าความดันโลหิตที่ลดลงจากการกินยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์เป็นผลจากฤทธิ์ขับปัสสาวะ ในการศึกษาครั้งนี้ไม่พบผลการขับปัสสาวะของยา HCTZ หลังให้ยานาน 30 วันและยังพบว่าปริมาณเกลือโซเดียมที่ขับออกทางปัสสาวะหลังให้ยาลดลงจากค่าเริ่มต้น ซึ่งอาจเป็นผลมาจากฤทธิ์ขับปัสสาวะของยา HCTZ ลดลงโดยมีการศึกษาที่พบว่าฤทธิ์ขับปัสสาวะของยา HCTZ มักจะเห็นหลังจากการให้ยาครั้งแรก (first dose) และจะค่อยๆ ลดลงหลังให้ยาครั้งถัดไป (repeated dose) (71) ร่วมกับพฤติกรรมของผู้ป่วยที่เปลี่ยนไปเมื่อเข้าสู่การศึกษาที่เรียกว่า “Hawthorn effect” (72) ที่ผู้ป่วยทราบว่าต้องมีการติดตามอย่างใกล้ชิดและได้รับคำแนะนำอย่างต่อเนื่องจากผู้วิจัยทำให้ผู้ป่วยควบคุมอาหารอย่างเคร่งครัดมากขึ้น เช่น ลดการกินอาหารรสเค็ม รสจัด ส่วนความดันโลหิตที่ยังคงลดลงหลังกินยา HCTZ 30 วัน อาจจะมาจากการลดความดันโลหิตของยา HCTZ นอกเหนือจากฤทธิ์ขับปัสสาวะของยา เช่น การลด peripheral resistance หรือมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด อย่างไรก็ตามยังไม่มีหลักฐานอื่นที่ชัดเจนเกี่ยวกับกลไกการลดความดันโลหิตของยา HCTZ นอกเหนือจากฤทธิ์ขับปัสสาวะ (36,38,73)

การประเมินฤทธิ์ขับปัสสาวะของยามีข้อควรคำนึงหลายประการเนื่องจากการตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะในแต่ละคนต่างกันและมีปัจจัยมากมายที่เกี่ยวข้อง เช่น ปริมาณเกลือและปริมาณน้ำที่บริโภคในแต่ละวัน อุณหภูมิของร่างกายและสิ่งแวดล้อม การออกกำลังกาย (53) การศึกษานี้พบว่าปริมาณโซเดียมที่ขับทางปัสสาวะและปริมาตรของปัสสาวะที่ได้มีความแปรปรวนสูงซึ่งอาจเป็นได้จากปัจจัยดังที่กล่าวมา นอกจากนั้นการศึกษานี้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยนอกดังนั้นการเก็บปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงที่ผู้ป่วยเก็บเองที่บ้านอาจเก็บได้ไม่ครบทุกครั้งทำให้ปริมาณโซเดียมและปริมาตรปัสสาวะที่ขับออกภายใน 24 ชั่วโมงน้อยกว่าความเป็นจริง

1.3 อาการไม่พึงประสงค์จากการรักษา

อาการไม่พึงประสงค์จากยา HCTZ ที่พบได้บ่อย ได้แก่ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ระดับโซเดียม โพแทสเซียม แคลเซียมและแมกนีเซียมในเลือดต่ำ ไชมันในเลือดผิดปกติ กรดยูริกในเลือดสูงเป็นต้น (74) ในการศึกษาครั้งนี้พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดหลังกินยา HCTZ เพิ่มขึ้น

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามค่าเฉลี่ยเริ่มต้นของระดับน้ำตาลในเลือดระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อปรับค่าเฉลี่ยเริ่มต้นของระดับน้ำตาลในเลือดด้วย ANCOVA แล้วระดับน้ำตาลในเลือดหลังได้รับซากระเจียบ-หญ้าหวานและยา HCTZ ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และ 2 ก็ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นค่าเฉลี่ยเริ่มต้นของระดับน้ำตาลที่ต่างกันจึงอาจเป็นผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดของซากระเจียบ-หญ้าหวานและยา HCTZ แตกต่างกัน นอกจากนี้ระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงขึ้นจากค่าเริ่มต้นอาจเกิดจากสาเหตุอื่นนอกเหนือจากการรักษาที่ให้ทั้งสองการรักษา ส่วนระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือดหลังได้รับยา HCTZ มีเพียงโพแทสเซียมและคลอไรด์ในเลือดที่มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่ยังอยู่ในช่วงค่าปกติของร่างกาย ส่วนอาการข้างเคียงหลังดื่มซากระเจียบ-หญ้าหวาน ได้แก่ ท้องเสียและแผลในช่องปาก ซึ่งสรรพคุณทางยาของระเจียบก็มีฤทธิ์เป็นยาระบาย ดังนั้นอาจทำให้ผู้ป่วยท้องเสียได้ นอกจากนี้ยังพบว่าซากระเจียบ-หญ้าหวานไม่ได้มีผลต่อระดับน้ำตาลในเลือดหรือระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือดและปัสสาวะ ถึงแม้ว่าจากการศึกษาของ Gurrola-Diaz CM และคณะ (46) ที่ศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะโรคอ้วนลงพุงหรือ Metabolic syndrome พบว่าเมื่อให้ระเจียบผงขนาด 100 มิลลิกรัม บรรจุในแคปซูล วันละ 1 ครั้ง กินก่อนอาหารเช้า นาน 30 วัน สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น อย่างไรก็ตามขนาดของระเจียบที่ให้และการเตรียมระเจียบ รวมถึงมีการกำหนดค่าเริ่มต้นระดับน้ำตาลในเลือดก่อนเข้าการศึกษาอาจทำให้ผลการรักษาที่ได้ต่างกัน

1.4 ความร่วมมือในการรักษา

พบว่าในความร่วมมือในการดื่มซากระเจียบ-หญ้าหวานน้อยกว่าการกินยาเม็ด HCTZ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องจากรูปแบบที่ต่างกัน ความยุ่งยากในการเตรียมชาเพื่อดื่ม และจำนวนครั้งในการดื่มชาสมุนไพรมากกว่า ทำให้ความร่วมมือของผู้ป่วยน้อยลง นอกจากนี้ผู้ป่วย 2 คน ที่เกิดอาการข้างเคียงจากการดื่มซากระเจียบ (ท้องเสียและมีแผลในช่องปาก) ทำให้ผู้ป่วยหยุดดื่มชาในบางวัน ในการศึกษาครั้งนี้ความร่วมมือในการดื่มซากระเจียบ-หญ้าหวานคิดเป็นร้อยละ 82.5 ซึ่งน้อยกว่าในการศึกษาของ Mozaffari-Khosravi H และคณะ (16) ซึ่งใช้ซากระเจียบ 2 กรัมให้ดื่มวันละ 2 ครั้งเช่นกัน โดยความร่วมมือในการศึกษาของ Mozaffari-Khosravi H และคณะ เท่ากับร้อยละ 92 แต่ในการศึกษาดังกล่าวติดตามความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยทุก 15 วัน โดยวิธีการนับซองชาที่เหลือ แต่การศึกษาครั้งนี้ติดตามการใช้ยาโดยวิธีนับซองยาหรือเม็ดยาที่เหลือเพียง 1 ครั้ง คือ หลังการให้การรักษาแต่ละช่วง ส่วนในระหว่างการศึกษาจะมีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาและความร่วมมือในการใช้ยาสัปดาห์ละหนึ่งครั้งด้วยการโทรศัพท์ ดังนั้นอาจเป็นอีกสาเหตุหนึ่งนอกเหนือจากที่กล่าวข้างต้น

ที่ทำให้ความร่วมมือของผู้ป่วยน้อยกว่าการศึกษาของ Mozaffari-Khosravi H และคณะ จากผลของร้อยละความร่วมมือในการรักษาที่ต่างกันก็อาจเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ให้ผลลดความดันโลหิตในการศึกษาของชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานในการศึกษาคั้งนี้ลดความดันโลหิตได้น้อยกว่าชากระเจี๊ยบจากการศึกษาของ Mozaffari-Khosravi H และคณะ ทั้งความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว (-5.2 กับ -15.4 มิลลิเมตรปรอท) และ ความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว (-2.8 กับ -4.3) ตามลำดับ อย่างไรก็ตามเมื่อลองวิเคราะห์ผลการรักษาของผู้ป่วยที่ร้อยละความร่วมมือมากกว่า 90 จำนวน 11 รายพบว่าค่าความดันโลหิตในผู้ป่วยที่มีร้อยละความร่วมมือมากกว่าร้อยละ 90 หลังจากดื่มชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น อาจเกิดเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยน้อยเกินไปที่จะเห็นความแตกต่างของความดันโลหิตที่เปลี่ยนแปลงในกลุ่มที่ได้รับชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวาน

1.5 การเตรียมกระเจี๊ยบ-หญ้าหวาน

ตามแนวทางการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาสมุนไพรของสำนักงานอาหารและยา (75) ที่จัดทำข้อกำหนดวัตถุติดสมุนไพร โดยมุ่งเน้นคุณลักษณะที่ทำให้เกิดความมั่นใจเกี่ยวกับความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการรักษา ผู้บริโภคมีความมั่นใจมากขึ้นในคุณภาพที่สม่ำเสมอของผลิตภัณฑ์จากสมุนไพร โดยหนึ่งในข้อกำหนดของวัตถุติดสมุนไพรในตำรายาและองค์การอนามัยโลก คือ การพิสูจน์เอกลักษณ์ของสมุนไพร ซึ่งในการศึกษาคั้งนี้นอกจากจะผ่านการตรวจเอกลักษณ์อย่างง่ายโดยใช้การชิมรสแล้ว ยังเพิ่มการพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยวิธีทางเคมีโดยใช้เทคนิคโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง(High Performance Liquid Chromatography : HPLC) ซึ่งสามารถบอกองค์ประกอบหลักในชาสมุนไพรที่นำมาศึกษาในคั้งนี้ พบว่าเป็นสารในกลุ่มฟลาโวนอยด์ คือ แอนโทไซยานิน ซึ่งพบทั้งหมดสองชนิดดังเอซพีเอลซีโคมาโทแกรมในภาคผนวก ภาพที่ 15 แต่ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าเป็นสารชนิดใด เนื่องจากไม่มีสารมาตรฐานเปรียบเทียบ แต่จากการศึกษาของ Ojeda D และคณะ (23) ที่ศึกษาถึงกลไกการยับยั้ง ACE activity ได้แยกสารสกัดจากกลีบรองดอกของกระเจี๊ยบแห้ง 500 กรัม ที่สกัดด้วยน้ำร้อน 250 มิลลิลิตร และนำไปวิเคราะห์ด้วย HPLC พบว่าสารสกัดจากกระเจี๊ยบที่ได้มีแอนโทไซยานิน 2 ชนิดที่มีปริมาณมาก คือ delphinidin-3-O-sambubioside และ cyanidine-3-O-sambubioside ผลการศึกษาพบว่าสารทั้งสองชนิดสามารถยับยั้ง ACE activity ได้ในหลอดทดลองได้ สอดคล้องกับการศึกษาของ Herrera-Arellano A. และคณะ (15) ที่ศึกษาเปรียบเทียบผลลดความดันโลหิตระหว่างสารสกัดจากกระเจี๊ยบ 10 กรัมกับยา lisonopril 10 มิลลิกรัมในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง และการศึกษาของ Mckay D และคณะ (17) ศึกษาเปรียบเทียบผลลดความดันโลหิตระหว่างชากระเจี๊ยบกับยาหลอก (น้ำผลไม้) โดยการศึกษาทั้งสองมีการวิเคราะห์หาปริมาณ

ของแอนโธไซยานินที่ได้จากสารสกัดกระเจี๊ยบที่ให้อาสาสมัครดื่มด้วย HPLC เช่นกัน และพบว่าแอนโธไซยานินที่พบปริมาณมากในสารสกัดจากกระเจี๊ยบมี 2 ชนิดเหมือนการศึกษาของ Ojeda D และคณะ โดยผลการศึกษาทั้งสองการศึกษาดังกล่าวพบว่ากระเจี๊ยบสามารถลดความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวและหัวใจคลายตัวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Herrera-Arellano A. และคณะ (2004) (14) ที่ศึกษาผลลดความดันโลหิตของกระเจี๊ยบในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงและมีการวิเคราะห์ปริมาณแอนโธไซยานินแต่ไม่ได้ระบุชนิดของแอนโธไซยานินในสารสกัดกระเจี๊ยบที่ใช้ศึกษา ผลการศึกษาก็พบว่าหลังให้สารสกัดจากกระเจี๊ยบความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวและหัวใจคลายตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นเช่นกัน

อย่างไรก็ตามแม้ว่าปริมาณแอนโธไซยานินที่มีในกระเจี๊ยบน่าจะมีผลต่อการลดความดันโลหิตในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง แต่การเตรียมกระเจี๊ยบและวิธีให้การรักษาในแต่ละการศึกษาแตกต่างกันซึ่งทำให้ไม่สามารถประเมินไม่ได้ว่าต้องใช้กระเจี๊ยบขนาดเท่าใดจึงจะเหมาะสมและมีประสิทธิภาพมากที่สุดในการใช้ลดความดันโลหิต เพราะไม่สามารถเทียบปริมาณสารสำคัญที่มีในกระเจี๊ยบแต่ละการศึกษาได้ เนื่องจากวิธีการเตรียม เวลาที่แช่หรือต้มชากระเจี๊ยบ และจำนวนครั้งที่กินในแต่ละวันก็ต่างกัน

2 ข้อจำกัดในการวิจัย

2.1 การประเมินความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วยเป็นข้อมูลที่บันทึกได้จากการสัมภาษณ์วิธีการรับประทานยาของผู้ป่วยและติดตามความร่วมมือในการรักษาทางโทรศัพท์ ซึ่งไม่สามารถควบคุมการรับประทานยาของผู้ป่วยได้ตลอดเวลา เนื่องจากผู้ป่วยรับประทานยาเองที่บ้าน ในผู้ป่วยบางรายอาจมีความคลาดเคลื่อนของเวลาในการดื่มชาสมุนไพรบ้างในแต่ละวัน

2.2 การควบคุมอาหาร เป็นการแนะนำผู้ป่วยให้ควบคุมอาหารตามความเหมาะสมกับโรคที่เป็นและให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารในแต่ละวันตามปกติตลอดงานวิจัย โดยไม่มีการใช้แบบประเมินพฤติกรรมการบริโภคที่มีมาตรฐานร่วมด้วย

2.3 การเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง เนื่องจากเป็นการศึกษาในผู้ป่วยนอกดังนั้นผู้ป่วยต้องเก็บปัสสาวะเองที่บ้านซึ่งวิธีการค่อนข้างยุ่งยาก และอาจทำให้เก็บปัสสาวะได้ไม่ครบ จึงมีผลต่อการแปลผลการวิจัยได้

บทที่ 6

สรุปผลการวิจัย

1 สรุปผลการวิจัย

ผลขับปัสสาวะหลังการดื่มชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานวันละ 4/0.4 กรัมเทียบกับยา HCTZ 25 มิลลิกรัม/วัน หลังให้นาน 30 วัน ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสถิติในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงแต่สามารถลดความดันโลหิตได้น้อยกว่ายา HCTZ อย่างไรก็ตามความดันโลหิตที่ลดลงหลังจากการได้รับชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานและยา HCTZ อาจมีกลไกอย่างอื่นนอกจากฤทธิ์การขับปัสสาวะเนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ไม่พบผลการขับปัสสาวะของการรักษาทั้งสองหลังให้นาน 30 วัน นอกจากนี้ชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานก็ไม่มีผลต่อระดับน้ำตาลในเลือด การทำงานของไต อิเล็กโทรไลต์ในเลือดและปัสสาวะในขณะที่ยา HCTZ มีผลเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามเพื่อการประเมินฤทธิ์ขับปัสสาวะของชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานที่ชัดเจนมากขึ้นควรมีการเปรียบเทียบกับยาหลอกในการศึกษาถัดไป

2 ข้อเสนอแนะ

2.1 การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาระยะสั้นจึงยังไม่เห็นฤทธิ์ที่ชัดเจนของชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานต่อระดับน้ำตาลในเลือด หากต้องการศึกษาผลต่อระดับน้ำตาลหรือไขมันในเลือด ควรเพิ่มระยะเวลาในการศึกษา พร้อมกับติดตามความปลอดภัยระยะยาวจากการใช้ชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวาน เช่น ติดตามการทำงานของไตและตับในการศึกษาระยะยาว

2.2 การออกแบบงานวิจัยในอนาคตสำหรับศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะของชากระเจี๊ยบ-และหญ้าหวาน เพื่อการประเมินผลขับปัสสาวะที่ชัดเจนขึ้นจากการดื่มชาสมุนไพรกระเจี๊ยบ-หญ้าหวาน ในการศึกษาครั้งถัดไปควรเพิ่มช่วงเวลาในการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง เช่น เก็บภายใน 48 ชั่วโมงหลังให้ยาขับปัสสาวะหรือชาสมุนไพร มีการควบคุมปริมาณการบริโภคเกลือในอาหารและปริมาณน้ำที่ดื่มในช่วงที่มีการศึกษาให้ได้มาตรฐาน การเพิ่มขนาดชากระเจี๊ยบเพิ่มจำนวนตัวอย่างผู้ป่วย และควรมีการเปรียบเทียบกับยาหลอก

2.3 การวิเคราะห์หาสารสำคัญที่ออกฤทธิ์ในร่างกายอาสาสมัครโดยการวัดระดับยาในเลือดหรือปัสสาวะ เพื่อยืนยันว่าชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานมีผลในการลดความดันจริง เพื่อเป็นการพัฒนาเป็นยาแผนปัจจุบันต่อไป

2.4 ควรศึกษาเพิ่มเติมในแง่การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis) ของการใช้ยากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานในการใช้ลดความดันโลหิตเทียบกับยาลดความดันโลหิต เพื่อประเมินความคุ้มค่าของยากระเจี๊ยบและหญ้าหวานโดยพิจารณาตามหลักเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ถึงแม้ว่าราคากระเจี๊ยบในการศึกษาครั้งนี้ (ซองละ 5 บาท) จะแพงกว่ายา HCTZ (เม็ดละ 50 สตางค์) และประสิทธิภาพการรักษาความดันโลหิตยังน้อยกว่าอีกด้วย แต่หากมีการพิจารณาผลต่อสุขภาพของผู้ป่วยอย่างรอบด้านที่เรียกว่า “การดูแลสุขภาพแบบองค์รวม” ที่ต้องเทียบระหว่าง ประโยชน์จากยาที่ใช้ในผู้ป่วยกับค่าใช้จ่าย อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากยา และภาระในการใช้ยาของผู้ป่วย (การต้องกินยาทุกวัน การต้องไปพบแพทย์และรับยาอย่างต่อเนื่อง การเจาะเลือดเพื่อติดตามผลการรักษาและติดตามอันตรายจากยา) ก็อาจจะทำให้เห็นได้ว่าการใช้ยากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานเพื่อควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงมีประโยชน์และคุ้มค่าเพียงพอที่จะแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วย

2.5 การเตรียมสมุนไพรเพื่อนำมาใช้ในการวิจัยควรมีการวิเคราะห์หาปริมาณสารสำคัญที่เป็นส่วนประกอบหลักชนิดนั้น ๆ กรณีที่ไม่ทราบชนิดสารสำคัญต้องมีการพิสูจน์เอกลักษณ์เบื้องต้นของสมุนไพรที่นำมาศึกษา ได้แก่ การตรวจสอบลักษณะภายนอกของสมุนไพร ทั้งขนาด รูป รส กลิ่น สี ว่าตรงตามข้อกำหนดที่ขอขึ้นทะเบียนหรือไม่ การนำไปเปรียบเทียบกับลักษณะต่าง ๆ กับสมุนไพรที่เป็นของแท้ หรือการตรวจพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยวิธีทางเคมี โดยวิธีทางเคมีที่นิยม คือ การทำโครมาโทกราฟีซึ่งผลของโครมาโทแกรมที่ได้จะมีประโยชน์เพื่อเป็นการพิสูจน์ชนิดของสารสกัดในสมุนไพรที่ต้องการศึกษาว่ามีสารอย่างน้อยกี่ชนิดในสารสกัดสมุนไพร มีสารใดเป็นสารหลัก และน่าจะเป็นสารในกลุ่มใด

รายการอ้างอิง

- (1) El-Atat, F., McFarlane, S.I., and Sowers, J.R. Diabetes, hypertension, and cardiovascular derangements: pathophysiology and management. Curr Hypertens Rep 6 (2004): 215-23.
- (2) Bunnag, P., et al. Thailand diabetes registry project: prevalence of hypertension, treatment and control of blood pressure in hypertensive adults with type 2 diabetes. J Med Assoc Thai 89 Suppl. 1 (2006): S72-7.
- (3) Sowers, J.R., Epstein, M., and Frohlich, E.D. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease : an update. Hypertension 37 (2001): 1053-9.
- (4) Laakso, M. Benefits of strict glucose and blood pressure control in type 2 diabetes: lessons from the UK prospective diabetes study. Circulation 99 (1999): 461-2.
- (5) Chobanian, A.V., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. JAMA (2003): 2560-72.
- (6) The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 288 (2002): 2981-97.
- (7) Ellison, D.H. and Loffing, J. Thiazide effects and adverse effects: insights from molecular genetics. Hypertension 54 (2009): 196-202.
- (8) Middeke, M., Weisweiler, P., Schwandt, P., and Holzgreve, H. Serum lipoproteins during antihypertensive therapy with beta blockers and diuretics: A controlled long-term comparative trial. Clin Cardiol 10 (1987): 94-8.
- (9) Townsend, R.R. and Holland, O.B. Combination of converting enzyme inhibitor with diuretic for the treatment of hypertension. Arch Intern Med 150 (1990): 1175-83.

- (10) สมชาย ปรีชาวัฒน์ และ นรินทร์ สุขะวัชรินทร์. ความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวาน. ใน: วิทยา ศรีตามมา, บรรณาธิการ. การดูแลรักษาผู้ป่วยเบาหวาน. หน้า 146-67. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2545.
- (11) Mojiminiyi, F.B.O., et al. Antihypertensive effect of an aqueous extract of the calyx of *Hibiscus sabdariffa*. Fitoterapia 78 (2007): 292-7.
- (12) Ajay, M., Chai, H.J., Mustafa, A.M., Gilani, A.H., and Mustafa, M.R. Mechanisms of the anti-hypertensive effect of *Hibiscus sabdariffa* L. calyces. J Ethnopharmacol 109 (2007): 388-93.
- (13) Haji Faraji, M. and Haji Tarkhani, A. The effect of sour tea (*Hibiscus sabdariffa*) on essential hypertension. J Ethnopharmacol 65 (1999): 231-6.
- (14) Herrera-Arellano, A., Flores-Romero, S., Chavez-Soto, M.A., and Tortoriello, J. Effectiveness and tolerability of a standardized extract from *Hibiscus sabdariffa* in patients with mild to moderate hypertension: a controlled and randomized clinical trial. Phytomedicine 11 (2004): 375-82.
- (15) Herrera-Arellano, A., et al. Clinical effects produced by a standardized herbal medicinal product of *Hibiscus sabdariffa* on patients with hypertension. A randomized, double-blind, lisinopril-controlled clinical trial. Planta Med 73 (2007): 6-12.
- (16) Mozaffari-Khosravi, H., Jalali-Khanabadi, B.A., Afkhami-Ardekani, M., Fatehi, F., and Noori-Shadkam, M. The effects of sour tea (*Hibiscus sabdariffa*) on hypertension in patients with type II diabetes. J Hum Hypertens 23 (2009): 48-54.
- (17) McKay, D.L., Chen, C.Y., Saltzman, E., and Blumberg, J.B. *Hibiscus sabdariffa* L. tea (tisane) lowers blood pressure in prehypertensive and mildly hypertensive adults. J Nutr 140 (2010): 298-303.
- (18) Chan, P., et al. A double-blind placebo-controlled study of the effectiveness and tolerability of oral stevioside in human hypertension. Br J Clin Pharmacol 50 (2000): 215-20.

- (19) Hsieh, M., et al. Efficacy and tolerability of oral stevioside in patients with mild essential hypertension: A two-year, randomized, placebo-controlled study. Clin Ther 25 (2003): 2797-808.
- (20) Reinhart, K.M., Coleman, C.I., Teevan, C., Vachhani, P., and White, C.M. Effects of garlic on blood pressure in patients with and without systolic hypertension: a meta-analysis. Ann Pharmacother 42 (2008): 1766-71.
- (21) Vakil, R.J. A clinical trial of *Rauwolfia serpentina* in essential hypertension. Br Heart J 11 (1949): 350-5.
- (22) Mahadevan, N., Shivali, and Kamboj, P. *Hibiscus sabdariffa* linn.-An overview. Nat Prod Rad 8 (2009): 77-83.
- (23) Ojeda, D., et al. Inhibition of angiotensin convertin enzyme (ACE) activity by the anthocyanins delphinidin- and cyanidin-3-O-sambubiosides from *Hibiscus sabdariffa*. J Ethnopharmacol 127 (2010): 7-10.
- (24) Wright, C.I., Van-Buren, L., Kroner, C.I., and Koning, M.M.G. Herbal medicines as diuretics: A review of the scientific evidence. J Ethnopharmacol 114 (2007): 1-31.
- (25) Tiamjan, R. Hypotensive activity of *Hibiscus sabdariffa* Linn. Master's Thesis, Department of Pharmacology Faculty of Medicine Chiang Mai University, 1999.
- (26) Chatsudthipong, V. and Muanprasat, C. Stevioside and related compounds: Therapeutic benefits beyond sweetness. Pharmacol Ther 121 (2009): 41-54.
- (27) Anton, S.D., et al. Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. Appetite 55 (2010): 37-43.
- (28) Schulze, M.B., et al. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. JAMA 292 (2004): 927-34.
- (29) Melis, M.S. Chronic administration of aqueous extract of *Stevia rebaudiana* in rats: renal effects. J Ethnopharmacol 47 (1995): 129-34.

- (30) Melis, M.S. Effect of crude extract of *Stevia rebaudiana* on renal water and electrolytes excretion. Phytomedicine 6 (1999): 247-50.
- (31) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. Circulation 106 (2002): 3143-421.
- (32) Praditpornsilpa, K., et al. The need for robust validation for MDRD-based glomerular filtration rate estimation in various CKD populations. Nephrol Dial Transplant (2011): 1-6.
- (33) พงศ์อมร บุนนาค. ความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวาน. ใน : อภิชาติ วิชญาณรัตน์, บรรณาธิการ. ตำราโรคเบาหวาน : สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย. หน้า 251-67. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์เรือนแก้วการพิมพ์, 2546.
- (34) พีระ บุรณะกิจเจริญ. Hypertension and Diabetes. ใน : วรณี นิธิยานันท์, บรรณาธิการ. การรักษาโรคเบาหวานและภาวะแทรกซ้อน (Management of Diabetes and Its Complications). หน้า 148-60. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์เรือนแก้วการพิมพ์, 2535.
- (35) Mancia, G., et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 28 (2007): 1462-536.
- (36) Shah, S.U., Anjum, S., and Littler, W.A. Use of diuretics in cardiovascular disease: (2) hypertension. Postgrad Med J 80 (2004): 271-6.
- (37) Harlan EL. Diuretic agents. In: Katzung BG, editor. Basic and Clinical Pharmacology. pp.236-53. Singapore: The McGraw-Hill companies, 2007.
- (38) Ernst, M.E. and Moser, M. Use of diuretics in patients with hypertension. N Engl J Med 361 (2009): 2153-64.
- (39) Prichard, B.N., Tomlinson, B., Walden, R.J., and Bhattacharjee, P. The beta-adrenergic blockade withdrawal phenomenon. J Cardiovasc Pharmacol 5 Suppl. 1 (1983): S56-62.
- (40) Sleight, P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation). J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 1 (2000): 18-20.

- (41) สมพร ภูติยานันต์. เกษัชวัตตฤ: สมุนไพรสเปรียว. ใน : สมพร ภูติยานันต์, บรรณาธิการ. ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับการแพทย์แผนไทย : ว่าด้วยสมุนไพรกับการแพทย์แผนไทย. หน้า 294-305. เชียงใหม่: โรงพิมพ์ตุลย์การพิมพ์, 2546.
- (42) Ali, B.H., Wabel, N.A., and Blunden, G. Phytochemical, pharmacological and toxicological aspects of *Hibiscus sabdariffa* L.: a review. Phytother Res 19 (2005): 369-75.
- (43) Frank, T., et al. Pharmacokinetics of Anthocyanidin-3-Glycosides Following Consumption of *Hibiscus sabdariffa* L. Extract. J Clin Pharmacol 45 (2005): 203-10.
- (44) Hodgson, J.M., Puddey, I.B., Burke, V., Beilin, L.J., and Jordan, N. Effects on blood pressure of drinking green and black tea. J Hypertens 17 (1999): 457-63.
- (45) Wahabi, H.A., Alansary, L.A., Al-Sabban, A.H., and Glasziuo, P. The effectiveness of *Hibiscus sabdariffa* in the treatment of hypertension: A systematic review. Phytomedicine 17 (2010): 83-6.
- (46) Gurrola-Diaz, C.M., et al. Effects of *Hibiscus sabdariffa* extract powder and preventive treatment (diet) on the lipid profiles of patients with metabolic syndrome (MeSy). Phytomedicine 17 (2010): 500-5.
- (47) Mozaffari-Khosravi, H., Jalali-Khanabadi, B.A., Afkhami-Ardekani, M., and Fatehi, F. Effects of sour tea (*Hibiscus sabdariffa*) on lipid profile and lipoproteins in patients with type II diabetes. J Altern Complement Med 15 (2009): 899-903.
- (48) Prasongwatana, V., Woottisin, S., Sriboonlue, P., and Kukongviriyapan, V. Uricosuric effect of Roselle (*Hibiscus sabdariffa*) in normal and renal-stone former subjects. J Ethnopharmacol 117 (2008): 491-5.
- (49) Akindahunsi, A.A. and Olaleye, M.T. Toxicological investigation of aqueous-methanolic extract of the calyces of *Hibiscus sabdariffa* L. J Ethnopharmacol 89 (2003): 161-4.
- (50) Singh, S. and Rao, G. Stevia: The herbal sugar of 21st century. Sugar Tech 7 (2005): 17-24.

- (51) Ferri, L.A.F., et al. Investigation of the antihypertensive effect of oral crude stevioside in patients with mild essential hypertension. Phytother Res 20 (2006): 732-6.
- (52) สมพร ภูติยานันต์. เกษัชวัตถุ: สมุนไพรพรสวรรค์. ใน : สมพร ภูติยานันต์, บรรณาธิการ. ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับการแพทย์แผนไทย: ว่าด้วยสมุนไพรกับการแพทย์แผนไทย. หน้า 228-35. เชียงใหม่: โรงพิมพ์ตุลย์การพิมพ์, 2546.
- (53) Roberts, C.J. and Daneshmend, T.K. Assessment of natriuretic drugs. Br J Clin Pharmacol 12 (1981): 465-74.
- (54) เพ็ญศรี จีงหนาเจริญเลิศ. สมุดน้ำ อิลโคไตรลด์ และกรด-ต่างในร่างกาย. ใน : รัชฎา แก่นสาร, บรรณาธิการ. สรีรวิทยา. หน้า 440-60. นนทบุรี: ยุทธินทร์การพิมพ์, 2552.
- (55) Roberts, C.J., Marshall, A.J., Heaton, S., and Barritt, D.W. Comparison of natriuretic, uricosuric, and antihypertensive properties of tienilic acid, bendrofluazide, and spironolactone. Br Med J 1 (1979): 224-6.
- (56) Parati, G., et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. J Hypertens 26 (2008): 1505-26
- (57) Pickering, T.G., et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Circulation 111 (2005): 697-716.
- (58) Gill, T. Epidemiology and health impact of obesity: an Asia Pacific perspective. Asia Pac J Clin Nutr 15 (2006): 3-14.
- (59) Grundy, S.M., et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. Circulation 112 (2005): e285-90.
- (60) Hall, J.E. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. Am J Hypertens 10 (1997): S49-55.
- (61) Rocchini, A., et al. Insulin and renal sodium retention in obese adolescents. Hypertension 14 (1989): 367-74.

- (62) Satyapan, N., Patarakitvanit, S., Temboonkiet, S., Vudhironarit, T., and Tankanitlert, J. Herbal medicine: affecting factors and prevalence of use among Thai population in Bangkok. J Med Assoc Thai 93 Suppl. 6 (2010): S139-44.
- (63) Kirdpon, S., Nakorn, S.N., and Kirdpon, W. Changes in urinary chemical composition in healthy volunteers after consuming roselle (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) juice. J Med Assoc Thai 77 (1994): 314-21.
- (64) DeFronzo, R. The effect of insulin on renal sodium metabolism. Diabetologia 21 (1981): 165-71.
- (65) Morgan, T., Carney, S., and Myers, J. Sodium and hypertension. A review of the role of sodium in pathogenesis and the action of diuretic drugs. Pharmacol Ther 9 (1980): 395-418.
- (66) Vijan, S. and Hayward, R.A. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. Ann Intern Med 138 (2003): 593-602.
- (67) Birkenhager, W.H., Staessen, J.A., Gasowski, J., and de Leeuw, P.W. Effects of antihypertensive treatment on endpoints in the diabetic patients randomized in the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. J Nephrol 13 (2000): 232-7.
- (68) SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 265 (1991): 3255-64.
- (69) Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Peto, R., and Collins, R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 360 (2002): 1903-13.
- (70) Saito, F. and Kimura, G. Antihypertensive mechanism of diuretics based on pressure-natriuresis relationship. Hypertension 27 (1996): 914-8.

- (71) Hasselgren, B. and Johansson, P. Natriuretic and diuretic effects of felodipine and hydrochlorothiazide after single and repeated doses. Eur J Clin Pharmacol 47 (1995): 395-400.
- (72) McCarney, R., et al. The Hawthorne Effect: a randomised, controlled trial. BMC Medical Research Methodology 7 (2007): 1-8.
- (73) Hughes, A.D. How do thiazide and thiazide-like diuretics lower blood pressure? J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 5 (2004): 155-60.
- (74) Shah, S.U., Anjum, S., and Littler, W.A. Use of diuretics in cardiovascular disease: (2) hypertension. Postgraduate Medical Journal 80 (2004): 271-6.
- (75) กองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. แนวทางการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์ยาจากสมุนไพร. พิมพ์ครั้งที่ 1. นนทบุรี: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, 2548.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก
แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

Data entry sheet/ Case record form

Patient code_____

Date_____

Title: COMPARISON OF DIURETIC EFFECT OF ROSELLE (*HIBISCUS SABDARIFFA*) AND STEVIA (*STEVIA REBAUDIANA*) TEA WITH HYDROCHLOROTHIAZIDE IN DIABETIC PATIENTS WITH HYPERTENSION AT KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL

ตัวแปร							
ส่วนที่ 1 ข้อมูลผู้ป่วย							
ข้อมูลพื้นฐาน							
1. เพศ	<input type="checkbox"/> ชาย <input type="checkbox"/> หญิง						
2. อายุ	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> ปี						
3. น้ำหนัก	กิโลกรัม						
4. ส่วนสูง	เซนติเมตร						
5. รอบเอว	เซนติเมตร						
6. ความดันโลหิต	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> / <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> มม.ปรอท						
7. การเต้นหัวใจ	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> ครั้ง/นาที,						
8. สถานะการศึกษา	<input type="checkbox"/> ไม่ได้เรียน <input type="checkbox"/> ประถม <input type="checkbox"/> มัธยมต้น <input type="checkbox"/> มัธยมปลาย/ปวช. <input type="checkbox"/> วิทยาลัย/ปวส. <input type="checkbox"/> ปริญญาตรีขึ้นไป						
9. การออกกำลังกาย	<input type="checkbox"/> ไม่ออกกำลังกาย <input type="checkbox"/> 1-3 ครั้ง/สัปดาห์ <input type="checkbox"/> 4-5 ครั้ง/สัปดาห์ <input type="checkbox"/> ทุกวัน						
ประวัติการแพทย์							
10. เป็นความดันโลหิตสูงมา	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> ปี <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> เดือน เมื่ออายุ <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> ปี						
11. เป็นโรคเบาหวานมา	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> ปี <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> เดือน เมื่ออายุ <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table> ปี						
12. มีโรคแทรกจากความดันโลหิตสูง และ เบาหวาน คือ							
a. <input type="checkbox"/> โรคหลอดเลือดสมอง อัมพาต เมื่อ พ.ศ.	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>						
b. <input type="checkbox"/> โรคหลอดเลือดหัวใจ เมื่อ พ.ศ.	<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>						
○ กล้ามเนื้อหัวใจตาย	เมื่อ พ.ศ. <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>						
○ ทำผ่าตัดเส้นเลือดหัวใจ	เมื่อ พ.ศ. <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>						
○ ขยายเส้นเลือดหัวใจด้วยบอลลูน	เมื่อ พ.ศ. <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>						
c. <input type="checkbox"/> โรคตา	เมื่อ พ.ศ. <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>						

13.ไขมันผิดปกติมา ปี เดือน เมื่ออายุ ปี

14.โรคประจำตัวอื่น (นอกจากDM, HT).....

15. ยาเดิมที่ใช้ร่วมกันในระหว่างการศึกษา

a. ACEI /ARB คือ..... mg/d

b. Antiplatelet คือ..... mg/d

c. Beta-Blocker คือ..... mg/d

d. Calcium Channel Blocker คือ..... mg/d

e. Digitalis คือ..... mg/d

f. Diuretic คือ..... mg/d

g. Hormone Replacement คือ.....

h. Insulin คือ..... unit/d

i. Nitrate คือ..... mg/d

j. Oral hypoglycemics คือ..... mg/d

Oral hypoglycemics คือ..... mg/d

Oral hypoglycemics คือ..... mg/d

k. mg/d

l. mg/d

16 ดื่มแอลกอฮอล์

ดื่ม ระบุความถี่ ครั้ง/สัปดาห์ ไม่ดื่ม

17 การดื่ม ชา/กาแฟ

ดื่ม ระบุปริมาณ แก้ว/วัน ไม่ดื่ม

18 สูบบุหรี่

สูบ /เคยสูบ มวน/วัน นาน.....ปี ไม่สูบ

19 การใช้สมุนไพรหรืออาหารเสริม

เคยใช้ ไม่เคยใช้

ตัวแปร			
ส่วนที่ 2 ผลการศึกษาวิจัย			
ตัวแปร	วันที่เข้ารับการวิจัย _/_/___	หลังกินกระเจี๊ยบ _/_/___	หลังกิน HCTZ _/_/___
ระดับความดันโลหิตเฉลี่ย (mmHg)			
ระดับน้ำตาลในเลือด (mg/dL)			
ระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือด			
Na (mEq/L)			
K (mEq/L)			
Cl (mEq/L)			
HCO ₃ (mEq/L)			
ระดับการทำงานของไต			
BUN (mg/dL)			
Cr (mg/dL)			
ระดับค่าเอนไซม์ตับ			
SGOT (unit/L)			
SGPT (unit/L)			
ปริมาณองค์ประกอบทางชีวเคมีของปัสสาวะ ใน 24 ชม.			
Na (mEq/L/24 hrs)			
K (mEq/L/24 hrs)			
Cl (mEq/L/24 hrs)			
Total creatinine (mg/24 hrs)			
Volume (mL)			
Glucose (mg/dL)			
Urine analysis			
pH			
Specific gravity			
<p>ความร่วมมือในการรักษา</p> <p>จำนวนชากกระเจี๊ยบที่ได้รับ.....ซอง จำนวนที่เหลือ.....ซอง คิดเป็นร้อยละ.....</p> <p>จำนวนยา HCTZ ที่ได้รับ.....เม็ด จำนวนที่เหลือ.....เม็ด คิดเป็นร้อยละ.....</p>			

ภาคผนวก ข
แบบฟอร์มตารางบันทึกความดันโลหิต

หมายเลข.....

ตารางบันทึกค่าความดันโลหิต ครั้งที่

ตั้งแต่วันที่.....ถึง

วันที่	ว/ด/ป	เช้า 6.00-9.00 น.			ก่อนนอน 20.00-24.00 น.		
		ตัวบน	ตัวล่าง	อัตรา การเต้น หัวใจ	ตัวบน	ตัวล่าง	อัตรา การเต้น หัวใจ
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
	เฉลี่ย	ตัวบน		ตัวล่าง	HR		

ภาคผนวก ค
เอกสารแนะนำวิธีการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง

วิธีการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง

1. เตรียมขวดสะอาดสำหรับเก็บ เช่น ขวดน้ำกลั่น ขวดน้ำดื่ม ที่มีปริมาตรมากกว่า 2 ลิตร เป็นต้น
2. เขียนป้ายสำหรับติดขวดโดยระบุชื่อ-นามสกุล, วันและเวลาที่เริ่มเก็บ-เวลาที่ครบ 24 ชั่วโมง
3. ขั้นตอนการเก็บ เริ่มจากให้ผู้ป่วยปัสสาวะทิ้งไปก่อนเวลาจะจัดเก็บเช่น จะเริ่มเก็บ 08.00 น. ให้ผู้ป่วยปัสสาวะทิ้งไปก่อนเวลา 08.00 น. หลังจากนั้นให้เก็บปัสสาวะที่ผู้ป่วยขับถ่ายทุกครั้ง เทใส่ขวดที่เตรียมไว้โดยระหว่างเก็บให้เก็บรักษาขวดในที่เย็น ไม่โดนแสง (ในห้องน้ำหรือนอกห้องน้ำก็ได้ แต่ต้องระวังไม่ให้ น้ำหรือสิ่งปนเปื้อนอย่างอื่นหล่นลงในขวดที่เก็บปัสสาวะ)
4. การเก็บปัสสาวะ อาจปัสสาวะใส่ภาชนะปากกว้างก่อนแล้วค่อยเทลงขวดที่เก็บปัสสาวะก็ได้ (ในกรณีที่เป็นผู้หญิง)
5. เมื่อครบ 24 ชั่วโมง ปิดฝาให้สนิท และนำมาส่งตรวจตาม วันเวลาดนัด ที่แพทย์ระบุ

หากมีข้อสงสัย ให้โทรศัพท์ถึง ภญ. ศศิธร แสงเนตร (ผู้ทำวิจัย) เบอร์โทร 089-4209486

ภาคผนวก ง

เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย ฤทธิ์ขับปัสสาวะของชากระเจี๊ยบและหญ้าหวานเทียบกับยาไฮโดรคโลไรโทอะไซด์ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะความดันโลหิตสูงในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วัตถุประสงค์ เพื่อเปรียบเทียบฤทธิ์การขับปัสสาวะและลดความดันโลหิตของชากระเจี๊ยบและหญ้าหวานกับยาไฮโดรคโลไรโทอะไซด์ ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมด้วย

แพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัย

- 1 ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์
ที่อยู่ อายุรศาสตร์โรคหัวใจ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถ.พระราม 4 แขวงปทุมวัน
กรุงเทพฯ 10330 **เบอร์โทรศัพท์** (ที่ทำงานและมือถือ) 02-2564291, 081-6567115
- 2 นายแพทย์สุชาติ อรุณศิริวัฒนา
ที่อยู่ อายุรศาสตร์โรคหัวใจ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถ.พระราม 4 แขวงปทุมวัน
กรุงเทพฯ 10330 **เบอร์โทรศัพท์** (ที่ทำงานและมือถือ) 02-2564291, 081-9701446

ผู้ทำการวิจัย น.ส. ศศิธร แสงเนตร นิสิตปริญญาโท ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์

ที่อยู่ คณะเภสัชศาสตร์ ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ถนนพญาไท แขวงปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
เบอร์โทรศัพท์ (มือถือ) 089-4209486

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคความดันโลหิตสูงร่วมด้วยและก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลและที่มาในการทำวิจัย

ภาวะความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานพบได้บ่อยเป็น 2 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 78.4 ที่มีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมกับโรคเบาหวาน แต่มีเพียงร้อยละ 13.85 ที่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเป้าหมาย (น้อยกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท) ซึ่งการควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในระดับเป้าหมายเป็นสิ่งที่สำคัญในผู้ป่วยเบาหวานเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่เป็นอันตรายได้แก่ โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคหลอดเลือดสมองตีบหรือแตก และโรคไตวายเรื้อรัง การควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานที่แนะนำจะมีทั้งการใช้ยาลดความดันโลหิตร่วมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม แม้ว่ายาลดความดันโลหิตที่ใช้ในปัจจุบันจะมีประสิทธิภาพลดความดันโลหิตได้ดีแต่ก็อาจมีผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่ติดต่อกันเป็นเวลานาน ดังนั้นการหาทางเลือกเพื่อนำมาช่วยในการควบคุมความดันโลหิตก็ยังคงมีการศึกษาอยู่อย่างต่อเนื่อง

กระเจี๊ยบ (Roselle) เป็นพืชสมุนไพรที่มีการใช้ประโยชน์มานาน มีงานวิจัยอย่างน้อย 5 งานวิจัยที่พบว่าผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงหลังดื่มน้ำกระเจี๊ยบจะมีความดันโลหิตจะลดลง โดยสารสำคัญที่คาดว่ามียฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตในกระเจี๊ยบคือแอนโทไซยานิน ซึ่งพบมากในส่วนของดอก กลีบเลี้ยงของกระเจี๊ยบ ซึ่งจะต้องดื่มน้ำกระเจี๊ยบติดต่อกันให้นานอย่างน้อย 2 สัปดาห์จึงจะเห็นผลในการลดความดันโลหิต ฤทธิ์อย่างหนึ่งของกระเจี๊ยบที่คาดว่าจะทำให้ลดความดันโลหิตคือ ฤทธิ์ขับปัสสาวะ(diuretic) โดยพบว่าในผู้ที่ดื่มน้ำกระเจี๊ยบจะสามารถขับเกลือโซเดียมได้มากขึ้น แต่เนื่องจากชากระเจี๊ยบจะมีรสขชาติเปรี้ยวจึงอาจทำให้ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการดื่ม ดังนั้นจึงมีการใช้สารเพิ่มความหวานคือ หญ้าหวาน (Stevia) เพื่อปรุงแต่งรส หญ้าหวานเป็นพืชที่มีรสหวาน ไม่ก่อให้เกิดพลังงานและสารให้ความหวานที่ได้จากใบหญ้าก็ไม่ทำให้ผู้ป่วยติดยาแล้วมีผลทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นในระยะยาวเหมือนสารให้ความหวานชนิดอื่นจึงเหมาะที่จะใช้ในผู้ป่วยเบาหวาน ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีแนวคิดที่นำกระเจี๊ยบมารวมกับหญ้าหวานเพื่อนำมาศึกษาผลของการขับปัสสาวะจากสมุนไพรทั้งสองเปรียบเทียบกับยาไฮโดรคลอไรด์ไทอะไซด์ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย

วัตถุประสงค์ในการวิจัย

เพื่อเปรียบเทียบฤทธิ์การขับปัสสาวะและลดความดันโลหิตของชากระเจี๊ยบและหญ้าหวานกับยาไฮโดรคลอไรด์ไทอะไซด์ ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมด้วย

จำนวนอาสาสมัครที่คาดว่าจะเข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมด 20 คน

สำหรับท่านที่ยินดีเข้าร่วมการวิจัย จะมีข้อปฏิบัติร่วมดังต่อไปนี้

ในครั้งแรกที่พบกับแพทย์และผู้วิจัย ท่านจะได้รับการแนะนำเรื่องการวัดความดันโลหิต ด้วยเครื่องวัดความดันโลหิตอัตโนมัติ การควบคุมอาหาร การออกกำลังกาย ยาที่ใช้ในการรักษา และวิธีการรับประทานยา รวมไปถึงมีการซักประวัติของท่าน

ขั้นตอนการศึกษาจะแบ่งเป็น 2 ระยะ ได้แก่

- **ช่วงที่ 1 ช่วงควบคุมความดันโลหิต** ให้ท่านนำเครื่องวัดความดันโลหิตอัตโนมัติไปวัดที่บ้าน โดยเครื่องวัดความดันโลหิตอัตโนมัตินี้ผู้วิจัยจะเป็นผู้จัดหาไว้ให้โดยที่ท่านไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มเติม การวัดความดันโลหิตให้วัดในท่านั่งวันละ 2 ครั้งติดต่อกันเป็นเวลา 7 วัน ในกรณีที่ท่านกินยาลดความดันโลหิตและความดันโลหิตต่ำกว่าเกณฑ์การคัดเลือกเข้าศึกษา แพทย์อาจจะพิจารณาให้หยุดยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 1 ชนิด เป็นเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ โดยหากท่านมีค่าเฉลี่ยความดันโลหิตตามเกณฑ์จะถูกคัดเลือกเข้าสู่การศึกษา ส่วนการรักษาเบาหวานและ/หรือยาโรคความดันโลหิต ยาเดิมที่เหลือของท่านยังคงใช้ตลอดงานวิจัย
- **ช่วงที่ 2 การให้การรักษา** โดยพบแพทย์และผู้วิจัยครั้งที่ 1 ท่านที่ผ่านเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ารับการศึกษาก็จะได้รับการเจาะเลือดและตรวจปัสสาวะ เพื่อเป็นค่าเบื้องต้น จากนั้นจะแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม โดยแต่ละคนจะมีโอกาสพอๆ กันที่จะถูกสุ่มเข้าในกลุ่มการศึกษาใดการศึกษาหนึ่ง ได้แก่

กลุ่มที่หนึ่งจะได้รับการรักษาโดยเรียงลำดับดังนี้

- 1 ดื่มน้ำกระเจี๊ยบ 2 กรัม ร่วมกับหญ้าหวาน 0.2 กรัม รวมกันใน 1 ชงชา โดยชงในน้ำร้อน ต้มเดือดปริมาตร 240 มิลลิลิตรเป็นเวลา 6 นาที ดื่มวันละ 2 ครั้ง ดื่มระหว่างมื้ออาหาร เข้า-เย็น เป็นเวลา 30 วัน
- 2 พบแพทย์และผู้วิจัยครั้งที่ 2 ท่านจะได้รับการเจาะเลือดและตรวจปัสสาวะ ติดตามผลการวัดความดันเลือดที่บ้าน
- 3 ช่วงพัก 7 วันแล้วเปลี่ยนเป็นกินยาเม็ดไฮโดรคลอไรด์ 25 มิลลิกรัม/วัน นาน 30 วัน
- 4 พบแพทย์และผู้วิจัยครั้งที่ 3 (ครั้งสุดท้าย) ท่านจะได้รับการเจาะเลือดและตรวจปัสสาวะ ติดตามผลการวัดความดันเลือดที่บ้าน รวมระยะเวลาที่ท่านจะอยู่ในโครงการทั้งสิ้น 67 วัน นับตั้งแต่วันที่เริ่มดื่มน้ำกระเจี๊ยบและหญ้าหวาน

กลุ่มที่สองจะได้รับการรักษาโดยเรียงลำดับดังนี้

1. ดื่มน้ำร้อนปริมาณ 240 มิลลิลิตรต่อวันละ 2 ครั้ง เข้า-เย็น นาน 30 วัน
2. พบแพทย์และผู้วิจัยครั้งที่ 2 ท่านจะได้รับการเจาะเลือดและ ติดตามผลการวัดความดันเลือดที่บ้าน
3. เริ่มกินยาเม็ดไฮโดรคอลลโรไทอะไซด์ 25 มิลลิกรัม/วัน นาน 30 วัน
4. พบแพทย์และผู้วิจัยครั้งที่ 3 ท่านจะได้รับการเจาะเลือดและตรวจปัสสาวะ ติดตามผลการวัดความดันเลือดที่บ้าน
5. ช่วงพัก 7 วัน แล้วเริ่มดื่มชากระเจี๊ยบ 2.5 กรัม ร่วมกับหญ้าหวาน 0.2 กรัม รวมกันใน 1 ชงชาโดยชงในน้ำร้อนต้มเดือดปริมาณ 240 มิลลิลิตรแช่ นาน 6 นาที ดื่มน้ำวันละ 2 ครั้ง ดื่มระหว่างมื้ออาหาร เข้า-เย็น นาน 30 วัน
6. พบแพทย์และผู้วิจัยครั้งที่ 4 (ครั้งสุดท้าย) ท่านจะได้รับการเจาะเลือดและตรวจปัสสาวะ ติดตามผลการวัดความดันเลือดที่บ้าน รวมระยะเวลาที่ท่านจะอยู่ในโครงการทั้งสิ้น 97 วัน นับตั้งแต่วันที่เริ่มกินยาเม็ดไฮโดรคอลลโรไทอะไซด์

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ท่านจะได้รับการเจาะเลือด ก่อนและหลังการให้การรักษา รวมทั้งหมด 3 ครั้งสำหรับกลุ่มที่ 1 และ 4 ครั้ง สำหรับกลุ่มที่ 2 โดยการเจาะเลือดปริมาณ 10 มิลลิลิตร (2 ซ้อนชา) จะทำในช่วงเช้าเวลา 8.00-9.00 น. หลังจากงดอาหารและน้ำ 12 ชั่วโมง เพื่อตรวจระดับน้ำตาลในเลือด ค่าการทำงานของไต ค่าการทำงานของตับ และวัดระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือดได้แก่ โซเดียม โพแทสเซียม คลอไรด์ ไบคาร์บอเนต ส่วนเลือดที่เหลือหลังจากเสร็จสิ้นการวิเคราะห์ห้องปฏิบัติการจะเก็บไว้ในตู้เย็นอุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส นาน 5 วัน ก่อนจะนำไปทำลายด้วยวิธีการที่เหมาะสมตามแนวทางของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ส่วนการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงก่อนและหลังการให้การรักษา รวมทั้งหมด 3 ครั้ง ในทั้งสองกลุ่ม โดยให้เริ่มเก็บตั้งแต่ตอนเช้ามืดก่อนวันนัดมาโรงพยาบาล 1 วัน ขั้นตอนการเก็บเริ่มจากให้ปัสสาวะทิ้งไปก่อนเวลาจะจัดเก็บ เช่น จะเริ่มเก็บ 8.00 น. ให้ท่านปัสสาวะทิ้งไปก่อนเวลา 08.00 น. หลังจากนั้นให้เก็บปัสสาวะที่ท่านขับถ่ายทุกครั้งเทใส่ขวดที่เตรียมไว้โดยระหว่างเก็บให้เก็บรักษาขวดในที่เย็น ไม่โดนแสง เมื่อครบ 24 ชั่วโมงปิดฝาให้สนิท และนำมาส่งตรวจตามวันเวลานัดที่แพทย์ระบุ เพื่อวัดปริมาณอิเล็กโทรไลต์ในปัสสาวะ (โซเดียม โพแทสเซียม คลอไรด์) ปริมาตรปัสสาวะ ครีเอทีนิน กลูโคสในปัสสาวะ ค่าความเป็นกรด-ด่าง และค่าความถ่วงจำเพาะ

การประเมินความดันโลหิตของท่าน โดยการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องวัดอัตโนมัติที่บ้าน โดยท่านจะต้องวัดและบันทึกค่าความดันโลหิตในท่านั่งด้วยเครื่องวัดความดันโลหิตอัตโนมัติทุกวันละ 2 ครั้ง เข้าและเย็น เป็นเวลา 1 สัปดาห์ก่อนวันนัดมาพบแพทย์แต่ละครั้ง

การติดตามความร่วมมือในการรักษา โดยผู้วิจัยจะโทรศัพท์ไปสอบถามความสม่ำเสมอในการดื่มชากระเจี๊ยบและหญ้าหวานหรือการกินยาไฮโดรคลอไรด์โทอะไซด์ทุก 1 สัปดาห์ และจะตรวจสอบนับจำนวนเม็ดยาหรือซองยาที่เหลือหลังสิ้นสุดการรักษาแต่ละช่วง

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ เพื่อความปลอดภัย ท่านไม่ควรรับประทานยาอื่น อาหารเสริม นอกเหนือจากยาที่ได้รับอยู่เดิมแล้ว เนื่องจากยาหรืออาหารเสริมดังกล่าวอาจมีผลต่อผลการวิจัย ดังนั้นขอให้ท่านแจ้งผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

1. ท่านอาจจะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก บวม จากการเจาะเลือด หรืออาจหน้ามืด และมีโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดได้ แต่พบได้น้อยมาก
2. ในระหว่างการรักษาด้วยยาไฮโดรคลอไรด์โทอะไซด์ ท่านอาจมีอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาเกิดขึ้น เช่น หน้ามืด วิงเวียนศีรษะ ปัสสาวะบ่อย ความดันโลหิตต่ำ หากท่านมีอาการอาการโรคลมพิษ; หายใจลำบาก; อาการบวมของใบหน้า ริมฝีปาก ลิ้น รีบแฉับแพทย์และผู้วิจัยทราบทันที
3. ในระหว่างที่ท่านดื่มชากระเจี๊ยบและหญ้าหวาน อาจทำให้ถ่ายเหลว หรืออุจจาระบ่อยขึ้น เนื่องจากกระเจี๊ยบมีสรรพคุณเป็นยาระบายอ่อน ๆ ด้วย แต่หากท่านดื่มชากระเจี๊ยบและหญ้าหวานแล้วมีท้องเสียหรือถ่ายเหลวมากกว่า 3 ครั้ง/วัน ควรแจ้งแพทย์และผู้วิจัยทราบทันที
4. ท่านที่ต้องหยุดยาลดความดันโลหิตก่อนได้รับการรักษาด้วยยาหรือชากระเจี๊ยบและหญ้าหวานอาจจะทำให้ท่านมีความดันโลหิตสูงขึ้นได้ ถ้าหากความดันโลหิตที่วัดขณะพักที่บ้านตัวบนสูงมากกว่า 160 มิลลิเมตรปรอทหรือความดันโลหิตตัวล่างสูงมากกว่า 100 มิลลิเมตรปรอท ควรแจ้งแพทย์และผู้วิจัยทราบ และท่านอาจต้องถูกคัดออกจากการศึกษา

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ท่านจะได้ความรู้เกี่ยวกับวิธีการวัดความดันโลหิตที่ถูกต้องรวมไปถึงปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อระดับความดันโลหิตในร่างกาย การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจจะทำให้ระดับความดันโลหิตระดับน้ำตาลในเลือด ระดับไขมันในเลือดของท่านลดลง แต่ไม่ได้รับรองว่าระดับความดันโลหิตระดับน้ำตาลในเลือด ระดับไขมันในเลือดของท่านจะลดลงอย่างแน่นอน หรือท่านอาจจะไม่ได้รับประโยชน์ใดๆ จากการเข้าร่วมงานวิจัยครั้งนี้

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ที่มีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่นๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที หากพิสูจน์ได้ว่าท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอมไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ น.ส. ศศิธร แสงเนตร หรือแพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัยคือนายแพทย์สุชาติ อรุณศิริวัฒนา และผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์ได้ตลอด 24 ชั่วโมง ตามเบอร์โทรศัพท์ที่ระบุไว้ในหน้าแรก

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ และค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด ผู้เข้าร่วมการวิจัยไม่มีค่าใช้จ่ายใดๆ เพิ่มเติม นอกจากค่ายาเดิมที่ท่านต้องได้รับอยู่แล้วท่านต้องชำระตามสิทธิ์ที่มีในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

หากอาสาสมัครที่เข้าร่วมในโครงการวิจัยต้องเสียเวลามาโรงพยาบาลนอกเหนือจากเวลานัดเดิมที่แพทย์นัดมาตรวจ โรคตามปกติเพื่อตรวจเลือดตามการวิจัย อาสาสมัครจะได้รับค่าเดินทางและค่าชดเชยสูญเสียรายได้ครั้งละ 200 บาท รวม 3 ครั้ง

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้วท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลโรคของท่านแต่อย่างใด แพทย์ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่านหรือ เมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่ให้ความร่วมมือและไม่ปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน จากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัยและแพทย์ผู้ร่วมในโครงการสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้งหรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอมโดยส่งไปที่ นายแพทย์สุชาติ อรุณศิริวัฒนา หรือน.ส. ศศิธร แสงเนตร ตามที่อยู่หรือเบอร์โทรศัพท์ที่ให้ไว้ในหน้าแรก

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่นๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้

3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
7. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่ากรยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอานันท์มิตดลชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

ภาคผนวก จ

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง ฤทธิ์ขับปัสสาวะของการดื่มน้ำกระเจี๊ยบและหญ้าหวานเทียบกับยาไฮโดรคลอโร-
ไทอาไซด์ ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะความดันโลหิตสูงในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

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

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่.....ได้อ่าน

รายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่
.....และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลง
นาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบ
ยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลา
ของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้ง
ประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและ
โอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ
ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการ
การรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัยและพิสูจน์ได้ว่าท่าน
ปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้สนับสนุนโครง การวิจัยยินดีจะรับผิดชอบต่อ
ค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้ง
เหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้า
จะพึงได้รับต่อไปโดยจะส่งหนังสือขอยกเลิกการให้คำยินยอมหรือแจ้งยกเลิกการให้คำยินยอมไปที่
น.ส. ศศิธร แสงเนตร ที่อยู่ คณะเภสัชศาสตร์ ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ถนนพญาไท แขวงปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 เบอร์โทรศัพท์ (มือถือ) 089-4209486

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะ
เมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย
คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

อาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของข้าพเจ้า เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่างๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในรูปแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าไม่สามารถอ่านหนังสือได้ แต่ผู้วิจัยได้อ่านข้อความในใบยินยอมนี้ให้แก่ข้าพเจ้าฟังจนเข้าใจดีแล้วข้าพเจ้าจึงลงนาม หรือประทับลายนิ้วหัวแม่มือขวาของข้าพเจ้าในใบยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

ลายนิ้วมือ.....ผู้ยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

.....ลงนามพยาน

(.....ชื่อพยาน ตัวบรรจง)

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ภาคผนวก จ

วิธีการสุ่มแบบ Block randomization

การทำ Block สำหรับ 2 กลุ่มการรักษา คือ การรักษา ก (กระเจี๊ยบ-หญ้าหวาน/HCTZ) และการรักษา ข (placebo/HCTZ/กระเจี๊ยบ-หญ้าหวาน) กำหนดขนาด block เท่ากับ 4 จากนั้นหาจำนวนวิธีการเรียงลำดับของกลุ่มการรักษา ก. และกลุ่มการรักษา ข. ในผู้ป่วยกลุ่มละ 4 คน ทำได้กี่วิธี ดังนี้

$$\text{จำนวนวิธีที่เรียงลำดับได้} = N!/T!(N - T!)$$

$$\text{โดยที่ } N = \text{ขนาดของ block} = 4$$

$$T = \text{จำนวนการรักษาที่ศึกษา} = 2 \text{ (ก และ ข)}$$

$$\text{จำนวนวิธีที่เรียงลำดับได้} = 24/4 = 6$$

หมายความว่า การเรียงลำดับกลุ่มการรักษา ก และการรักษา ข ในขนาด block 4 คน ทำได้ 6 วิธี ดังนี้ คือ กกขข กขกข ขกกข ขขกก และ กขขก ขึ้นต่อไป ให้หมายเลข 1 ถึง 6 ในแต่ละ block (1 = กกขข, 2 = กขกข, 3 = ขกกข, 4 = ขขกก, 5 = ขขกก, 6 = กขขก) และใช้วิธี simple randomization จากตารางเลขสุ่มเลือกหมายเลขเหล่านี้ สำหรับผู้ป่วย 48 ราย ลำดับของการรักษาที่ได้ ดังนี้

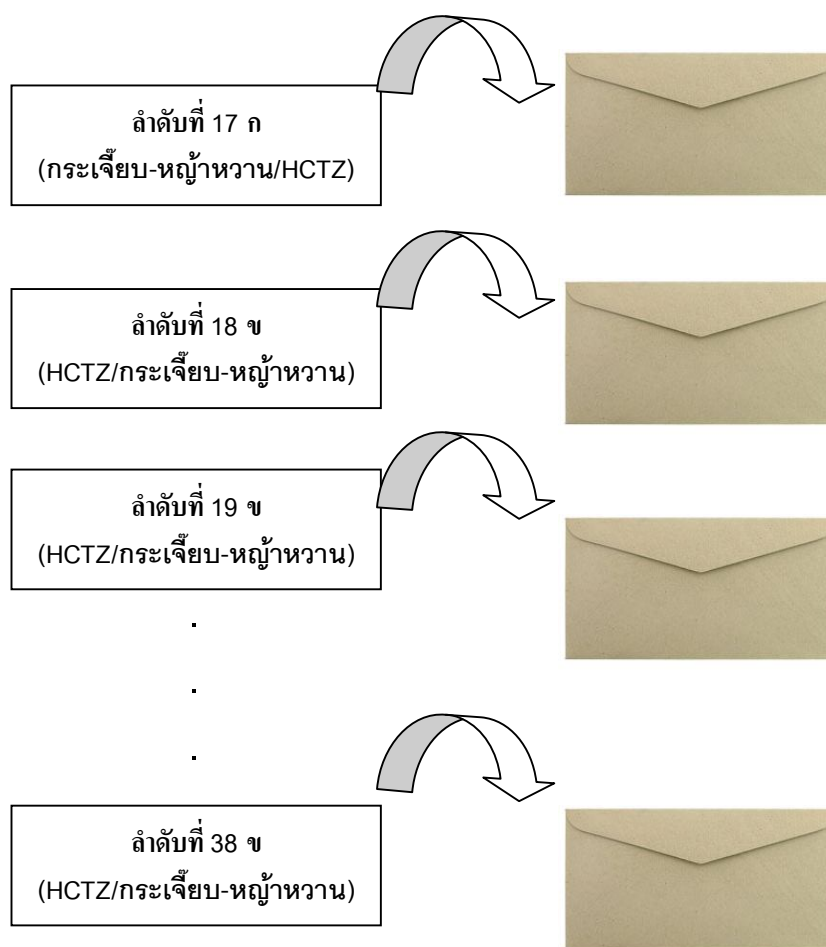
ตารางที่ 21 ลำดับการแบ่งกลุ่มการรักษา

No.	Tx	No.	Tx	No.	Tx	No.	Tx	No.	Tx	No.	Tx	No.	Tx	No.	Tx
1	ก	7	ก	13	ข	19	ข	25	ข	31	ก	37	ก	43	ข
2	ข	8	ข	14	ก	20	ก	26	ก	32	ข	38	ข	44	ข
3	ข	9	ก	15	ก	21	ก	27	ข	33	ก	39	ก	45	ก
4	ก	10	ก	16	ข	22	ข	28	ก	34	ข	40	ข	46	ข
5	ก	11	ข	17	ก	23	ก	29	ข	35	ก	41	ก	47	ก
6	ข	12	ข	18	ข	24	ข	30	ก	36	ข	42	ก	48	ข

การศึกษานี้จะเริ่มตั้งแต่ลำดับที่ 17 เป็นต้นไป เนื่องจากการศึกษานี้มีบางส่วนที่ต่อเนื่องจากการศึกษาผลของการดื่มชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานต่อความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

การปกปิดลำดับการแบ่งกลุ่ม (Allocation Concealment)

ขั้นตอนนี้ใช้เพื่อป้องกันการเกิดอคติจากการคัดเลือกตัวอย่างประชากร (Selection bias) วิธีการที่นำมาใช้คือการใส่ลำดับการรักษา (ก หรือ ข) แต่ละแบบลงในซองที่ปิดสนิท หน้าซองระบุชื่อ-นามสกุลผู้ป่วย หมายเลขผู้ป่วย เบอร์โทรศัพท์ โดยซองที่บรรจุลำดับการให้การรักษานี้จะเอาไว้ให้ผู้ป่วยหลังจากผ่านช่วง run in แล้ว โดยผู้วิจัยจะทราบว่าผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบใดเมื่อต้องเริ่มให้รักษาแก่ผู้ป่วย ดังภาพที่ 12



ภาพที่ 12 การปกปิดลำดับการรักษาของการสุ่มแบบ Block randomization

ภาคผนวก ช
ข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละราย

ตารางที่ 22 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยแต่ละราย

No.	Order ^a	Sex	Age (years)	Weight (kg)	Height (cm)	รอบเอว (cm)	BMI (kg/m ²)	Duration of DM (years)	Duration of HTN (years)
1	17ก	M	63	66	174	83	22	3	3
2	20ก	F	63	67	162	81	26	11	18
3	21ก	M	51	60	164	79	22	20	2
4	26ก	F	53	69	155	86	29	0.5	20
5	27ก	F	52	86	158	97	34	0.5	2
6	28ก	F	45	63	144	86	30	7	2
7	30ก	F	63	82	157	119	33	3	17
8	33ก	F	74	68	150	112	30	4	14
9	35ก	F	65	61	153	87	26	5	5
10	23ก	F	55	65	152	89	28	25	16
11	37ก	M	54	88	165	91	29	3	8
12	19ข	F	68	57	155	81	24	4	24
13	22ข	M	76	78	158	97	29	8	8
14	24ข	F	53	69	156	84	28	12	0.2
15	25ข	F	57	79	149	102	36	10	10
16	27ข	M	59	82	171	88	28	2	3
17	29ข	F	54	75	168	89	26	6	6
18	32ข	F	28	82	155	93	34	3	3
19	34ข	F	59	83	163	99	31	3	3
20	36ข	M	59	64	155	92	27	9	16
21	38ข	F	64	59	155	84	25	3	3
22	18ข	M	77	65	175	86	24	7	7

M = male; F = female; BMI = bodymass index; DM = diabetes mellitus; HTN = hypertension

a = ลำดับการแบ่งกลุ่มการรักษา โดยที่ กลุ่ม ก คือ ผู้ป่วยได้ซากระเจียบ-หญ้าหวาน 30 วันแล้วสลับเป็น HCTZ 30 วัน และกลุ่ม ข คือ ผู้ป่วยได้รับน้ำร้อน 30 วันแล้วเปลี่ยนเป็น HCTZ และซากระเจียบ-หญ้าหวาน อย่างละ 30 วัน ตามลำดับ

ตารางที่ 22 ข้อมูลทั่วไปในผู้ป่วยแต่ละราย (ต่อ)

No.	Smoking	Alcohol	Dyslipidemia	Complications	ประวัติการใช้ สมุนไพร	ดื่มชา กาแฟ	Exercise (วัน/สัปดาห์)
1	NO	YES	YES	NO	YES	YES	everyday
2	NO	NO	YES	NO	NO	NO	1-3
3	NO	YES	YES	NO	YES	NO	everyday
4	NO	NO	NO	NO	YES	YES	No exercise
5	NO	NO	YES	NO	NO	NO	No exercise
6	NO	NO	NO	NO	YES	YES	No exercise
7	NO	NO	YES	Renal Eyes	NO	YES	No exercise
8	NO	NO	YES	NO	YES	YES	No exercise
9	NO	NO	NO	NO	YES	YES	No exercise
10	NO	NO	YES	NO	YES	YES	No exercise
11	NO	YES	YES	CVS	YES	YES	No exercise
12	NO	NO	YES	NO	YES	NO	No exercise
13	NO	NO	YES	CVS Renal	NO	NO	everyday
14	NO	NO	YES	NO	YES	NO	everyday
15	NO	YES	YES	NO	YES	YES	No exercise
16	NO	YES	NO	NO	YES	YES	1-3
17	NO	NO	NO	NO	YES	NO	No exercise
18	NO	YES	NO	NO	NO	YES	No exercise
19	NO	NO	YES	NO	NO	NO	No exercise
20	NO	NO	YES	CVS	YES	NO	No exercise
21	NO	NO	YES	NO	YES	YES	No exercise
22	NO	NO	YES	Renal	YES	NO	No exercise

CVS คือโรคทางหลอดเลือดหัวใจ; Renal คือ ภาวะไตทำงานบกพร่อง; Eyes = diabetes retinopathy

ตารางที่ 23 ร้อยละความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วยแต่ละราย

No.	กระเจียบ-หญ้าหวาน	HCTZ
1	90.5	100.0
2	91.2	100.0
3	100.0	100.0
4	100.0	100.0
5	100.0	78.6
6	92.4	100.0
7	100.0	100.0
8	74.1	100.0
9	100.0	100.0
10	100.0	100.0
11	0.0	0.0
12	93.2	97.7
13	95.3	100.0
14	100.0	100.0
15	77.9	100.0
16	100.0	100.0
17	89.6	90.9
18	75.8	100.0
19	80.6	100.0
20	82.1	100.0
21	71.7	100.0
22	0.0	0.0

ตารางที่ 24 ข้อมูลความดันโลหิตของผู้ป่วยแต่ละรายก่อนและหลังได้รับชา
กระเจียบ-หญ้าหวานและยา HCTZ นาน 30 วัน

No.	Office Blood pressure		Home blood pressure								
	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	SBP (mmHg)			DBP (mmHg)			MAP (mmHg)		
			BS	R-S tea	HCTZ	BS	R-S tea	HCTZ	BS	R-S tea	HCTZ
1	143	84	143	143	129	84	84	80	104	104	96
2	155	73	140	136	129	72	70	69	95	92	89
3	157	80	147	138	126	81	80	73	103	99	91
4	133	85	159	155	133	92	93	83	114	114	100
5	161	93	157	150	125	89	89	76	112	109	92
6	143	89	138	132	131	86	84	85	103	100	100
7	136	70	135	139	131	74	76	71	94	97	91
8	163	80	143	143	130	72	72	69	96	96	89
9	125	75	135	132	119	78	76	68	97	95	85
10	166	77	150	146	139	67	66	65	95	93	90
11	169	98	155	155	155	66	66	66	96	96	96
12	129	78	147	146	124	80	75	71	102	99	89
13	162	79	147	134	130	69	63	63	95	87	85
14	142	86	135	145	110	80	84	68	98	104	82
15	133	87	141	143	117	94	94	78	110	110	91
16	139	93	138	142	135	91	95	89	107	111	104
17	120	67	140	121	113	80	67	62	100	85	79
18	166	100	151	140	142	93	88	92	112	105	109
19	180	92	156	135	138	91	83	87	113	100	104
20	132	74	140	115	119	85	72	73	103	86	88
21	127	74	136	128	118	90	75	74	105	93	89
22	148	77	145	145	145	75	75	75	98	98	98

SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; R-S tea = roselle-stevia tea; HCTZ = hydrochlorothiazide; BS = baseline

ตารางที่ 25 ข้อมูลผลการเปลี่ยนแปลงของค่าความดันโลหิตของผู้ป่วยแต่ละรายก่อนและหลังได้รับชากระเจียบ-หญ้ำหวานและยา HCTZ นาน 30 วัน

No.	Δ SBP ^a (mmHg)		Δ DBP ^a (mmHg)		Δ MAP ^a (mmHg)	
	R-S tea	HCTZ	R-S tea	HCTZ	R-S tea	HCTZ
1	0	-14	0	-4	0	-7
2	-4	-11	-2	-3	-3	-6
3	-9	-21	-1	-8	-4	-12
4	-4	-26	1	-9	-1	-15
5	-7	-32	0	-13	-2	-19
6	-6	-7	-2	-1	-3	-3
7	5	-3	2	-3	3	-3
8	0	-13	0	-3	0	-6
9	-3	-16	-2	-10	-2	-12
10	-4	-11	-1	-2	-2	-5
11	0	0	0	0	0	0
12	-1	-23	-5	-9	-4	-14
13	-13	-17	-6	-6	-8	-10
14	10	-25	4	-12	6	-16
15	2	-24	0	-16	1	-19
16	4	-3	4	-2	4	-2
17	-19	-27	-13	-18	-15	-21
18	-11	-9	-5	-1	-7	-4
19	-21	-18	-8	-4	-12	-9
20	-25	-21	-13	-12	-17	-15
21	-8	-18	-15	-16	-13	-17
22	0	0	0	0	0	0

a = change from baseline

ตารางที่ 26 ข้อมูลปริมาณโซเดียมที่ขับทางปัสสาวะและปริมาตรปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยแต่ละราย ก่อนและหลังได้รับชากระเจียบ-หญ้ำหวานและยา HCTZ นาน 30 วัน

No.	Urine sodium (mEq/24hr)			Δ Una ^a (mEq)		Urine volume (mL)			Δ UV ^a (mL)	
	BS	R-S tea	HCTZ	R-S tea	HCTZ	BS	R-S tea	HCTZ	R-S tea	HCTZ
	1	86	204	235	118	149	1250	1500	1820	250
2	160	130	97	-30	-62	1880	1430	1070	-450	-810
3	165	157	41	-8	-124	1920	1540	1640	-380	-280
4	186	175	303	-11	117	1630	1130	1980	-500	350
5	353	130	161	-523	-493	3300	2960	3350	-340	50
6	337	156	189	-181	-148	3960	2730	2700	-1230	-1260
7	124	142	140	18	16	1230	1560	1310	330	80
8	144	132	94	-12	-51	1430	1140	860	-290	-570
9	233	152	169	-81	-64	1290	1980	2040	690	750
10	31	148	145	117	114	1240	1490	1480	240	250
11	12	12	12	0	0	620	620	620	0	0
12	174	230	127	56	-47	1850	2210	1960	360	110
13	64	151	36	86	-28	620	980	1210	360	590
14	119	185	49	66	-70	2480	3420	3270	940	790
15	165	296	91	132	-73	1090	1560	1170	470	80
16	186	234	95	48	-91	2480	1540	1190	-940	-1290
17	118	120	236	2	117	1360	1850	2380	490	1020
18	281	152	194	-129	-88	3700	1930	1490	-1770	-2210
19	151	103	339	-49	187	1210	570	1460	-640	250
20	193	123	144	-70	-50	930	1500	1650	570	720
21	103	166	23	64	-80	690	760	750	70	60
22	70	70	70	0	0	780	780	780	0	0

Una = urine sodium; UV = urine volume

a = change from baseline

ตารางที่ 27 ข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยแต่ละราย ก่อนและหลังได้รับชา
กระเจียบ-หญ้าหวานและยา HCTZ นาน 30 วัน

No.	Serum electrolytes (mEq/L)											
	Sodium			Potassium			Chloride			Bicarbonate		
	BS	R-S tea	HCTZ	BS	R-S tea	HCTZ	BS	R-S tea	HCTZ	BS	R-S tea	HCTZ
1	130	138	138	4	3.9	3.5	100	99	98	26	28.4	27.9
2	140	143	139	4.4	4.2	3.3	104	106	100	25	24.7	31.7
3	139	138	140	4.6	4.5	4.8	102	99	102	32.3	31	30.6
4	139	138	134	3.5	3.6	2.9	103	102	97	23.4	27.1	27.6
5	140	137	138	3.9	4.2	4.3	104	102	102	25	27.2	25.8
6	132	139	136	4.1	3.7	3.7	97	101	99	22.5	25.8	25
7	139	139	136	4	3.9	3.9	103	104	93	27.1	24.3	27
8	144	140	141	4.4	4	4.5	109	107	106	24.8	19.8	26.5
9	138	139	135	4.8	4.3	4.9	102	105	101	23.4	23.8	28
10	137	141	136	4	3.7	3.8	102	101	100	22.3	28.8	26.9
11	135	135	135	3.9	3.9	3.9	99	99	99	25	25	25
12	140	137	138	4.5	4.5	4.4	104	104	100	25.1	22.8	26.5
13	137	138	140	4.1	4.2	4.1	101	105	102	33.6	22.5	25.3
14	136	138	138	4.4	4.9	4.3	101	99	101	28.6	28	25.5
15	140	138	138	4.1	4.5	4.2	104	106	106	24.7	19.9	21.4
16	137	139	140	4.5	4	4.4	102	104	102	27.4	26.3	26.1
17	140	139	139	4.1	4.3	3.8	102	102	99	27	28.4	29.7
18	140	140	137	3.6	3.6	3.5	103	101	97	21.4	26.7	26.6
19	139	139	135	3.9	3.6	3.7	100	100	96	28	29.9	26.8
20	135	139	132	4.3	4.5	4.4	102	100	96	19.2	26.7	23.4
21	140	139	141	4.5	4.5	4.1	100	103	99	27.8	24.2	27.1
22	138	138	138	4.1	4.1	4.1	104	104	104	25.7	25.7	25.7

ตารางที่ 27 ข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยแต่ละราย ก่อนและหลังได้รับชา
กระเจียบ-หญ้าหวานและยา HCTZ นาน 30 วัน (ต่อ)

No.	FBG (mg/dL)			BUN (mg/dL)			Serum creatinine (mg/dL)			Urine creatinine (mg/24hr)		
	BS	R-S tea	HCTZ	BS	R-S tea	HCTZ	BS	R-S tea	HCTZ	BS	R-S tea	HCTZ
	1	158	139	145	11	15	18	0.78	0.86	0.88	1413	1155
2	168	113	146	18	20	20	0.9	0.9	0.9	1259	887	663
3	122	159	154	16	19	24	1.2	1.2	1.2	1094	1232	1378
4	107	116	130	12	13	12	0.7	0.7	0.7	766	904	871
5	173	151	193	26	16	17	1.1	0.7	0.8	1300	1006	603
6	202	181	190	10	8	9	0.5	0.5	0.4	1109	819	837
7	122	149	164	13	14	9	1.3	1.3	1.3	787	920	642
8	84	101	92	17	23	36	0.8	0.8	0.9	815	684	602
9	154	209	192	13	13	18	0.7	0.5	0.7	1574	455	428
10	159	152	221	23	17	24	0.9	0.7	0.8	595	447	770
11	269	269	269	9	9	9	0.9	0.9	0.9	25	25	25
12	86	140	129	15	18	24	0.6	0.6	0.7	537	751	588
13	115	123	127	18	23	26	1.4	1.4	1.4	900	970	956
14	128	165	146	15	12	21	1.0	0.9	1.0	694	855	850
15	113	129	117	13	14	23	0.8	0.9	1.0	861	811	1018
16	133	150	193	11	12	18	0.8	0.8	0.9	794	1078	559
17	98	125	152	8	7	8	0.6	0.6	0.5	775	907	1285
18	107	108	116	11	10	13	0.6	0.8	0.7	1332	1119	1207
19	127	130	142	12	17	11	0.4	0.4	0.4	427	524	628
20	164	157	230	12	14	12	0.8	0.9	0.9	1153	1200	1172
21	111	105	113	14	12	17	0.6	0.6	0.7	504	707	600
22	132	132	132	27	27	27	1.8	1.8	1.8	624	624	624

FBG = fasting blood glucose; BUN = blood urea nitrogen

ตารางที่ 27 ข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังได้รับซากระเจียบหย้าหวาน
และยา HCTZ นาน 30 วัน (ต่อ)

No.	Urine potassium (mEq/24hr)			Urine chloride (mEq/24hr)			Creatinine clearance ^a (mL/min)			eGFR ^b (mL/min/1.73m ²)		
	BS	R-S tea	HCTZ	BS	R-S tea	HCTZ	BS	R-S tea	HCTZ	BS	R-S tea	HCTZ
	1	49	51	64	94	149	218	126	93	118	102	94
2	41	27	35	158	113	89	97	70	51	65	66	64
3	50	46	148	167	145	159	65	74	80	78	79	77
4	26	29	18	165	150	251	79	90	88	88	85	86
5	109	27	44	545	101	127	86	97	55	61	84	80
6	55	41	35	309	188	176	160	126	138	124	131	139
7	30	33	22	130	139	145	42	49	35	47	47	48
8	34	33	22	137	114	81	74	63	48	70	71	62
9	49	28	39	191	137	153	163	59	46	82	99	84
10	2	31	49	73	159	117	44	44	69	65	83	77
11	2	2	2	8	8	8	129	129	129	101	101	101
12	35	42	35	179	212	118	62	92	57	89	93	76
13	16	42	5	66	125	178	44	50	47	58	60	58
14	35	65	7	122	215	219	48	64	61	63	67	65
15	41	33	39	184	242	111	75	66	71	74	70	62
16	37	39	21	169	196	82	73	100	43	107	108	92
17	30	37	50	124	120	209	98	110	172	104	101	109
18	44	31	54	248	151	183	149	102	127	119	100	113
19	30	21	31	144	91	270	74	83	104	132	121	126
20	73	36	40	208	123	117	99	93	88	102	93	91
21	31	20	4	124	147	121	56	82	58	87	91	78
22	20	20	20	53	53	53	24	24	24	46	46	46

$$a = \text{คำนวณจาก } \text{Clcr (mL/min)} = \frac{U_{cr} \times V}{S_{cr} \times 1440}$$

$$b = \text{คำนวณจาก Thai eGFR formular} = 375 \times \text{Cr}_{enz}^{(-0.848)} \times \text{X}_{age}^{(-0.364)} \times (0.712 \text{ ถ้าเป็นผู้หญิง})$$

ภาคผนวก ซ

การประเมินระดับความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์

ประเมินระดับความน่าจะเป็นของอาการไม่พึงประสงค์โดยใช้ Naranjo's Algorithm

คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	คะแนน
1. เคยมีสรุปหรือรายงานการปฏิกิริยานี้มาแล้วหรือไม่	+1	0	0	
2. อาการไม่พึงประสงค์นี้เกิดขึ้นภายหลังจากได้รับยาที่คิดว่าเป็นสาเหตุหรือไม่	+2	-1	0	
3. อาการไม่พึงประสงค์นี้ดีขึ้นเมื่อหยุดยาดังกล่าว หรือเมื่อให้ยาด้านที่จำเพาะเจาะจง (specific antagonist) หรือไม่	+1	0	0	
4. อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นเมื่อเริ่มให้ยาใหม่หรือไม่	+2	-1	0	
5. ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นสามารถเกิดจากสาเหตุอื่น (นอกเหนือจากยา) ของผู้ป่วยได้หรือไม่	-1	+2	0	
6. ปฏิกิริยาดังกล่าวเกิดขึ้นอีก เมื่อให้ยาลอกหรือไม่	-1	+1	0	
7. สามารถตรวจวัดปริมาณยาได้ในเลือด (หรือของเหลวอื่น) ในปริมาณความเข้มข้นที่เป็นพิษหรือไม่	+1	0	0	
8. ปฏิกิริยารุนแรงเกิดขึ้น เมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดความรุนแรงลงเมื่อลดขนาดยาหรือไม่	1	0	0	
9. ผู้ป่วยเคยมีปฏิกิริยาเหมือนหรือคล้ายคลึงกันนี้มาก่อน ในการได้รับยาครั้งก่อนๆ หรือไม่	+1	0	0	
10. อาการไม่พึงประสงค์นี้ได้รับการยืนยันโดยหลักฐานที่เป็นรูปธรรม (objective evidence) หรือไม่	+1	0	0	
รวม				

ระดับคะแนน คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 9

Definite

คะแนนเท่ากับ 5-8

Probable

คะแนนเท่ากับ 1-4

Possible

คะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0

Doubtful

ตารางที่ 28 ผลการประเมินอาการไม่พึงประสงค์หลังจากการดื่มชากระเจียน-หญ้าหวาน

No.	อาการไม่พึงประสงค์	คะแนน	ระดับความน่าจะเป็น
2	ท้องเสีย	3	Possible
20	แผลในปาก	5	Probable

ตารางที่ 29 ผลการประเมินอาการไม่พึงประสงค์หลังจากกินยา HCTZ

No.	อาการไม่พึงประสงค์	คะแนน	ระดับความน่าจะเป็น
4	ตะคริว	5	Probable
8	เวียนศีรษะ	2	Possible
13	เวียนศีรษะ	3	Possible
	ตะคริว	3	Possible
14	ตะคริว	2	Possible

ภาคผนวก ฉ
เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย



ภาพที่ 13 เครื่องวัดความดันโลหิตอัตโนมัติ Microlife® รุ่น BP 3AC1-1 PC

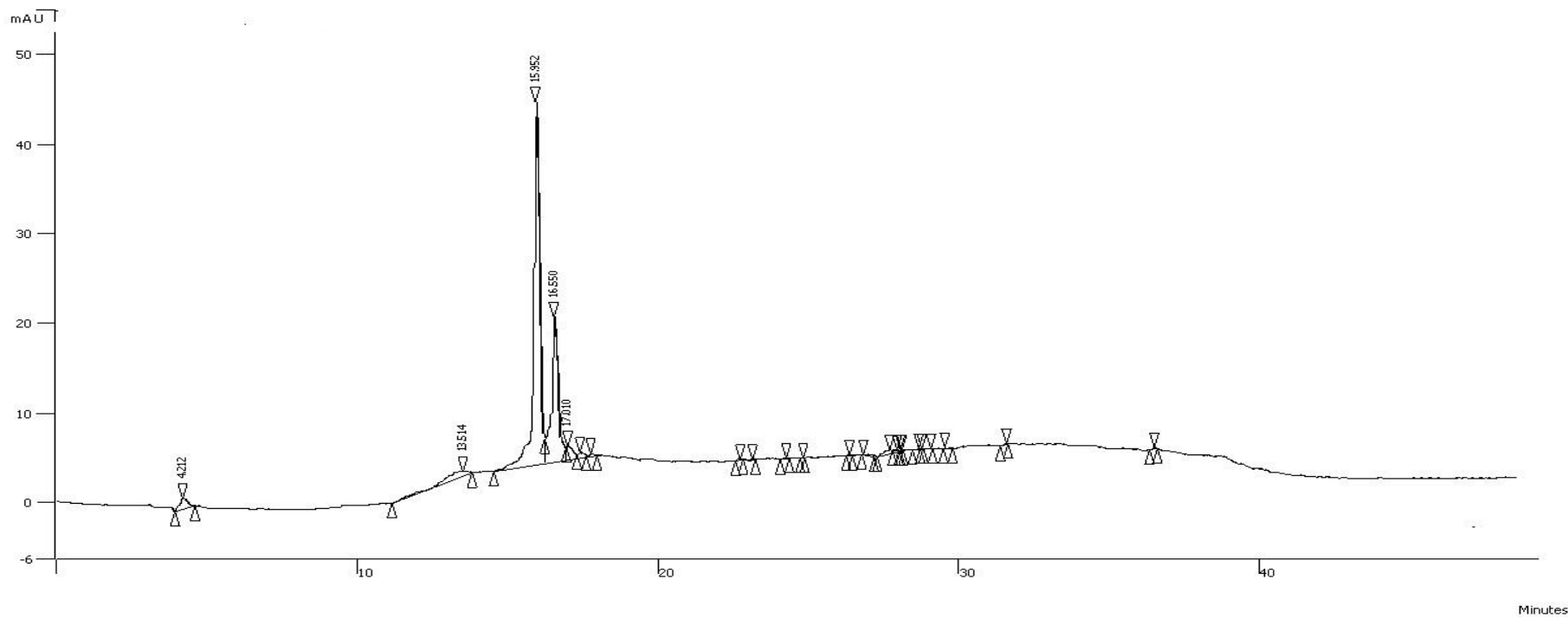


ภาพที่ 14 ยา hydrochlorothiazide และชากระเจียบ-หญ้าหวาน

การแสดงผลขององค์ประกอบของชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานด้วยโครมาโทแกรม

ลักษณะองค์ประกอบของชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวานด้วยโครมาโทแกรมที่วิเคราะห์จากเทคนิคโครมาโทกราฟีของเหลวสมรรถนะสูง (High performance liquid chromatography: HPLC) โดยรายละเอียดดังนี้

- การเตรียมตัวอย่างชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวาน: สกัดชากระเจี๊ยบ-หญ้าหวาน 1 ซองชา ด้วยน้ำร้อน 240 มิลลิลิตร แช่นาน 6 นาที
- ปริมาตรของตัวอย่างสารที่หยด: 5 ไมโครลิตร
- Flow rate: 1 มิลลิลิตรต่อนาที
- วัฏภาคเคลื่อนที่: (A) 4% phosphoric acid (B) 100% acetonitrile
 - โปรแกรม: 0-20 นาที isocratic elution with 6%(A)
20-70 นาที linear gradient to 20% (B)
71 นาที gradient to 6% (B)
- วัฏภาคคงที่: คอลัมน์ C18 (300 X 3.9 มิลลิเมตร 10 ไมโครเมตร particle size)
 - Guard column: ODS guard column (3.0 X 4 มิลลิเมตร)
- เครื่องตรวจวัด (detector): photodiode-array detector (DAD) ตรวจสอบภายใต้แสงอัลตราไวโอเล็ตที่ความยาวคลื่น 520 นาโนเมตร ซึ่งเป็นความยาวคลื่นที่สารแอนโทไซยานินเช่น delphinidin-3-sambubiose ดูดซับแสงได้ดี เอชพีแอลซีโครมาโทแกรมที่ได้ดังแสดงในภาพที่ 15



ภาพที่ 15 เอชพีแอลซีโครมาโทแกรมของสารสกัดจากซากกระเจี๊ยบ-หญ้าหวานที่สกัดด้วยน้ำร้อน ตรวจสอบภายใต้แสงอัลตราไวโอเล็ตความยาวคลื่น 520 นาโนเมตร พบสารสำคัญในกลุ่มแอนโธไซยานิน 2 ชนิด คือ peak แรกตรวจพบที่เวลา 15.952 นาที และ peak ที่สองตรวจพบที่เวลา 16.550 นาที

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวศศิธร แสงเนตร เกิดเมื่อวันที่ 17 มิถุนายน พ.ศ. 2520 สถานที่เกิด จังหวัดมหาสารคาม สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรี เกษตรศาสตรบัณฑิต จากคณะเกษตรศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ในปีการศึกษา 2543 ปัจจุบันรับราชการสังกัดกระทรวงสาธารณสุข ตำแหน่งเภสัชกรชำนาญการ โรงพยาบาลวาปีปทุม จังหวัดมหาสารคาม เข้าศึกษาต่อในหลักสูตร เกษตรศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเกษตรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2552