

ฤทธิ์ขับปัสสาวะของชากระเจี๊ยบผสมหญ้าหวานเทียบกับยาไฮโดรคลอโรไทอะไซด์ ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะความดันโลหิตสูง

Diuretic Effects of Roselle (*Hibiscus Sabdariffa*) – Stevia (*Stevia Rebaudiana*) Tea Compared with Hydrochlorothiazide in Diabetic Patients with Hypertension

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

ศศิธร แสงเนตร¹, ธิติมา วัฒนวิจิตรกุล^{1*} และ สมเกียรติ แสงวัฒนา
โรจน²

¹ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
² สาขาวิชาโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์
มหาวิทยาลัย

* ติดต่อผู้พิมพ์: author: thitima.w@chula.ac.th

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2554;6(4):265-273

Sasithorn Sangnate¹, Thitima Wattanavijitkul^{1*} and Somkiat
Sangwatanaroj²

¹ Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand
² Division of Cardiology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn
University, Bangkok, Thailand

* Corresponding author: thitima.w@chula.ac.th

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2011;6(4): 265-273

บทคัดย่อ

Abstract

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบฤทธิ์ขับปัสสาวะของชากระเจี๊ยบผสมหญ้าหวานกับยาไฮโดรคลอโรไทอะไซด์ (Hydrochlorothiazide; HCTZ) ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมด้วย **วิธีการศึกษา:** เป็นการศึกษาแบบข้ามกลุ่มการรักษา เชิงสุ่ม และไม่ปิดกั้นการรักษาทั้งสองข้างในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงจำนวน 22 คน แบ่งกลุ่มการรักษาด้วยการสุ่มแบบปกปิด โดยให้ชากระเจี๊ยบผสมหญ้าหวาน (ซองละ 2/0.2 กรัม) 2 ซอง/วัน หรือยา HCTZ 25 มก. วันละ 1 ครั้ง นาน 30 วัน จากนั้นหยุดให้การรักษา 7 วัน แล้วสลับการรักษาในแต่ละกลุ่มต่ออีก 30 วัน มีการเก็บตัวอย่างเลือด เก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง วัดค่าความดันโลหิตที่บ้าน เป็นค่าเริ่มต้นและหลังการให้การักษา ประเมินฤทธิ์ขับปัสสาวะจากปริมาณโซเดียมที่ขับออกทางปัสสาวะและปริมาตรปัสสาวะที่เปลี่ยนแปลงไป **ผลการศึกษา:** หลังได้รับชากระเจี๊ยบผสมหญ้าหวานและ HCTZ นาน 30 วัน พบการเปลี่ยนแปลงของปริมาณเกลือโซเดียมที่ขับออกทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมง (-5.4±92.5 และ -21.3±100.2 มิลลิโมล/วัน; n=22) และปริมาตรปัสสาวะ (-101.4±684.8 และ -40.5±806.4 มล.; n=22) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p>0.05) เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น ตามลำดับ ระดับกลูโคสในเลือดเพิ่มขึ้นโพแทสเซียมและคลอไรด์ในเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05) หลังได้รับ HCTZ แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังดื่มชากระเจี๊ยบและหญ้าหวาน ไม่มีผู้ป่วยออกจากการศึกษาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาตลอดงานวิจัยครั้งนี้ **สรุป:** การดื่มชากระเจี๊ยบผสมหญ้าหวานขับเกลือโซเดียมและขับปัสสาวะได้ไม่ต่างจากยา HCTZ ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูง และไม่พบผลการขับปัสสาวะจากการรักษาทั้งสองชนิดหลังให้นาน 30 วัน

Objective: To compare diuretic effects of Roselle-Stevia (R-S) tea with hydrochlorothiazide (HCTZ) in diabetic patients with hypertension. **Method:** This study was a prospective randomized, open label, 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 a two-way crossover with a 7-day washout period was used. Serum and 24-hour urine specimens were collected at the beginning and the end of each 30 days treatment period. Diuretic effects were assessed from urinary sodium excretion and urinary volume. **Results:** After 30-day treatment periods, the mean changes from baseline on urinary sodium excretion (-5.4±92.5 vs. -21.3±100.2 mmol/day, n=22) and urinary volume (-101.4±684.8 vs -40.5±806.4 mL, n=22) were not significantly difference between R-S tea and HCTZ respectively. HCTZ significantly increased serum glucose and decreased serum potassium and chloride from baseline (p<0.05) but no significantly changed after R-S drinking. Nobody dropped out because of adverse events. **Conclusion:** There was no statistically significant difference in diuretic effects between R-S tea and HCTZ in hypertensive diabetic patients. Our result do not support diuretic effects from both treatments after 30 days.

Keywords: Roselle, Stevia, diuretic, hydrochlorothiazide, hypertension, diabetes

คำสำคัญ: กระเจี๊ยบ, หญ้าหวาน, ยาขับปัสสาวะ, ไฮโดรคลอโรไทอะไซด์, ความดันโลหิตสูง, เบาหวาน

บทนำ

ภาวะความดันโลหิตสูงมักพบได้บ่อยในผู้ป่วยเบาหวานมากกว่าคนทั่วไปถึง 2 เท่า และเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดทั้งขนาดใหญ่และขนาดเล็ก¹ พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมกับโรคเบาหวานจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดถึงร้อยละ 75 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่มีโรคเบาหวานร่วมด้วยมีความเสี่ยงเพียงร้อยละ 13² ในปี พ.ศ. 2546 มีการศึกษาถึงความชุกของโรคความดันโลหิตสูง การใช้ยาลดความดันโลหิต และการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 8,884 คน ที่เข้ารับ

การรักษาที่คลินิกโรคเบาหวานของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยและโรงพยาบาลศูนย์ 11 แห่งในประเทศไทย พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 78.4 มีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมกับโรคเบาหวาน และมีเพียงร้อยละ 13.85 เท่านั้นที่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเป้าหมาย (น้อยกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท)³ จะเห็นได้ว่าการควบคุมความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ให้เป็นไปตามเป้าหมายยังทำได้น้อยมาก ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่เป็นอันตรายจากการไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในระดับเป้าหมาย

ตามมา ได้แก่ โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคหลอดเลือดสมองตีบหรือแตก และโรคไตวายเรื้อรัง

การควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานควรใช้ยาลดความดันโลหิตควบคู่กับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมในการดำรงชีวิต ยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์เป็นยาลดความดันโลหิตที่มีประสิทธิผลที่ได้รับการแนะนำให้ใช้ลดความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวาน⁴ ในการศึกษาชื่อ The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)⁵ ที่ศึกษาการให้ยาลดความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความเสี่ยงของโรคหลอดเลือด โดยเปรียบเทียบยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ กับ ACEI และ calcium channel blocker พบว่ายาทั้งสามชนิดสามารถลดอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ไม่ต่างกัน แต่การรักษาด้วยยาขับปัสสาวะกลุ่มไทอะไซด์ประหยัดที่สุด อย่างไรก็ตามการให้ยาลดความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานนอกจากจะพิจารณาถึงประสิทธิผลในการลดความดันโลหิตแล้วยังต้องคำนึงถึงปัจจัยอื่นร่วมด้วย ได้แก่ ผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด และผลต่อภาวะแทรกซ้อนที่พบในผู้ป่วยเบาหวาน เช่น ยาไฮโดรคลอโรไทอะไซด์ (Hydrochlorothiazide: HCTZ) จะทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดเพิ่มขึ้น^{6,7} ผลข้างเคียงดังกล่าวทำให้การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดเป็นไปได้ยาก ดังนั้นการหาทางเลือกเพื่อควบคุมความดันโลหิตให้ได้ตามเกณฑ์ที่แนะนำและผู้ป่วยมีความปลอดภัยจากการใช้ยาดังกล่าวเป็นเวลานานจึงยังมีการศึกษาอย่างต่อเนื่อง

กระเจี๊ยบ (Roselle) มีชื่อทางวิทยาศาสตร์คือ *Hibiscus sabdariffa* เป็นพืชสมุนไพรที่มีการใช้ประโยชน์มานาน มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงหลังดื่มน้ำกระเจี๊ยบความดันโลหิตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁸⁻¹² โดยสารสำคัญที่คาดว่ามีส่วนในการลดความดันโลหิตในกระเจี๊ยบคือแอนโทไซยานิน (anthocyanins)^{13,14} ซึ่งพบมากในดอกและกลีบเลี้ยง (calyx) ของกระเจี๊ยบ¹³ ปริมาณของแอนโทไซยานินในกระเจี๊ยบที่เคยมีการศึกษาถึงผลลดความดันโลหิตในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงจะมีปริมาณตั้งแต่ 9.6 ถึง 250 มิลลิกรัม/วัน โดยใช้เวลารักษาอย่างน้อย 2 สัปดาห์จึงจะเห็นผลลดความดันโลหิต⁹⁻¹¹ มีการศึกษาทั้งในคนและสัตว์ทดลองพบว่ากลไกที่อาจทำให้กระเจี๊ยบมีประสิทธิผลในการลดความดันโลหิต คือ ฤทธิ์ขับปัสสาวะ^{9,15} ฤทธิ์ขยายหลอดเลือด¹⁶ ฤทธิ์ปิดกั้น calcium channel¹⁷ ฤทธิ์ยับยั้ง Angiotensin Converting Enzyme (ACE)^{10,14} ซึ่งมีเพียงฤทธิ์ขับปัสสาวะและฤทธิ์ยับยั้ง ACE activity ที่มีหลักฐานในคนว่าสามารถขับโซเดียมได้มากขึ้น⁹ และยับยั้ง ACE activity ในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁰ อย่างไรก็ตามผลการศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะของกระเจี๊ยบในการศึกษาดังกล่าวมีจำนวนผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษา (drop out) มากกว่าร้อยละ 20 (14 คน จาก 53 คน) เนื่องจากไม่สามารถทนรสขมของน้ำกระเจี๊ยบสกัดเข้มข้นได้ และมีการวิเคราะห์ข้อมูลแบบ per protocol ซึ่งทำให้ผลการทดลองที่ได้ไม่สมบูรณ์ ดังนั้นหลักฐานที่แสดงให้เห็นว่าการดื่มน้ำ

กระเจี๊ยบสามารถขับปัสสาวะและลดความดันโลหิตได้ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงก็ยังไม่ชัดเจนนัก^{18,19} ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีแนวคิดในการนำชากระเจี๊ยบที่มีจำหน่ายในประเทศไทยมาศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะและลดความดันโลหิต แต่เนื่องจากชากระเจี๊ยบมีรสเปรี้ยวจึงอาจทำให้ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการดื่ม จึงมีการใช้หญ้าหวาน (Stevia) มีชื่อทางวิทยาศาสตร์คือ *Stevia Rebaudiana* เพื่อปรุงแต่งรส หญ้าหวานเป็นพืชที่มีรสหวานที่ไม่ให้พลังงานและให้ความหวานมากกว่าน้ำตาล 10 - 15 เท่า²⁰ และสารให้ความหวานที่ได้จากใบหญ้าหวานก็ไม่ทำให้เกิดผลต่อเมแทบอลิซึมและน้ำหนักตัวในระยะยาวเหมือนสารให้ความหวานชนิดอื่น^{21,22} สารประกอบสำคัญที่ให้ความหวานในใบหญ้าหวาน คือ สตีวิโอไซด์ (Stevioside)²⁰ ที่นอกจากเป็นสารให้ความหวานแล้วหญ้าหวานยังมีฤทธิ์ลดความดันโลหิตได้อีกด้วย จากการศึกษาในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงพบว่า การให้สตีวิโอไซด์ 750 มิลลิกรัม/วัน นาน 3 เดือนสามารถลดความดันโลหิตเฉลี่ยขณะหัวใจบีบตัวและคลายตัวลง 12 และ 8 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²³ อย่างไรก็ตาม หลักฐานที่ระบุว่าความดันโลหิตที่ลดลงเป็นผลจากกลไกใดในสมุนไพรรทั้งสองชนิดยังมีการศึกษาไม่มากนักในคนและยังไม่มีการศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะของสมุนไพรรทั้งสองชนิดเปรียบเทียบกับยา HCTZ ซึ่งเป็นยาขับปัสสาวะที่ใช้ในการลดความดันโลหิต

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบไขว้เพื่อทดสอบผลขับปัสสาวะของชากระเจี๊ยบผสมกับหญ้าหวานซึ่งเป็นสมุนไพรรไทยเปรียบเทียบกับยา HCTZ ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบข้ามกลุ่มการรักษา เชนสุ่มและไม่ปกปิดการรักษาทั้งสองฝ่าย (randomized open-label crossover study) ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (เอกสารรับรองโครงการวิจัยหมายเลข 266/2011) โดยรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงที่รักษาที่แผนกอายุรกรรมผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนมกราคมถึงเมษายน 2554 และผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการทุกรายได้ลงนามในเอกสารยินยอมเข้าร่วมโครงการก่อนเข้าสู่การวิจัย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการ คือ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีระดับกลูโคสในพลาสมาหลังการอดอาหารอย่างน้อย 8 ชั่วโมง (fasting plasma glucose; FPG) มากกว่าหรือเท่ากับ 126 มก./ดล. (มากกว่า 7 มิลลิโมล/ลิตร) โดยเจาะเลือดตรวจอย่างน้อย 2 ครั้งหรือเคยได้รับการวินิจฉัยมาก่อนหน้านี้ อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป และมีความดันโลหิตขณะวัดที่บ้านตั้งแต่ 135/85 ถึง 160/100 มิลลิเมตรปรอท ผู้ป่วยถูกคัดออกจากการศึกษาในกรณีที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นความดันโลหิตสูงชนิดทุติยภูมิ (secondary

hypertension) ตั้งครุภ มีประวัติแพ้กระเจี๊ยบ หญ้าหวาน ยา HCTZ หรือยาในกลุ่มซัลโฟนาไมด์ (เนื่องจากยา HCTZ มีสูตรโครงสร้างทางเคมีที่คล้ายคลึงกับยาในกลุ่มซัลโฟนาไมด์) มีความผิดปกติของระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือด (โซเดียม โปแทสเซียม คลอไรด์ ไบคาร์บอเนต), มีระดับซีรัมครีเอตินิน มากกว่า 2 มก./ดล. และค่าเอนไซม์อะมีโนทรานสเฟอเรส มากกว่า 3 เท่าของค่าสูงสุดของค่าปกติ (upper limit of normal)

เครื่องมือและวัสดุที่ใช้ในการศึกษา

1. เครื่องวัดความดันโลหิตอัตโนมัติที่ใช้ในการศึกษา คือ Microlife[®] รุ่น BP 3AC1-1 PC ซึ่งผ่านการรับรองโดย British Hypertension Society และ European Society of Hypertension
2. ยาเม็ด HCTZ ขนาด 25 มก./เม็ด บรรจุในแผงอลูมิเนียมผลิตโดยองค์การเภสัชกรรม
3. กระเจี๊ยบและหญ้าหวานเตรียมในรูปแบบชาของ ชงในน้ำร้อน ส่วนผสมในแต่ละซองประกอบด้วย กระเจี๊ยบ 2 กรัม ผสมกับหญ้าหวาน 0.2 กรัม ไม่ได้ระบุปริมาณแอนโธไซยานินในผลิตภัณฑ์ ผลผลิตจากบริษัทเขาต่อทะเลภูจำกัฒ จังหวัดเพชรบูรณ์ ซึ่งได้รับการรับรองมาตรฐานเกษตรอินทรีย์โดยสำนักงานมาตรฐานเกษตรอินทรีย์ (มกท.) และผ่านการรับรองมาตรฐานกระบวนการผลิตที่ดี (Good Manufacturing Practice; GMP) ในด้านอาหารจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาด้วย

ขั้นตอนในการศึกษา ขั้นตอนการศึกษา (รูปที่ 1) มีดังนี้

ช่วง run in (day -14 ถึง day 0) ที่ 14 วัน (Day -14) ก่อนเริ่มการทดลอง เริ่มคัดเลือกผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วยที่สนใจเข้าร่วมโครงการ ผู้ป่วยได้รับคำชี้แจงประโยชน์และความเสี่ยงจากการศึกษา จากนั้นเป็นช่วงควบคุมความดันโลหิต โดยให้ผู้ป่วยนำเครื่องวัดความดันโลหิตอัตโนมัติไปวัดที่บ้าน โดยวัดติดต่อกัน 7 วันก่อนถึงวันเริ่มให้การรักษา (day 0) ในกรณีที่ผู้ป่วยความดันโลหิตไม่ถึงเกณฑ์คัดเข้าและได้รับยาลดความดันโลหิตอยู่อย่างน้อย 2 ชนิด แพทย์เป็นผู้พิจารณาให้ผู้ป่วยหยุดยาลดความดันโลหิต 1 ชนิด (ยกเว้นกลุ่ม beta blockers) เป็นเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์หรือ 5 เท่าของครึ่งชีวิตยาที่หยุด ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยา HCTZ อยู่ก่อนจะต้องหยุดยา HCTZ ก่อนเข้าร่วมการศึกษาเช่นกัน จากนั้นผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ยความดันโลหิตตามเกณฑ์ถูกคัดเลือกเข้าสู่การศึกษา ส่วนการรักษาโรคความดันโลหิตสูงที่เหลือ ยาลดน้ำตาลในเลือดหรือยาเดิมของผู้ป่วยยังคงได้รับยาขนาดเดิมไม่มีการปรับเปลี่ยนไปตลอดการศึกษา การหยุดยาลดความดันโลหิตก่อนเข้าร่วมการศึกษาเพื่อให้แน่ใจว่าความดันโลหิตที่สูงไม่ใช่เกิดจาก white-coat hypertension

การรักษาในช่วงที่ 1 เริ่มจาก day 0 โดยผู้ป่วยได้รับการสุ่มเป็น 2 กลุ่มโดยเทคนิค block randomization โดยใช้บล็อกขนาด 4 และปกปิดลำดับในการแบ่งกลุ่มการรักษา (allocation concealment) ด้วยการใส่ลำดับในการรักษาลงในซองปิดผนึก

การรักษาที่ให้ในแต่ละกลุ่มคือยา HCTZ ขนาด 25 มก. วันละ 1 ครั้งหรือดื่มชากระเจี๊ยบผสมหญ้าหวานซองละ 1 ซอง ใช้น้ำร้อนที่ต้มเดือดปริมาตร 240 มิลลิลิตร แซ่ซองชาในน้ำร้อนนาน 6 นาที ดื่มวันละ 2 ครั้ง เข้า-เย็น ระหว่างมื้ออาหารนาน 30 วัน (day 0-day 30) จากนั้นหยุดการรักษา (wash-out period) เป็นเวลา 7 วัน แล้วสลับการรักษาในแต่ละกลุ่ม ให้การรักษาในช่วงที่ 2 ต่ออีก 30 วัน (day 37 – day 67) จึงสิ้นสุดการศึกษา ผู้ป่วยทุกรายได้รับการติดตามความสม่ำเสมอในการรักษาและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทางโทรศัพท์ทุก 1 สัปดาห์ ผู้ป่วยได้รับคำแนะนำการปฏิบัติตัวและความคุมการรับประทานอาหารให้เหมือนเดิมตลอดการศึกษา

การเก็บตัววัดในการศึกษา (day 0, 30, 67) ผู้ป่วยได้รับการเจาะเลือดปริมาตร 10 มิลลิลิตร โดยเจาะในช่วงเช้าเวลา 8.00 - 9.00 น. หลังจากงดอาหารและน้ำ 12 ชั่วโมงเพื่อตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือด ค่าการทำงานของไต ค่าเอนไซม์ตับ และวัดระดับอิเล็กโทรไลต์ ในการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงให้ผู้ป่วยเริ่มเก็บตั้งแต่ตอนเช้าก่อนวันนัดมาโรงพยาบาล 1 วัน เพื่อวัดปริมาณอิเล็กโทรไลต์ในปัสสาวะ ปริมาตรปัสสาวะ ครีเอตินิน ค่าความเป็นกรด-ด่าง ส่วนการวัดค่าความดันโลหิตที่บ้านด้วยเครื่องวัดความดันโลหิตอัตโนมัติด้วยวิธีมาตรฐานในการวัดความดันโลหิตที่บ้านตามแนวทางของ European Society of Hypertension (ESH) และ the American Heart Association Council (AHA)^{24,25} วัดวันละ 2 ครั้ง ช่วงเช้าตั้งแต่ 6.00 - 9.00 น. และช่วงก่อนนอน ตั้งแต่ 20.00-24.00 น. วัดติดต่อกัน 7 วันก่อนถึง day 0, 30 และ 67 จากนั้นนำค่าความดันโลหิตของวันที่ 2 ถึงวันที่ 7 ของช่วงที่วัดความดันโลหิตมาคิดค่าเฉลี่ย

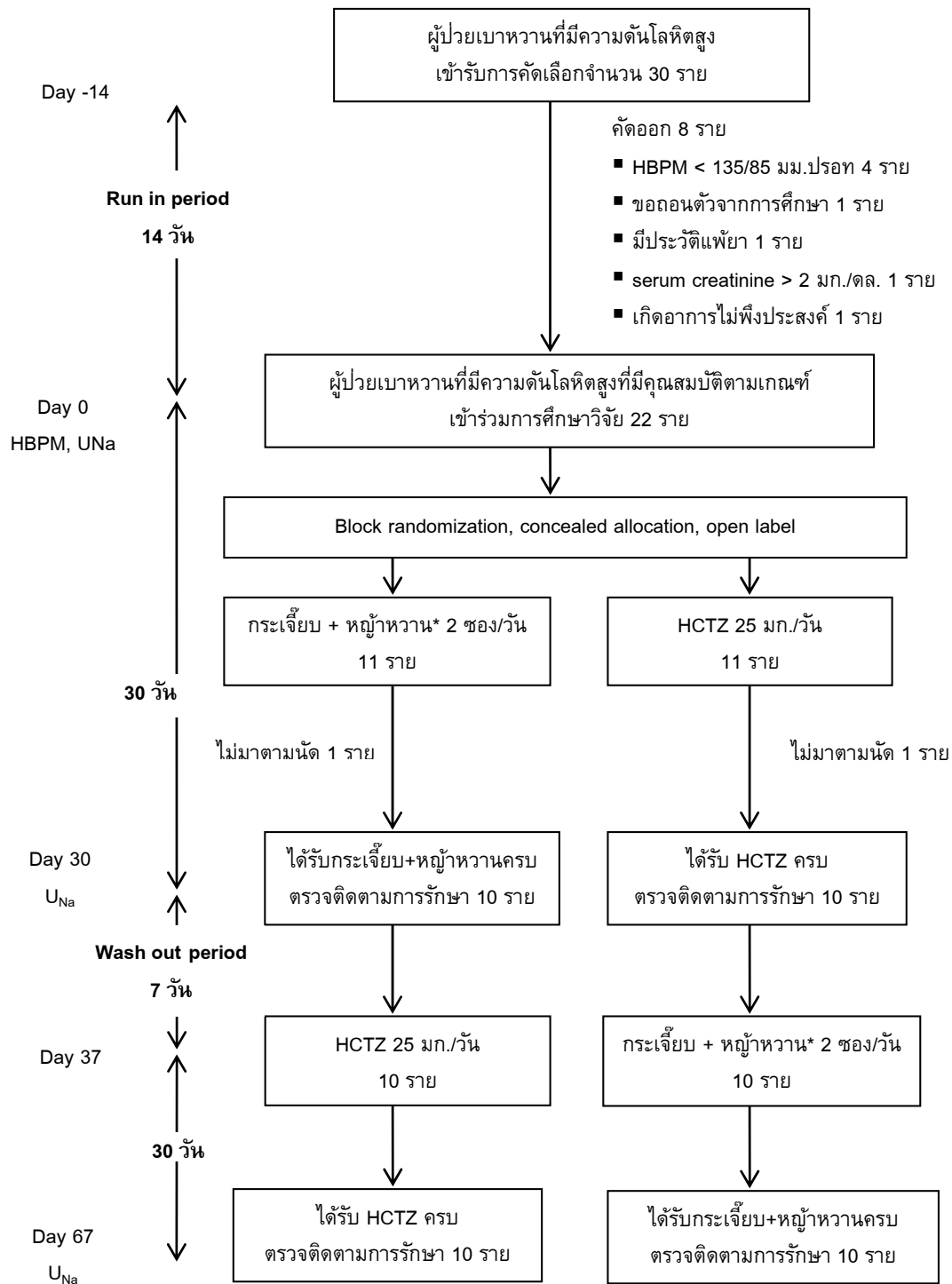
การศึกษานี้มีตัวชี้วัดหลัก คือ ปริมาณโซเดียมที่ขับทางปัสสาวะ และปริมาตรปัสสาวะใน 24 ชั่วโมง ตัวชี้วัดรอง คือ ระดับกลูโคส โซเดียม โปแทสเซียม คลอไรด์ และไบคาร์บอเนตในเลือด ระดับยูเรียไนโตรเจน ครีเอตินิน ค่าการกำจัดครีเอตินินในเลือด และปริมาณครีเอตินินที่ขับออกทางปัสสาวะใน 24 ชั่วโมง

การวิเคราะห์ทางสถิติ

เนื่องจากยังไม่เคยมีการศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะของชากระเจี๊ยบผสมหญ้าหวานเปรียบเทียบกับ HCTZ ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงมาก่อน การคำนวณขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้จึงใช้ข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่มีการเปรียบเทียบฤทธิ์ขับปัสสาวะของยาอย่างน้อย 2 ชนิดในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง^{26,27} โดยมีสมมติฐาน คือ ชากระเจี๊ยบผสมหญ้าหวานขับปัสสาวะน้อยกว่ายา HCTZ ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงและกำหนดอำนาจในการทดสอบ (power of analysis) ร้อยละ 80 จะสามารถทดสอบค่าความแตกต่างของปริมาณโซเดียมที่ขับทางปัสสาวะใน 24 ชั่วโมงระหว่างยาสองชนิดได้ 45 มิลลิโมล/ลิตร

ที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 มีจำนวนผู้ป่วยที่คำนวณได้ คือ 18

คน



รูปที่ 1 รูปแบบการวิจัยและการติดตามผู้ป่วย

หมายเหตุ: HCTZ = hydrochlorothiazide; HMBP = home blood pressure monitoring;

U_{Na} = Urinary sodium excretion

* 1 ซองชาประกอบด้วยกระเจี๊ยบ 2 กรัมผสมกับหญ้าหวาน 0.2 กรัม

การแสดงผลการศึกษาเชิงพรรณนา โดยใช้ความถี่และร้อยละ และทดสอบความแตกต่างของข้อมูลไม่ต่อเนื่องระหว่างกลุ่มการศึกษาใช้ Chi-square test สำหรับการทดสอบตัวแปรต่อเนื่องเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของข้อมูลก่อนและหลังการให้การรักษาใช้ paired t-test มีการทดสอบการแจกแจงของข้อมูลต่อเนื่องด้วย

สถิติ Kolmogorov-Smirnov test ก่อนที่จะวิเคราะห์ด้วย T-test โดยใช้ two periods cross over analysis พบว่าผลจากช่วงเวลา (period effects) และผลสืบเนื่องจากยาเดิม (carryover effects) ของการรักษาทั้ง 2 ชนิด ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) และใช้ t-test for crossover analysis เพื่อเปรียบเทียบปริมาณ

โซเดียมและปริมาตรปัสสาวะที่ขับออกภายใน 24 ชั่วโมง ระหว่าง ซากระเจียบผสมหย้าหวานกับยา HCTZ การวิเคราะห์ผลการวิจัย ใช้วิธี intention to treat แบบ last observation carried forward (LOCF) กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติ (statistical significance) ที่ $P < 0.05$ การทดสอบทางสถิติทั้งหมดทำด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป SPSS version 15 (SPSS Co., Ltd., Bangkok Thailand) และ NCSS 2004 (Number Cruncher Statistical System, Kaysville, Utah)

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วยเข้ารับ การคัดเลือกเบื้องต้นมีจำนวน 30 ราย มีผู้ป่วยถูกคัดออกจากการ วิจัย 8 รายเนื่องจากมีความดันโลหิตเมื่อวัดที่บ้านน้อยกว่า 135/85 มิลลิเมตรปรอท (white-coat hypertension) 4 ราย ขอ ถอนตัวจากศึกษาในช่วง run-in จำนวน 1 ราย มีประวัติแพ้ยาใน กลุ่มซัลโฟนาไมด์ 1 ราย มีระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่า 2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร 1 ราย และเกิดอาการไม่พึงประสงค์ 1 ราย เนื่องจากมีอาการบวมหลังจากหยุดยา HCTZ คงเหลือผู้ป่วยที่มี คุณสมบัติครบตามเกณฑ์คัดตัวอย่างเข้าทั้งหมด 22 ราย ใน ระหว่างการวิจัยพบว่ามีผู้ป่วยออกจากการศึกษาทั้งหมด 2 ราย ในช่วงที่ได้รับการรักษาที่ 1 (day 0 – 30) เนื่องจากไม่มาตามนัด ดังแสดงในรูปที่ 1 ผู้ป่วยที่ถูกคัดเลือกเข้าการศึกษามีเพศหญิง 15 ราย เพศชาย 7 ราย อายุตั้งแต่ 28 ถึง 76 ปี และอายุเฉลี่ย 58.7 ปี ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยและข้อมูลการตรวจร่างกายพื้นฐานดัง แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยและข้อมูลการตรวจร่างกาย พื้นฐาน

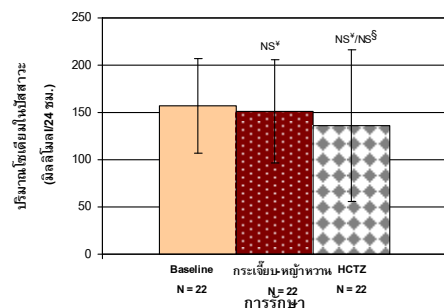
ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย*	รวม (n=22)
เพศ (คน) (ร้อยละ)	
ชาย	7 (31.8)
หญิง	15 (68.2)
อายุ (ปี)	58.7 ± 10.7
น้ำหนัก (กก.)	71.7 ± 9.6
ดัชนีมวลกาย (กก./ม ²)	28.5 ± 3.8
เส้นรอบวงเอว (ซม.)	91.5 ± 9.9
ระยะเวลาการเกิดโรคเบาหวาน (ปี)	6.9 ± 6.1
ระยะเวลาการเกิดโรคความดันโลหิตสูง (ปี)	9.9 ± 9.1
ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว ^a (มม.ปรอท)	144.5 ± 7.6
ความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว ^a (มม.ปรอท)	81.3 ± 8.9
อัตราการเต้นของหัวใจ (ครั้ง/นาที)	78.3 ± 15.1
มีภาวะไขมันผิดปกติ (คน) (ร้อยละ)	16 (72.7)
ดีมีแอลกอฮอล์ (คน) (ร้อยละ)	6 (27.3)
สูบบุหรี่ (คน) (ร้อยละ)	0 (0)
ดื่มชา กาแฟ หรือเครื่องดื่มที่มีคาเฟอีน (คน) (ร้อยละ)	12 (54.5)
เคยใช้ ยาสมุนไพรหรืออาหารเสริม (คน) (ร้อยละ)	16 (72.7)
มีโรคประจำตัวอื่น (คน) (ร้อยละ)	5 (21.7)
มีขาดความดันโลหิตอื่นที่เข้าร่วม (คน) (ร้อยละ)	16 (72.7)

* ข้อมูลตัวแปรต่อเนื่องแสดงด้วยค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน
a = ความดันโลหิตขณะวัดที่บ้าน (Home blood pressure)

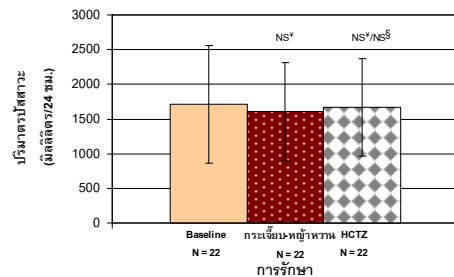
ผลการขับปัสสาวะ

พบว่าค่าเฉลี่ยของปริมาณโซเดียมที่ขับออกมาทางปัสสาวะ และปริมาตรปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับซากระเจียบผสม หย้าหวานกับ HCTZ นาน 30 วัน น้อยกว่าค่าเริ่มต้นแต่ไม่มี นัยสำคัญทางสถิติ โดยลดจาก 157.1 ± 87.5 เป็น 151.8 ± 58.5 และ 135.9 ± 88.1 มิลลิโมล/วัน ตามลำดับ (ดังรูปที่ 2) ส่วน ปริมาตรของปัสสาวะหลังดื่มซากระเจียบผสมหย้าหวานมีปริมาตร น้อยกว่าหลังได้รับยา HCTZ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ผล การเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นทั้งปริมาณโซเดียมที่ขับออกทาง ปัสสาวะในกลุ่มที่ดื่มชาและกลุ่มยา HCTZ (-5.4 ± 92.5 และ -21.3 ± 100.2 มิลลิโมล/วัน ตามลำดับ) และปริมาตรปัสสาวะ (-101.4 ± 684.8 และ -40.5 ± 806.4 มล. ตามลำดับ) พบว่าความ แตกต่างเหล่านี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

(A)



(B)



รูปที่ 2 แสดงค่าเฉลี่ย ± ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของปริมาณโซเดียม ที่ขับออกทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมง (A) และปริมาตร ปัสสาวะ (B) ของค่าเริ่มต้นและหลังจากได้รับซากระเจียบ ผสมหย้าหวานและยา HCTZ นาน 30 วัน; NS = non significant ($P > 0.05$); * = เปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้นโดยใช้สถิติ paired t-test; § = เปรียบเทียบระหว่างกระเจียบผสมหย้าหวาน กับยาไฮโดรคลอไรโทอะไซด์โดยสถิติ t-test for cross-over analysis

ผลต่อระดับกลูโคส อิเล็กโทรไลต์ในเลือดและปัสสาวะ ภายใน 24 ชั่วโมง

พบว่าระดับกลูโคส โซเดียม โพแทสเซียม และคลอไรด์ใน เลือดหลังได้รับยา HCTZ มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติ ($P < 0.05$) ดังนั้น ระดับกลูโคสเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น และหลังดื่มซากระเจียบผสมหย้าหวาน ระดับโพแทสเซียมกับคลอ

ไรต์ในเลือดลดลงเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้นและระดับโซเดียมกับคลอไรต์ในเลือดน้อยกว่าเมื่อเทียบกับการดื่มชากระเจี๊ยบผสมหมัญ้าหวาน อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงของระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือดหลังได้รับยา HCTZ ก็ยังอยู่ในช่วงของค่าปกติของร่างกาย ส่วนผลการเปลี่ยนแปลงค่าทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ หลังได้รับยา HCTZ และชากระเจี๊ยบผสมหมัญ้าหวานไม่แตกต่างจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) รายละเอียดในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลของระดับอิเล็กโทรไลต์ในเลือดและปัสสาวะ 24 ชั่วโมง และการทำงานของไตหลังได้รับชากระเจี๊ยบผสมหมัญ้าหวานและยา HCTZ นาน 30 วัน

ค่าทางห้องปฏิบัติการ	ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน		
	ค่าเริ่มต้น (n=22)	กระเจี๊ยบผสม หมัญ้าหวาน [*] (n=22)	HCTZ [§] (n=22)
ปัสสาวะ ใน 24 ชั่วโมง			
โซเดียม (มิลลิโมล/24 ชม.)	157.1 \pm 87.5	151.8 \pm 58.5 ^{NS}	135.9 \pm 88.1 ^{NS/NS}
โปแทสเซียม (มิลลิโมล/24 ชม.)	38.2 \pm 22.6	33.0 \pm 12.8 ^{NS}	35.5 \pm 30.2 ^{NS/NS}
คลอไรด์ (มิลลิโมล/24 ชม.)	163.5 \pm 107.6	138.5 \pm 53.3 ^{NS}	144.8 \pm 64.9 ^{NS/NS}
ปริมาตรปัสสาวะ (มล.)	1709.5 \pm 935.6	1608.2 \pm 721.7 ^{NS}	1669.1 \pm 732.8 ^{NS/NS}
ครีเอทีนิน (มก./วัน)	949.4 \pm 347.0	855.3 \pm 327.7 ^{NS}	853.3 \pm 377.5 ^{NS/NS}
เลือด			
กลูโคส ^a (มก./ดล.)	137.8 \pm 42.0	145.6 \pm 37.8 ^{NS}	158.8 \pm 43.6 ^{*/*}
โซเดียม (มิลลิโมล/ลิตร)	138.1 \pm 3.0	138.7 \pm 1.6 ^{NS}	137.5 \pm 2.4 ^{NS/*}
โปแทสเซียม (มิลลิโมล/ลิตร)	4.2 \pm 0.3	4.1 \pm 0.4 ^{NS}	4.0 \pm 0.5 ^{*NS}
คลอไรด์ (มิลลิโมล/ลิตร)	102.2 \pm 2.4	102.4 \pm 2.5 ^{NS}	100.0 \pm 3.2 ^{**}
ไบคาร์บอเนต (มิลลิโมล/ลิตร)	25.7 \pm 3.3	25.8 \pm 2.0 ^{NS}	26.6 \pm 2.2 ^{NS/NS}
การทำงานของไต			
ยูเรียไนโตรเจน (มก./ดล.)	14.6 \pm 5.1	15.1 \pm 5.2 ^{NS}	18.0 \pm 7.3 ^{**}
ครีเอทีนิน (มก./ดล.)	0.86 \pm 0.33	0.84 \pm 0.33 ^{NS}	0.88 \pm 0.33 ^{NS/NS}
การกำจัดครีเอทีนิน ^b (มล./นาที่)	84.8 \pm 39.4	79.6 \pm 27.1 ^{NS}	77.6 \pm 38.6 ^{NS/NS}

a = ระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร 8 ชั่วโมง (fasting blood glucose)

b = ครีเอทีนินในปัสสาวะ (มก./วัน) \times ปริมาตรปัสสาวะ (มล.)

ครีเอทีนินในเลือด (มก./ดล.) \times 1440

* = เปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้นโดยใช้สถิติ pair t-test

§ = เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกระเจี๊ยบผสมหมัญ้าหวานกับยา HCTZ โดยใช้สถิติ t-test for cross-over analysis

* = มีนัยสำคัญ, $P < 0.05$

NS = Non significant

ผลการทำงานของไต

พบว่าค่าเฉลี่ยของค่าการกำจัดครีเอทีนิน ระดับครีเอทีนิน ระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือดและปริมาณครีเอทีนินที่ขับออกทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงหลังผู้ป่วยดื่มชากระเจี๊ยบผสมหมัญ้าหวานไม่แตกต่างจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) ส่วนผลการทำงานของไตหลังจากได้รับยา HCTZ พบว่ามีเพียงระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือดเพิ่มขึ้นจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก 14.6 ± 5.1 มิลลิกรัม/เดซิลิตรเป็น 18.0 ± 7.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ($p<0.05$) แต่ค่าการกำจัดครีเอทีนิน และระดับครีเอทีนินในเลือดหลังได้รับยา HCTZ เมื่อเทียบกับค่า

เริ่มต้นและหลังได้รับชากระเจี๊ยบผสมหมัญ้าหวานไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) (ตารางที่ 2)

อาการไม่พึงประสงค์จากการรักษา

อาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาที่พบในการศึกษานี้มีทั้งหมด 7 คน (ร้อยละ 31.8; n=22) เป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการดื่มชากระเจี๊ยบผสมหมัญ้าหวาน 2 คน คิดเป็นร้อยละ 9.0 (n=22) ได้แก่ ท้องเสีย (มีอาการถ่ายเหลวมากกว่า 3 ครั้ง/วัน) 1 คน และแผลในช่องปาก 1 คน ส่วนอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา HCTZ พบทั้งหมด 5 คน คิดเป็นร้อยละ 22.7 (n=22) ได้แก่ เวียนศีรษะ 2 คน ตะคริว 3 คน อย่างไรก็ตามอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวไม่ได้ทำให้ผู้ป่วยหยุดการรักษาที่ได้รับ

อภิปรายและสรุปผลการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการเปรียบเทียบฤทธิ์ขับปัสสาวะของชากระเจี๊ยบผสมหมัญ้าหวานกับยา HCTZ ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วยโดยประเมินฤทธิ์ขับปัสสาวะจากปริมาณโซเดียมที่ขับทางปัสสาวะ (natriuresis) และปริมาตรของปัสสาวะที่เพิ่มขึ้น (diuresis) จากที่มีผลการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การเปลี่ยนแปลงของปริมาณโซเดียมที่ขับออกทางปัสสาวะและปริมาตรของน้ำปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมง หลังได้รับชากระเจี๊ยบผสมหมัญ้าหวานหรือยา HCTZ ติดต่อกันนาน 30 วัน ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนได้รับการรักษา ผลขับปัสสาวะของการดื่มชากระเจี๊ยบผสมหมัญ้าหวานในการศึกษานี้ คล้ายกับผลการศึกษาของ วิฑูรย์ ประสงค์วัฒนาและคณะ²⁸ ที่ศึกษาผลของการดื่มชากระเจี๊ยบต่อการขับกรดยูริกทางปัสสาวะ โดยให้อาสาสมัครทั้ง เคย และ ไม่ เคย มี นิ่ว ใน ไต ดื่มชากระเจี๊ยบขนาด 3 กรัม/วัน ติดต่อกันนาน 15 วันและการศึกษาของสุชาติ เกิดผล และคณะ²⁹ ที่ศึกษาการเปลี่ยนแปลงขององค์ประกอบในปัสสาวะของคนปกติเมื่อดื่มน้ำกระเจี๊ยบสกัดขนาด 16 กรัม/วัน นาน 7 วัน ทั้งสองการศึกษาดังกล่าวต่างไม่พบฤทธิ์ขับปัสสาวะจากการดื่มน้ำสกัดจากกระเจี๊ยบ และปริมาณของโซเดียมที่ขับออกทางปัสสาวะก็ลดลงเมื่อเทียบกับก่อนได้รับน้ำกระเจี๊ยบเหมือนกับการศึกษาครั้งนี้ แต่ทั้งสองการศึกษาดังกล่าวเป็นการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีอาจจะทำให้ไม่เห็นความเปลี่ยนแปลงของปริมาณเกลือโซเดียมในร่างกายที่ชัดเจนเหมือนกับผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย เนื่องจากผู้ป่วยเบาหวานที่มีภาวะกลูโคสและอินซูลินในเลือดสูงขึ้นจะมีการกระตุ้นการดูดซึมโซเดียมกลับผ่านทาง Na^+ -glucose transport ที่ไกลเมอรูลัสเพิ่มขึ้นทำให้มีปริมาณโซเดียมในร่างกายเพิ่มขึ้น³⁰ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงยังมีการบริโภคเกลือและขับเกลือโซเดียมออกทางปัสสาวะมากกว่าคนที่มีความดันโลหิตปกติด้วย³¹ มีการศึกษาในสัตว์ทดลองที่พบว่า การให้สารสกัดจากกระเจี๊ยบ¹⁵ หรือสารสกัดไวโชนด์ที่สกัดจากใบหมัญ้าหวาน³² ทำให้เพิ่ม

การขับโซเดียมทางปัสสาวะ แต่ยังไม่มีความชัดเจนในคนที่ บ่งชี้ว่าสารสกัดจากกระเจี๊ยบหรือใบหญ้าหวานสามารถขับเกลือ โซเดียมทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น แม้ว่าในการศึกษาของ Herrera-Arellano A. และคณะ⁹ ที่พบว่าผู้ป่วยความดันโลหิตสูงหลังดื่ม น้ำ กระเจี๊ยบที่สกัดจากกระเจี๊ยบผงของละ 10 กรัม วันละ 1 ครั้ง นาน 4 สัปดาห์ จะมีความดันโลหิตลดลงและเพิ่มการขับโซเดียมทาง ปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น แต่ การศึกษาดังกล่าวใช้ขนาดกระเจี๊ยบในปริมาณมากกว่าเป็นผลทำให้ ผู้ป่วยไม่สามารถทนรสชาติของกระเจี๊ยบได้จึงออกจาก การศึกษา (drop out) มากกว่าร้อยละ 20 และมีการวิเคราะห์ ข้อมูลแบบ per protocol ซึ่งทำให้ผลการทดลองที่ได้ไม่สมบูรณ์ อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีการศึกษาที่นำเอากระเจี๊ยบมาผสมกับ หญ้าหวานเพื่อทดสอบฤทธิ์ในการขับปัสสาวะจึงยังไม่มีความชัดเจน บวกได้ว่าการศึกษาทั้งสองชนิดรวมกันอาจจะเพิ่มหรือลด การขับเกลือโซเดียมออกจากร่างกาย

กลไกการขับปัสสาวะของยาในกลุ่มโທေးໂທຣ໌ໄທ໌ คือ ยับยั้งการดูด กลับโซเดียมที่บริเวณ distal convoluted tubule ทำให้ลดภาวะคั่ง โซเดียมและปริมาตรของเลือดลดลง ทำให้ความดันโลหิตลดลง โดยขนาดยา HCTZ ที่สามารถออกฤทธิ์ขับเกลือโซเดียมและเพิ่ม ปริมาตรปัสสาวะได้ คือ 12.5-50 มก./วัน และมักจะเห็นผลในการ ขับปัสสาวะสูงสุดภายใน 4-6 ชั่วโมงหลังให้ยา⁶ ในการศึกษาครั้งนี้ ไม่พบผลการขับปัสสาวะของยา HCTZ หลังให้ยานาน 30 วัน และ ยังพบว่าปริมาณเกลือโซเดียมที่ขับออกทางปัสสาวะหลังให้ยา ลดลงจากค่าเริ่มต้น ซึ่งอาจเป็นผลมาจากฤทธิ์ขับปัสสาวะของยา HCTZ ลดลง โดยมีการศึกษาที่พบว่าฤทธิ์ขับปัสสาวะของยา HCTZ มักจะเห็นหลังจากการให้ยาครั้งแรก (first dose) และจะ ค่อยๆ ลดลงหลังให้ยาครั้งถัดไป (repeated dose)²⁷ ร่วมกับ พฤติกรรมของผู้ป่วยที่อาจจะเปลี่ยนไปเมื่อเข้าสู่การศึกษาที่ เรียกว่า "Hawthorn effect"³³ ที่ผู้ป่วยทราบว่าจะต้องมีการติดตาม อย่างใกล้ชิดและได้รับคำแนะนำอย่างต่อเนื่องจากผู้วิจัยทำให้ ผู้ป่วยควบคุมอาหารอย่างเคร่งครัดมากขึ้น เช่น ลดการ รับประทานอาหารรสเค็ม รสจัด เป็นต้น

อาการไม่พึงประสงค์จากยา HCTZ ที่พบได้บ่อย ได้แก่ ภาวะ น้ำตาลในเลือดสูง ระดับโซเดียม โปแทสเซียม แคลเซียมและ แมกนีเซียมในเลือดต่ำ ไชมันในเลือดผิดปกติ กรดยูริกในเลือดสูง เป็นต้น⁷ ซึ่งในการศึกษานี้พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดหลัง ได้รับยา HCTZ เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ระดับฮีโมโกลบินในเลือดมีเพียงโปแทสเซียมและคลอไรด์ในเลือดที่มีค่า ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่ก็ยังอยู่ในช่วงค่าปกติของ ร่างกาย ส่วนอาการข้างเคียงหลังดื่มชากระเจี๊ยบผสมหญ้าหวานมี เพียงเล็กน้อย ได้แก่ ท้องเสียและแผลในช่องปาก ซึ่งสรรพคุณทาง ยาของกระเจี๊ยบก็มีฤทธิ์เป็นยาระบาย ดังนั้นอาจทำให้ผู้ป่วย ท้องเสียได้ นอกจากนี้ยังพบว่าชากระเจี๊ยบผสมหญ้าหวานไม่ได้ มีผลต่อระดับน้ำตาลในเลือดหรือระดับฮีโมโกลบินในเลือดและ ปัสสาวะ ถึงแม้ว่าจากการศึกษาของ Gurrola-Diaz CM และคณะ

³⁴ ที่ศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะโรคอ้วนลงพุงหรือ Metabolic syndrome โดยพบว่าเมื่อให้กระเจี๊ยบผงขนาด 100 มก.บรรจุใน แคปซูล (มีปริมาณแอนโธไซยานิน 19.2 มก.) วันละ 1 ครั้ง ก่อน อาหารเข้าานาน 30 วัน สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดหลังอด อาหารได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น อย่างไรก็ตาม การเตรียมผงกระเจี๊ยบในการศึกษาของ Gurrola-Diaz CM และคณะ ใช้ปริมาณกระเจี๊ยบมากกว่าและตัวทำละลายที่ต่างจาก การศึกษานี้จึงอาจทำให้ปริมาณของสารสำคัญแอนโธไซยานิน มากกว่า รวมถึงมีการกำหนดค่าเริ่มต้นระดับน้ำตาลในเลือดก่อน เข้าการศึกษาจึงทำให้ผลการลดระดับน้ำตาลในเลือดแตกต่างกัน

การประเมินฤทธิ์ขับปัสสาวะของยาที่มีข้อควรคำนึงหลาย ประการเนื่องจากการตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะในแต่ละคน ต่างกันและมีปัจจัยมากมายที่เกี่ยวข้อง เช่น ปริมาณเกลือและ ปริมาตรน้ำที่บริโภคในแต่ละวัน อุณหภูมิของร่างกายและ สิ่งแวดล้อม การออกกำลังกาย³⁵ การศึกษานี้พบว่าปริมาณ โซเดียมที่ขับทางปัสสาวะและปริมาตรของปัสสาวะที่ได้มีความ แปรปรวนสูงซึ่งอาจเกิดจากปัจจัยดังที่กล่าวมา นอกจากนั้นการ เก็บปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมงที่ผู้ป่วยเก็บเองที่บ้านอาจเก็บได้ไม่ ครบทุกครั้ง ทำให้ปริมาณโซเดียมและปริมาตรปัสสาวะที่ขับออก ภายใต 24 ชั่วโมงน้อยกว่าความเป็นจริง ดังนั้นเพื่อการ ประเมินผลขับปัสสาวะที่ชัดเจนขึ้นจากการดื่มชาสมุนไพร กระเจี๊ยบผสมหญ้าหวาน ในการศึกษาครั้งถัดไปควรเพิ่มช่วงเวลา ในการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง เช่น เก็บภายใน 48 ชั่วโมงหลังให้ ยาขับปัสสาวะหรือชาสมุนไพร มีการควบคุมปริมาณการบริโภค เกลือในอาหารและปริมาณน้ำที่ดื่มในช่วงที่มีการศึกษา การเพิ่ม ขนาดชากระเจี๊ยบที่ให้ และควรเปรียบเทียบกับยาหลอก

สรุปผลการศึกษา

ผลการขับปัสสาวะจากการดื่มชากระเจี๊ยบผสมหญ้าหวานวัน ละ 4/0.4 กรัมไม่แตกต่างจากยา HCTZ 25 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วย เบาหวานที่มีความดันโลหิตสูง และไม่พบฤทธิ์ขับปัสสาวะจากการ รักษาทั้งสองชนิดในการศึกษานี้หลังให้นาน 30 วัน

เอกสารอ้างอิง

1. สมชาย ปรีชาวัฒน์ และ นรินทร์ สุชะวัชรินทร์. ความดันโลหิตสูงในผู้ป่วย เบาหวาน.ใน: วิทยา ศรีตมา (บรรณาธิการ). การดูแลรักษาผู้ป่วย เบาหวาน. พิมพ์ครั้งที่ 13. กรุงเทพฯ. โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย, 2545: น.146-167.
2. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease : an update. *Hypertension* 2001;37(4):1053-1059.
3. Bunnag P, Plengvidhya N, Deerochanawong C, 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* 2006;89 Suppl 1:S72-77.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, 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;289:2560-2572.
 5. 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* 2002;288(23):2981-2997.
 6. Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl J Med* 2009;361(22):2153-2164.
 7. Shah SU, Anjum S, Littler WA. Use of diuretics in cardiovascular disease: (2) hypertension. *Postgrad Med J* 2004;80(943):271-276.
 8. Haji Faraji M, Haji Tarkhani A. The effect of sour tea (*Hibiscus sabdariffa*) on essential hypertension. *J Ethnopharmacol* 1999;65(3):231-236.
 9. Herrera-Arellano A, Flores-Romero S, Chavez-Soto MA, 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* 2004;11(5):375-382.
 10. Herrera-Arellano A, Miranda-Sanchez J, Avila-Castro P, 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* 2007;73(1):6-12.
 11. McKay DL, Chen CY, Saltzman E, Blumberg JB. *Hibiscus sabdariffa* L. tea (tisane) lowers blood pressure in prehypertensive and mildly hypertensive adults. *J Nutr* 2010;140(2):298-303.
 12. Mozaffari-Khosravi H, Jalali-Khanabadi BA, Afkhami-Ardekani M, Fatehi F, Noori-Shadkam M. The effects of sour tea (*Hibiscus sabdariffa*) on hypertension in patients with type II diabetes. *J Hum Hypertens* 2009;23(1):48-54.
 13. Mahadevan N, Shivali, Kamboj P. *Hibiscus sabdariffa* linn.-An overview. *Nat Prod Rad* 2009;8(1):77-83.
 14. Ojeda D, Jimenez-Ferrer E, Zamilpa A, et al. Inhibition of angiotensin convertin enzyme (ACE) activity by the anthocyanins delphinidin- and cyanidin-3-O-sambubiosides from *Hibiscus sabdariffa*. *J Ethnopharmacol* 2010;127(1):7-10.
 15. Wright CI, Van-Buren L, Kroner CI, Koning MMG. Herbal medicines as diuretics: A review of the scientific evidence. *J Ethnopharmacol* 2007;114(1):1-31.
 16. Tiamjan R. Hypotensive activity of *Hibiscus sabdariffa* Linn M.Sc. (Pharmacology) Thesis. Chiang Mai. Chiang Mai University, 1999.
 17. Ajay M, Chai HJ, Mustafa AM, Gilani AH, Mustafa MR. Mechanisms of the anti-hypertensive effect of *Hibiscus sabdariffa* L. calyces. *J Ethnopharmacol* 2007;109(3):388-393.
 18. Thavorn K, Chaiyakunapruk N, Thamalikitkul V. A systematic review of clinical efficacy of *Hibiscus sabdariffa*. *Thai Pharm Health Sci J* 2006;1(3):219-225.
 19. Wahabi HA, Alansary LA, Al-Sabban AH, Glasziou P. The effectiveness of *Hibiscus sabdariffa* in the treatment of hypertension: A systematic review. *Phytomedicine* 2010;17(2):83-86.
 20. Chatsudthipong V, Muanprasat C. Stevioside and related compounds: Therapeutic benefits beyond sweetness. *Pharmacol Ther* 2009;121(1):41-54.
 21. Anton SD, Martin CK, Han H, et al. Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite* 2010;55(1):37-43.
 22. Schulze MB, Manson JE, Ludwig DS, et al. Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA* 2004;292(8):927-934.
 23. Chan P, Tomlinson B, Chen YJ, et al. A double-blind placebo-controlled study of the effectiveness and tolerability of oral stevioside in human hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50(3):215-220.
 24. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, 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* 2008;26(8):1505-1526
 25. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. *Circulation* 2005;111(5):697-716.
 26. Roberts CJ, Marshall AJ, Heaton S, Barritt DW. Comparison of natriuretic, uricosuric, and antihypertensive properties of tienilic acid, bendrofluazide, and spironolactone. *Br Med J* 1979;1(6158):224-226.
 27. Hasselgren B, Johansson P. Natriuretic and diuretic effects of felodipine and hydrochlorothiazide after single and repeated doses. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;47(5):395-400.
 28. Prasongwatana V, Woottisin S, Sriboonlue P, Kukongviriyapan V. Uricosuric effect of Roselle (*Hibiscus sabdariffa*) in normal and renal-stone former subjects. *J Ethnopharmacol* 2008;117(3):491-495.
 29. Kirdpon S, Nakorn SN, Kirdpon W. Changes in urinary chemical composition in healthy volunteers after consuming roselle (*Hibiscus sabdariffa* Linn.) juice. *J Med Assoc Thai* 1994;77(6):314-321.
 30. DeFronzo R. The effect of insulin on renal sodium metabolism. *Diabetologia* 1981;21(3):165-171.
 31. Morgan T, Carney S, Myers J. Sodium and hypertension. A review of the role of sodium in pathogenesis and the action of diuretic drugs. *Pharmacol Ther* 1980;9(3):395-418.

32. Melis MS. Chronic administration of aqueous extract of *Stevia rebaudiana* in rats: renal effects. *J Ethnopharmacol* 1995;47(3):129-134.
33. McCarney R, Warner J, Iliffe S, et al. The Hawthorne Effect: a randomised, controlled trial. *BMC Med Res Methodol* 2007;7(1):1-8.
34. Gurrola-Diaz CM, Garcia-Lopez PM, Sanchez-Enriquez S, et al. Effects of *Hibiscus sabdariffa* extract powder and preventive treatment (diet) on the lipid profiles of patients with metabolic syndrome (MeSy). *Phytomedicine* 2010;17(7):500-505.
35. Roberts CJ, Daneshmend TK. Assessment of natriuretic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12(4):465-474.

Editorial note

*Manuscript received in original form on September 1, 2011;
accepted in final form on December 28, 2011*