Thai Journal of Pharmacy Practice
TJPP
บทความวิจัย

การศึกษาเบื้องต้นถึงผลและความปลอดภัยของการใช้สารสกัดเม็ดกระเจี๊ยบแดงในการรักษาผู้ป่วยความดันโลหิตสูงระดับที่ 1

ณัฐจุฑา ตั้งโคมแสงทอง[1], อิงอร อรุณากูร[2], อรุณพร อิฐรัตน์[3]

[1]สถานการแพทย์แผนไทยประยุกต์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
[2]หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
[3]ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์แผนไทยประยุกต์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาเบื้องต้นถึงประสิทธิผลและความปลอดภัยเบื้องต้นของการใช้สารสกัดกระเจี๊ยบแดงขนาด 500 มิลลิกรัมในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงระดับที่ 1 ซึ่งมีระดับความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว 140-159 มิลลิเมตรปรอท และระดับความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว 90-99 มิลลิเมตรปรอท **วิธีการ:** รูปแบบงานวิจัยเป็นแบบการวิจัยกึ่งทดลองในอาสาสมัครโรคความดันโลหิตสูงระดับที่ 1 จำนวน 20 คน อาสาสมัครได้รับสารสกัดกระเจี๊ยบแดง ขนาด 125 มก. รับประทานครั้งละ 2 เม็ด ก่อนอาหาร เช้า-เย็น (500 มก./วัน) เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ การศึกษาติดตามประเมินระดับความดันโลหิตเพื่อประเมินประสิทธิผลของสารสกัดในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ12 และประเมินความปลอดภัยของสารสกัดจากการตรวจค่าการทำงานของตับและไต **ผลการศึกษา:** ระดับความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวของอาสาสมัครหลังรับประทานสารสกัดเม็ดกระเจี๊ยบแดงลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก 151.2±6.4 มิลลิเมตรปรอทในสัปดาห์ที่ 0 เป็น 141.4±10.3 มิลลิเมตรปรอท ในสัปดาห์ที่ 4 และคงอยู่ที่ 140.9±11.2 มิลลิเมตรปรอทในสัปดาห์ที่ 12 โดยไม่มีผลต่อการทำงานของตับและไต สารสกัดเม็ดกระเจี๊ยบแดงมีประสิทธิผลลดระดับความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวได้ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 ของการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ **สรุป:** การรับประทานสารสกัดเม็ดกระเจี๊ยบแดงขนาด 500 มก./วัน มีผลในการลดระดับความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวและมีความปลอดภัยต่อค่าการทำงานของตับและไต ผลการศึกษาครั้งนี้สนับสนุนการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลในการลดระดับความดันโลหิตของสารสกัดเม็ดกระเจี๊ยบแดงกับยาแผนปัจจุบันเพื่อเป็นแนวทางในการเลือกใช้ยาจากสมุนไพรก่อนการใช้ยาแผนปัจจุบัน

คำสำคัญ: กระเจี๊ยบแดง ความดันโลหิต สมุนไพร การวิจัยทางคลินิก การศึกษาเบื้องต้น

รับต้นฉบับ: 19 ก.พ. 2563, **ได้รับบทความฉบับปรับปรุง**: 12 เม.ย. 2563, **รับลงตีพิมพ์**: 17 เม.ย. 2563

ผู้ประสานงานบทความ: อรุณพร อิฐรัตน์ สถานการแพทย์แผนไทยประยุกต์ และศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์แผนไทยประยุกต์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ 99/209 หมู่ 18 ถนนพหลโยธิน ตำบลคลองหนึ่ง อำเภอคลองหลวง จังหวัดปทุมธานี 12120 **E-mail**: iarunporn@yahoo.com

Thai Journal of Pharmacy Practice TJPP

Research article

Preliminary Study on Effect and Safety of Roselle Extract Tablets for Treating Patient with Stage 1 Hypertension

Chatjutha Tangkomsaengtong[1], Ing-orn Arunakul[2], Arunporn Itharat[3]

[1]Department of Applied Thai Traditional Medicine, Faculty of Medicine, Thammasat University
[2]Division of Cardiology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Thammasat University
[3]Center of Excellence on Applied Thai Traditional Medicine Research (CEATMR), Faculty of Medicine, Thammasat University

Abstract

Objective: To preliminarily investigate efficacy and safety of Roselle extract 500 mg in patients with stage 1 hypertension having 140-159 mmHg of systolic blood pressure and 90-99 mmHg of diastolic blood pressure. **Methods:** The study design was quasi-experimental research in 20 volunteers with stage 1 hypertension. Subjects took 125 mg Roselle extract tablets twice a day before breakfast and dinner (500 mg/day) for a period for 12 weeks. The study measured subjects' blood pressure at week 4, 8, 12 to evaluate the efficacy of the extract, and assessed its safety by testing liver and renal functions. **Results:** Systolic blood pressure of the subjects after taking the Roselle extract tablets significantly decreased from 151.2 ± 6.4 mmHg in the week 0 to 141.4 ± 10.3 mmHg and 140.9 ± 11.2 mmHg at week 4 and 12, respectively, with no effects on liver and renal functions. Roselle extract tablets was effective in lowering systolic blood pressure since the 4th week of treatment. **Conclusion:** The use of Roselle extract tablets 500 mg/day was effective in lowering systolic blood pressure levels and safe without effects on renal and liver functions. The results of this study support further comparative research on the effectiveness of Roselle extract tablets and western anti-hypertensive drugs in order to support the use of herbal medication prior to modern medicine.

Keywords: Roselle, blood pressure, herb, clinical trial, preliminary study

บทนำ

โรคความดันโลหิตสูงเป็นหนึ่งในห้าของกลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่มีอัตราป่วยและการเสียชีวิตสูงสุด (1) อัตราการเสียชีวิตทั่วโลกด้วยโรคนี้สูงถึง 7.5 ล้านคนหรือนับเป็นร้อยละ 12.8 ของสาเหตุการตายทั้งหมด ในปี พ.ศ. 2562 พบว่ามีผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงเป็นจำนวน 1.13 พันล้านทั่วโลก และ 2 ใน 3 อยู่ในประเทศกำลังพัฒนา (2) นอกจากนี้ภาวะความดันโลหิตสูงยังถูกเรียกว่า “ฆาตกรเงียบ” (silent killer) เนื่องจากโรคนี้มักไม่แสดงอาการหรือมีสัญญาณเตือนโรคที่ชัดเจน ทำให้ผู้คนส่วนใหญ่มักไม่ทราบมาก่อนว่า ตนเองมีภาวะความดันโลหิตสูง (3) หากมีภาวะนี้แล้วไม่สามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้เป็นเวลานานจะส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ ได้แก่ หลอดเลือดแดงในตาเสื่อม โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมองทำให้เกิดอัมพฤกษ์ อัมพาต และโรคไตเรื้อรัง เนื่องจากเลือดไปเลี้ยงไตไม่เพียงพอ เกิดไตวายได้ และอาจรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต (4)

แนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติทั่วไป พ.ศ. 2562 กำหนดการรักษามาตรฐาน 2 วิธี คือ การปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตและการให้ยาลดความดันโลหิต เพื่อลดอัตราการเกิดโรคและอัตราการเสียชีวิตเนื่องจากโรคระบบหลอดเลือดสมองและหัวใจ (5) ค่าใช้จ่ายส่วนใหญ่ของโรคความดันโลหิตสูงเกิดจากยาลดความดันโลหิต และค่าใช้จ่ายจะเพิ่มสูงขึ้นทวีคูณเมื่อเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจเพิ่มขึ้นจากการที่ไม่สามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้ ซึ่งส่งผลกระทบต่อการพัฒนาในระบบเศรษฐกิจ (6) อีกทั้งยาที่นำมาใช้บางชนิดอาจส่งผลต่อระดับโพแทสเซียมในเลือด หรือทำให้มีอาการข้างเคียงต่าง ๆ เช่น เวียนศีรษะ หน้ามืด ใจสั่น (7) ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจศึกษายาสมุนไพรที่มีสรรพคุณลดระดับความดันโลหิตและมีผลข้างเคียงต่อร่างกายที่น้อยกว่ายาแผนปัจจุบัน

กระเจี๊ยบแดงเป็นสมุนไพรที่ได้ถูกบรรจุอยู่ใน “สมุนไพรในงานสาธารณสุขมูลฐาน” และใช้ในการรักษากลุ่มโรคและอาการเจ็บป่วยทางเดินปัสสาวะ เนื่องจากมีสรรพคุณช่วยขับปัสสาวะ (8) จากการศึกษาพบว่า สารสกัดกระเจี๊ยบแดงชั้นน้ำที่ทำแห้งด้วยวิธี spray dry ประกอบด้วยสารสำคัญ เช่น gallic acid, chlorogenic acid, delphinidine-3-sambubioside, cyaniding-3-sambubioside และ anthocyanin เป็นต้น ซึ่งสารเหล่านี้มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ เมื่อนำสารสกัดชั้นน้ำของกระเจี๊ยบแดงมาทดลองในหนูพบว่ามีผลลดความดันโลหิต ลดไขมันในเลือดและลดน้ำตาลในเลือดได้ดี (9-11) เมื่อศึกษาความเป็นพิษของสารสกัดนี้ ไม่พบความเป็นพิษทั้งชนิดเฉียบพลับและชนิดเรื้อรังในหนูทดลอง (12)

การศึกษาในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงระดับอ่อนถึงปานกลางจำนวน 75 คนที่ได้รับชาชงกระเจี๊ยบแดงขนาด 10 กรัมเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ พบว่า ระดับค่าความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว (systolic blood pressure: SBP) ลดลงถึง 14.2±11.2 มิลลิเมตรปรอท และระดับค่าความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว (diastolic blood pressure: DBP) ลดลงถึง 11.2±6.9 มิลลิเมตรปรอท นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับชาชงของกระเจี๊ยบแดงมีการขับโซเดียมออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น และไม่ส่งผลต่อระดับอิเล็กทรอไลต์ในปัสสาวะทั้งในระยะสั้นและระยะยาว (13) การศึกษาในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงระดับอ่อนถึงปานกลางจำนวน 193 คน พบว่า การใช้ชาชงกระเจี๊ยบแดงขนาด 10 กรัมเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ มีประสิทธิผลน้อยกว่า lisinopril แต่สารสกัดกระเจี๊ยบแดงมีความปลอดภัยมากกว่า (14) นอกจากนี้ชาชงกระเจี๊ยบแดงขนาด 20 กรัม ยังมีฤทธิ์ลดความดันโลหิตได้ดีกว่า hydrochlorothiazide (15) การศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นทั้งโรคเบาหวานและโรคความดันโลหิตสูงระดับอ่อนถึงปานกลางที่ได้รับประทานชากระเจี๊ยบแดงขนาด 2 กรัมวันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 1 เดือนพบว่าระดับความดันโลหิตและระดับน้ำตาลในเลือดของตัวอย่างลดลงได้ (16) และการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี ที่ได้รับกระเจี๊ยบแดงขนาด 500 มิลลิกรัม และ 1,000 มิลลิกรัมต่อวัน ไม่พบความเป็นพิษต่ออาสาสมัครสุขภาพดี (17)

จากที่กล่าวข้างต้นจะเห็นได้ว่าสารสกัดชั้นน้ำกระเจี๊ยบแดงมีฤทธิ์ลดความดันโลหิตได้ และไม่พบความเป็นพิษทั้งชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง และมีรายงานการศึกษาถึงความปลอดภัยจากการรับประทานสารสกัดชั้นน้ำกระเจี๊ยบแดงทั้งในสัตว์ทดลองและอาสาสมัครสุขภาพดี แต่ยังไม่มีการศึกษาถึงขนาดการรับประทานสารสกัดเม็ดกระเจี๊ยบแดงที่เหมาะสมกับผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง และผลในด้านความปลอดภัยเมื่อการรับประทานสารสกัดกระเจี๊ยบแดงเป็นระยะเวลานาน ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษานำร่องเพื่อยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้สารสกัดเม็ดกระเจี๊ยบแดงขนาด 500 มิลลิกรัมเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงระยะที่ 1

เพื่อใช้เป็นข้อมูลเพื่อนำไปสู่การวิจัยคลินิกระยะที่ 2 ที่เปรียบเทียบกับยาแผนปัจจุบันต่อไป

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้ได้ผ่านการอนุมัติจากคณะอนุกรรมการการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ชุดที่ 1 (คณะแพทยศาสตร์) โดยมีรหัสโครงการวิจัย MTU-EC-TM-2-113/60 การศึกษานำร่องนี้เป็นการวิจัยกึ่งทดลองแบบหนึ่งกลุ่มที่มีการวัดผลก่อนและหลังการทดลอง ระยะเวลาในการดำเนินโครงการนี้ทั้งสิ้น 30 สัปดาห์ตั้งแต่วันที่ 24 ธันวาคม 2561 ถึง วันที่ 28 มิถุนายน 2562

สารสกัดเม็ดกระเจี๊ยบแดง

สารสกัดกระเจี๊ยบแดงที่ใช้ในการวิจัยถูกเตรียมโดยทำแห้งโดยวิธี spray dry สารดังกล่าวได้รับมาจากศูนย์ความเป็นเลิศด้านการแพทย์แผนไทยประยุกต์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ สกัดกระเจี๊ยบถูกผลิตเป็นยาเม็ดตามสูตรที่ได้ยื่นขอจดอนุสิทธิบัตรเลขที่ 8091 โดยผลิตยาในโรงงานที่ได้มาตรฐาน Good Manufacturing Practice (GMP) ยาเม็ดต้องได้รับการเคลือบด้วย Polyvinyl Alcohol (Kollicoat®) และบรรจุแผง aluminum เพื่อป้องกันความชื้น

การควบคุมคุณภาพเม็ดยาใช้เกณฑ์ตามเภสัชตำรับ ได้แก่ การควบคุมลักษณะทางกายภาพของยา การควบคุมน้ำหนักเฉลี่ยของเม็ดยา ความกร่อน ความแข็ง ความหนา การแตกกระจายตัว โดยปฏิบัติตามมาตรฐานเภสัชตำรับทั้งทางด้านกายภาพ เคมีของยาเม็ด และการปนเปื้อนของเชื้อ รวมถึงการทดสอบความคงตัวของยา (18) จากนั้นนำมาวิเคราะห์คุณภาพทางเคมีด้วยวิธีการ HPLC และหาปริมาณสารสำคัญได้แก่ total phenolic compound, quercetin, chlorogenic acid และ cyanidin-3-o-glucoside ที่เป็นตัวออกฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ การควบคุมฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระใช้ DPPH โดยมี EC_{50} น้อยกว่า 40 ไมโครกรัม / มิลลิลิตร

การกำหนดขนาดยา

การศึกษาคำนวณขนาดยาต่อวันจากสูตร (NOAEL x น้ำหนักตัว) / (HED x safety factor) โดย NOAEL (no observed adverse effect level) ของสารสกัดชั้นน้ำกระเจี๊ยบ คือ 500 มิลลิกรัม/กิโลกรัมต่อน้ำหนักตัว (9); น้ำหนักตัวกำหนดที่ 60 กิโลกรัมเพราะเป็นค่าเฉลี่ยน้ำหนักของผู้ใหญ่ตามที่ระบุใน ICH ปี 2009; HED หรือ human equivalent dose ใช้ conversion factor ของหนูแร็ทที่ 6.17; safety factor กำหนดไว้ที่ 10 เพราะเป็นค่ามาตรฐานที่ได้รับการยอมรับ การคำนวณจากสูตรได้ขนาดยาต่อวัน 486.22 มิลลิกรัม การศึกษาจึงกำหนดขนาดของสารสกัดเม็ดกระเจี๊ยบแดงอยู่ที่ 500 มิลลิกรัม/วัน

อาสาสมัคร

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ร่วมวิจัย ประกอบด้วย 1. ผู้ป่วยของโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติที่อายุ 40–70 ปีซึ่งได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์เฉพาะทางว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูงอยู่ในระดับ 1 โดยใช้เกณฑ์ของสมาคมโรคความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย (19) (SBP= 140-159 มิลลิเมตรปรอท และ DBP 90-99 มิลลิเมตรปรอท) 2. ไม่เคยรับประทานยาลดความดันโลหิตหรือรับประทานยาลดความดันโลหิตเพียง 1 ชนิด หากรับประทานยาอยู่ต้องหยุดรับประทานยาเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมโครงการ 3. ไม่มีอาการหรือโรคอื่นที่รุนแรงจากการซักประวัติ การตรวจร่างกาย และการตรวจการทำงานของตับและไตทางห้องปฏิบัติการ 4. ผลการตรวจ electrocardio gram (EKG) ต้องไม่พบลักษณะคลื่นหัวใจ QT interval ผิดปกติ หรือ ST segment เปลี่ยนแปลงผิดปกติ หรือ pathologic Q wave ผิดปกติ

เกณฑ์การคัดออกประกอบด้วย 1. ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูงชนิดทุติยภูมิ (secondary hypertension) 2. มีโรคประจำตัว ได้แก่ โรคเบาหวาน โรคไต หรือมีประวัติโรคของระบบหัวใจ โรคตับ (มีค่าเอนไซม์ตับ AST, ALT มากกว่า 2.5 เท่าของค่าสูงสุดในภาวะปกติ) โรคไต (มีค่า creatinine มากกว่า 1.5 mg/dL และ/หรือมีค่า eGFR ต่ำกว่า 30 ml/min/m^2) มีค่าโพแทสเซียมน้อยกว่า 3.4 mmol/L 3. มีภาวะตั้งครรภ์หรืออยู่ในระหว่างการให้นมบุตร และ 4. มีประวัติแพ้ยาสมุนไพร

การเลือกตัวอย่างใช้วิธีการแบบเจาะจง (purposive sampling) อาสาสมัครในการวิจัยนำร่องนี้มีจำนวน 20 ราย ผู้วิจัยให้ข้อมูลเพื่อการตัดสินใจแก่ผู้ป่วยและให้ลงนามในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการ อาสาสมัครที่รับประทานยาลดความดันอยู่ ได้รับการซักประวัติ ตรวจสัญญาณชีพ การตรวจร่างกายตามระบบ และวัดระดับความดันโลหิต และให้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญประเมินก่อนให้อาสาสมัครหยุดยาที่เคยรับประทานอยู่เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ หลังจากหยุดยาอาสาสมัครต้องมีระดับความความดันโลหิตอยู่ในเกณฑ์ที่กำหนด (SBP 140-159 มิลลิเมตรปรอทและ DBP 90-99 มิลลิเมตรปรอท) จึงจะสามารถเข้าร่วมโครงการต่อได้

การเก็บข้อมูล

ในวันคัดกรอง (สัปดาห์ที่ 0) อาสาสมัครได้รับการซักประวัติและตรวจร่างกายในประเด็นต่อไปนี้ เพศ อายุ อาชีพ ดัชนีมวลกาย สัญญาณชีพ อาการไม่พึงประสงค์ และอาการแสดง และได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเกี่ยวกับการทำงานของตับ (liver function test : LFT) การทำงานของไต (renal function test : RFT) ทั้งนี้ก่อนการตรวจร่างกายทางห้องปฏิบัติการ อาสาสมัครได้รับคำแนะนำการเตรียมตัวก่อนเจาะเลือด หลังจากนั้นอาสาสมัครจะได้รับการตรวจ EKG โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

อาสาสมัครได้รับสารสกัดเม็ดกระเจี๊ยบแดงขนาด 125 มิลลิกรัมให้รับประทานวันละ 2 ครั้ง ครั้งละ 2 เม็ด รับประทานก่อนอาหารเช้า- เย็น (500 มก./วัน) เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ (84 วัน) การศึกษาติดตามการรักษาทั้งหมดอีก 3 ครั้ง คือ ในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 (W4, W8 และ W12) (รูปที่ 1) โดยติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการซักประวัติตรวจร่างกาย ติดตามประสิทธิผลของยาเม็ดกระเจี๊ยบแดงในการลดระดับความดันโลหิตโดยการวัดระดับความดันโลหิตท่านอน การวัดระดับความดันโลหิตทำ 3 ครั้ง ทุก ๆ 4 สัปดาห์ เป็นระยะเวลาทั้งหมด 12 สัปดาห์ ผู้วิจัยติดตามความร่วมมือของอาสาสมัครในการรับประทานยาโดยตรวจนับเม็ดยาหลังสิ้นสุดการรักษา

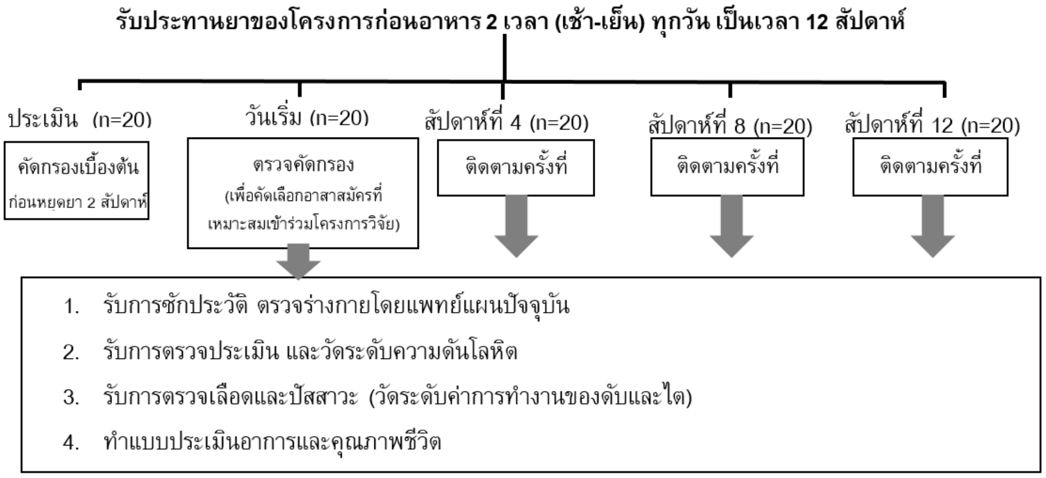
การวัดความดันโลหิต

เครื่องวัดความดันโลหิตที่ใช้เป็นแบบดิจิตอล Omron รุ่น HBP-1300 ที่ได้รับการสอบเทียบเครื่องมือโดยศูนย์เครื่องมือแพทย์ โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ์ สถานที่ใช้ตรวจวัดความดันโลหิตเงียบและเป็นส่วนตัว ไม่มีปัจจัยที่ทำให้ความดันโลหิตผันแปร เช่น มีอุณหภูมิห้องที่เหมาะสม (ประมาณ 21-27 °C) ไม่มีเสียง กลิ่น และแสงรบกวน อาสาสมัครต้องไม่ออกกำลังกายก่อนการวัดอย่างน้อย 30 นาที ไม่รับประทานชา กาแฟ อาหาร หรือสูบบุหรี่ก่อนการวัดอย่างน้อย 1 ชั่วโมง และไม่ปวดปัสสาวะหรืออุจจาระก่อนการวัด อาสาสมัครต้องนั่งพักอย่างน้อย 5 นาทีก่อนการวัด (5)

ในการวัดความดันโลหิต อาสาสมัครต้องไม่ใส่เสื้อแขนยาว แต่ถ้าใส่เสื้อแขนยาว ให้ถอดเสื้อออกหากทำได้ แต่หาก ถอดเสื้อไม่ได้ ให้พันผ้ารัดแขนทับแขนเสื้อแล้ววัดความดันโลหิต ขณะพันผ้ารัดแขนต้องพันอย่างสม่ำเสมอไม่ควรพันแน่นหรือหลวมเกินไป ปลายผ้าควรอยู่เหนือข้อศอก 2.5 เซนติเมตร ให้อาสาสมัครนอนพักอย่างน้อย 5 นาที แล้วจึงวัดความดันโลหิต โดยแขนที่ใช้ในการวัดความดันโลหิตต้องอยู่ในระดับหัวใจ อาสาสมัครไม่ควรพูดหรือขยับตัวขณะวัดความดันโลหิต ท่าที่ใช้ในการวัดระดับความดันโลหิต คือ ท่านอน เพื่อให้ตำแหน่งแขนให้อยู่ระดับเดียวกันกับระดับหัวใจ และลดความคลาดเคลื่อนที่อาจเกิดขึ้นจากความแตกต่างของความสูงของอาสาสมัคร การวัดใช้แขนที่มีระดับความดันโลหิตสูงสุดเป็น reference arm และวัดทั้งหมด 3 ครั้ง โดยนำผลที่ได้ทั้งหมดมาหาค่าเฉลี่ย จากนั้นภายใน 3 นาทีให้ลุกขึ้นยืนแล้ววัดใหม่ เพื่อประเมินภาวะความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่า

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนาสรุปข้อมูลพื้นฐานจากการซักประวัติทั่วไป การเปรียบเทียบค่าความดันโลหิตและผลทางห้องปฏิบัติการภายในกลุ่มที่ได้รับสารสกัดเม็ดกระเจี๊ยบแดงใช้ repeated measure ANOVA โดยกำหนดระดับความเชื่อมั่นทางสถิติที่ร้อยละ 95



รูปที่ 1. แผนผังแสดงการดำเนินงานวิจัยและการติดตามอาสาสมัคร

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไป

อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้งหมด 20 ราย เป็นเพศหญิงจำนวน 11 ราย เป็นเพศชายจำนวน 9 ราย มีอายุเฉลี่ย 56.6±7.4 ปี มีค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย 26.0±4.0 กิโลกรัม/เมตร^2 อาสาสมัครมีประวัติเคยเป็นโรคความดันโลหิตสูงจำนวน 16 ราย และเคยรับประทานยาลดความดันโลหิตจำนวน 14 ราย ยาที่อาสาสมัครได้รับก่อนเข้าร่วมโครงการคือ amlodipine ขนาด 10 มิลลิกรัม (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลสุขภาพเบื้องต้นของอาสาสมัคร

ข้อมูลอาสาสมัคร	n=20
เพศ (คน)	
ชาย	9
หญิง	11
อายุเฉลี่ย (ปี), ค่าเฉลี่ย (SD)	56.5 (7.4)
(ต่ำสุด-สูงสุด)	(43-70)
ดัชนีมวลกาย (กก./ม.^{2}), ค่าเฉลี่ย (SD)	25.9 (4.0)
(ต่ำสุด-สูงสุด)	(35.1-18.6)
ประวัติโรคความดันโลหิตสูง (คน)	
เคย	16
ไม่เคย	4
การทานยาลดความดันโลหิต (คน)	
เคย	14
ไม่เคย	6
ชนิดยาที่ได้รับก่อนเข้าร่วมโครงการ (คน)	
amlodipine 10 มก.	11
enalapril 5 มก.	1
losartan 50 มก.	1
ไม่ทราบชนิดยา	1
ไม่เคยได้รับยาลดความดันโลหิต	6

ผลต่อระดับความดันโลหิต

จากตารางที่ 2 ค่าเฉลี่ย SBP ของอาสาสมัครหลังจากได้รับสารสกัดเม็ดกระเจี๊ยบแดงในสัปดาห์ที่ 0 เท่ากับ 151.19±6.36 มิลลิเมตรปรอท และลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 เท่ากับ 141.4±10.3, 139.7±13.5 และ 140.9±11.2 มิลลิเมตรปรอท ตามลำดับ (*P*=0.003) ส่วนระดับ DBP และค่าเฉลี่ยของค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ย หลังได้รับสารสกัดกระเจี๊ยบแดงมีระดับลดลง แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (*P*=0.517 และ 0.059 ตามลำดับ)

หากให้ผู้ป่วยเปลี่ยนท่าจากท่านอนเป็นท่ายืน และวัดความดันโลหิตในท่ายืนภายใน 3-5 นาที และพบว่า SBP ลดลงมากกว่า 20 มิลลิเมตรปรอทหรือ DBP ลดลงมากกว่า 10 มิลลิเมตรปรอท แสดงว่า อาสาสมัครมีภาวะความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่า (orthostatic hypotension) (15) จากตารางที่ 2 จะเห็นว่า ความแตกต่างของ SBP และ DBP อยู่ในเกณฑ์ที่ไม่ก่อให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่า แต่เมื่อเก็บตรวจสอบข้อมูลเป็นรายบุคคลพบว่ามีอาสาสมัครเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่าหลัง

ตารางที่ 2. ประสิทธิผลของสารสกัดเม็ดกระเจี๊ยบแดงต่อระดับความดันโลหิตที่วัดในท่านอน (n=20)

	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12	*P*[1]
ค่าความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว	151.2±6.4	141.4±10.3* ↓	139.7±13.5* ↓	140.9±11.2* ↓	0.003
ค่าความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว	86.5±6.8	83.4±9.4 ↓	83.1±9.2 ↓	83.6±7.0 ↓	0.517
ค่าความดันโลหิตแดงเฉลี่ย	108.1±5.0	102.1±8.8 ↓	102.0±9.7 ↓	102.7±7.1 ↓	0.059
ผลต่อภาวะความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่า					
ความแตกต่างความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว (ท่ายืน-ท่านอน)	2.9±11.2	1.1±11.1 ↓	8.1±13.6 ↑	8.7±12.4 ↑	0.130
ความแตกต่างความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว (ท่ายืน-ท่านอน)	-3.5±7.5	-4.3±7.3 ↓	-4.8±8.2 ↓	-0.5±7.7 ↑	0.285

1: repeated measure ANOVA * คือ แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนเข้าร่วมโครงการ (*P*<0.05)
↓ คือ ลดลงเมื่อเทียบกับก่อนเข้าร่วมโครงการ ↑ คือ เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับก่อนเข้าร่วมโครงการ

ตารางที่ 3. ความปลอดภัยของสารสกัดกระเจี๊ยบแดงต่อค่าการทำงานของตับและค่าการทำงานของไตของอาสาสมัคร

ค่าที่ตรวจ	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 8	สัปดาห์ที่ 12	*P*[1]
AST (ยูนิต/ลิตร)	26.0±14.0	27.7±14.5	24.5±8.6	24.0±7.4	0.753
ALT (ยูนิต/ลิตร)	46.2±36.6	40.8±28.4	38.2±20.0	38.7±19.8	0.777
ALP (ยูนิต/ลิตร)	70.8±16.5	67.6±12.8	69.1±12.7	68.7±13.8	0.907
BUN (มก./ดล.)	13.6±1.8	14.1±1.7	14.1±3.3	12.9±2.8	0.052
Creatinine (มก./ดล.)	0.8±0.2	0.8±0.2	0.8±0.2	0.8±0.2	0.890
eGFR (มล./นาที/1.73 ม.^{2})	94.8±21.3	91.8±20.4	92.3±21.2	92.1±24.6	0.970

1: repeated measure ANOVA

จากได้รับสารสกัดกระเจี๊ยบแดง จำนวน 3 ราย แต่ไม่พบอาการข้างเคียงอื่น ๆ ร่วมด้วย

ความปลอดภัยของสารสกัด

ตารางที่ 3 แสดงผลการเปรียบเทียบค่าการทำงานของตับ ซึ่งประกอบด้วย aspatate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) และ alkaline phosphatase (ALP) และค่าการทำงานของไตซึ่งประกอบไปด้วย blood urea nitrogen (BUN), creatinin และ estimated glomerular filtration rate (eGFR)ของอาสาสมัครที่ติดตามทุก 4 สัปดาห์เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ จะเห็นได้ ค่าการทำงานของตับและไตของอาสาสมัครกลุ่มที่ได้รับสารสกัดเม็ดกระเจี๊ยบแดง อยู่ในเกณฑ์ปกติ เมื่อเปรียบเทียบกันก่อนและหลังเข้าร่วมโครงการพบว่าไม่แตกต่างกัน (*P*>0.05)

อาการไม่พึงประสงค์

ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ของอาสาสมัครที่ได้รับสารสกัดกระเจี๊ยบแดงตลอดระยะเวลา 12 สัปดาห์ เป็นการรายงานข้อมูลแบบtargeted spontaneous reporting อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุดคือ อาการเวียนศีรษะ จำนวน 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 35 แต่อาสาสมัครส่วนใหญ่มีอาการนี้ก่อนเข้าร่วมโครงการ สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบรองลงมา คือ ปากแห้งคอแห้ง จำนวน 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 25 มีอาสาสมัครที่มีอาการปัสสาวะบ่อยเพียง 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 15 นอกจากนี้ยังมีอาการอื่น คือ อาการปวดศีรษะ มีจำนวน 2 ราย รายงานเรื่องอาการไม่พึงประสงค์ของกระเจี๊ยบแดงยังคงมีไม่มากนัก แต่มี 1 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบสอดคล้องกับที่รายงานไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ คือ อาการปัสสาวะบ่อย

สรุปและการอภิปรายผล

จากผลการศึกษาจะเห็นได้ว่า หลังรับประทานสารสกัดเม็ดกระเจี๊ยบแดง SBP ลดลงจาก 151.2 ± 6.4 มิลลิเมตรปรอทในสัปดาห์ที่ 0 เป็น 141.4±10.3 มิลลิเมตรปรอทในสัปดาห์ที่ 4 และคงที่จนถึงในสัปดาห์ที่ 12 ซึ่งอยู่ที่ 140.9±11.2 มิลลิเมตรปรอท สารสกัดเม็ดกระเจี๊ยบแดงสามารถลด SBP ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาในหนูที่มีภาวะความดันโลหิตสูงเป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ที่พบว่า สารสกัดกระเจี๊ยบแดงชั้นน้ำสามารถลด SBP อยู่ที่ 139.6±1.6 มิลลิเมตรปรอท เมื่อเทียบกับหนูที่ไม่ได้รับการรักษาที่มี SBP 174±2.4 มิลลิเมตรปรอท (9) การศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นทั้งโรคเบาหวานและโรคความดันโลหิตสูงระดับอ่อนถึงปานกลางที่ได้รับประทานชากระเจี๊ยบแดงขนาด 2 กรัมวันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 1 เดือน พบว่าระดับความดันโลหิตและระดับน้ำตาลในเลือดสามารถลดลงได้ (16) การศึกษาในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงระดับอ่อนถึงปานกลางจำนวน 75 คนเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าสารสกัดชั้นน้ำกระเจี๊ยบแดงขนาด 10 กรัม มีฤทธิ์ลดความดันโลหิตโดยที่ SBP ลดลงถึง 14.2±11.2 มิลลิเมตรปรอท และ DBP ลดลงถึง 11.2±6.9 มิลลิเมตรปรอท นอกจากนี้ยังพบว่ามีการขับโซเดียมออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น และไม่ส่งผลต่อระดับอิเล็กทรอไลต์ในปัสสาวะทั้งในระยะสั้นและระยะยาว (13)

ถึงแม้ว่า SBP ของอาสาสมัครจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ยังไม่สามารถลดระดับความดันโลหิตของอาสาสมัครจากระดับที่ 1 ให้อยู่ในเกณฑ์สูงกว่าปกติ (high normal) หรือ ปกติ (normal) ได้ แนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติทั่วไป ปี พ.ศ.2558 ได้กล่าวถึงแนวทางการรักษาว่า ไม่ใช่เพียงแค่ลดระดับความดันโลหิตเพียงเท่านั้น แต่ต้องลดปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิต

จากโรคหลอดเลือดหัวใจร่วมด้วย (5) ถึงแม้ว่า DBP ลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ DBP ในสัปดาห์ที่ 0 เท่ากับ 86.5±6.8 มิลลิเมตรปรอทซึ่งอยู่ในเกณฑ์ระดับความดันโลหิตสูงกว่าปกติ เมื่อติดตามผลในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 จะเห็นได้ว่า DBP ลดลงเพียงเล็กน้อย เท่ากับ 83.2±8.5, 83.1±9.0 และ 81.7±7.2 มิลลิเมตรปรอท ตามลำดับ แสดงว่า สารสกัดกระเจี๊ยบแดงสามารถลดระดับความดันโลหิตจากที่อยู่ในเกณฑ์ระดับความดันโลหิตสูงกว่าปกติมาอยู่ในเกณฑ์ปกติได้ จากการทบทวนวรรณกรรมของ Hopkins และคณะ พบว่า สารสกัดกระเจี๊ยบแดงสามารถลด SBP และ DBP ในทุกกลุ่มการรักษา แต่ยกเว้นเพียงหนึ่งการศึกษาที่สารสกัดกระเจี๊ยบแดงไม่สามารถลดระดับ DBP ในอาสาสมัครที่มีความดันโลหิตสูงขั้นต้น (pre-hypertension) (20) ข้อมูลการศึกษาผลของการให้ยาลดความดันโลหิตแสดงให้เห็นว่า การลด SBP ลง 10 มม.ปรอท หรือการลด DBP ลง 5 มิลลิเมตรปรอท สามารถลดโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดลงมาได้ร้อยละ 20 ลดอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุได้ร้อยละ 15 ลดอัตราการเกิด stroke ร้อยละ 35 ลดอัตราการเกิดโรคของหลอดเลือดหัวใจร้อยละ 20 และ ลดอัตราการเกิดหัวใจล้มเหลวร้อยละ 40 การลดความดันโลหิตยังสามารถส่งผลในการป้องกันการเสื่อมการทำงานของไต ซึ่งจะเห็นผลได้ชัดเจนในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่เป็นโรคเบาหวานหรือโรคไตเรื้อรัง (5)

เมื่อศึกษาถึงความสามารถในการลดระดับความดันโลหิตของกระเจี๊ยบแดง พบว่า สารสกัดกระเจี๊ยบแดงชั้นน้ำพบว่ามีสารบริสุทธิ์ delphinidin-3-o-sambubuoside และ cyanidin-3-o-sambubioside ซึ่งเป็นสารในกลุ่มแอนโทไซยานินมีฤทธิ์ในการยั้งยั้ง angiotensin-converting enzymes (21) นอกจากนี้ในกลีบเลี้ยงของกระเจี๊ยบแดงยังมีสารสำคัญ คือ chlorogenic acids ซึ่งเป็นสารประกอบฟีนอลิกที่มีฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระ จากการศึกษาเบื้องต้นพบว่า chlorogenic acids สามารถลดสารชีวโมเลกุล reactive oxygen species ที่ถูกสร้างจากภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชั่น (oxidative stress) ส่งผลต่อการทำงานของเซลล์บุผนังหลอดเลือด และการดูดซึมของ nitric oxide ของหลอดเลือดแดง ทำให้ความดันโลหิตลดลง (22) นอกจากนี้พบว่า สารสกัดชั้นน้ำกระเจี๊ยบที่ขนาด 500 มิลลิกรัม/กิโลกรัม สามารถลดระดับความดันโลหิตและเพิ่มความยืดหยุ่นของหลอดเลือดในหนูที่ถูกกระตุ้นด้วย high-fructose diet (9) และยังซ่อมแซมผนังหลอดเลือดและลดระดับความดันโลหิตในหนูที่เป็นเบาหวานได้ (10) การทบทวนวรรณกรรมของ Da-Costa-Rocha et al. (23) พบว่า กระเจี๊ยบแดงมีหลากหลายกระบวนการที่ส่งผลต่อการลดระดับความดันโลหิตทั้งฤทธิ์ในการยั้งยั้ง angiotensin-converting enzymes ฤทธิ์ในการขับปัสสาวะ อีกทั้งยังช่วยลดระยะทางการแพร่ระหว่างหลอดเลือดและกล้ามเนื้อ ทำให้กระบวนการแลกเปลี่ยนระหว่างเลือดและกล้ามเนื้อดีขึ้นเปรียบเสมือนกับการสร้างหลอดเลือดใหม่ และยังส่งผลโดยตรงต่อการขยายตัวของหลอดเลือดแดง นอกจากนี้ การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า กระเจี๊ยบแดงมีฤทธิ์ในการต้านการแข็งตัวของเลือด แต่ไม่ส่งผลกระทบต่อกระบวนการละลายลิ่มเลือด (23)

จากการศึกษาของ Juraschek et al. (24) ได้กล่าวถึง ภาวะความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่าที่ประเมินจากการวัดระดับความดันโลหิตหลังจากเปลี่ยนจากท่านอนเป็นท่ายืนที่เวลาไม่เกิน 2 นาที 45 วินาที และมีระดับ SBP ลดลงมากกว่า 20 มิลลิเมตรปรอทหรือระดับ DBP ลดลงมากกว่า 10 มิลลิเมตรปรอท (24) ถึงแม้ว่า ความแตกต่างของความดันโลหิตในท่านอนกับท่ายืนของอาสาสมัครนั้นอยู่ในเกณฑ์ที่ไม่ก่อให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่า แต่ก็มีอาสาสมัครจำนวน 3 รายเกิดภาวะดังกล่าว ซึ่ง 1 ใน 3 รายนั้นเคยมีประวัติเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่าก่อนเข้าร่วมโครงการ ส่วนอีก 2 รายมีอาการบางครั้งของการติดตามอาการ การเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่าเกิดขึ้นได้หลายสาเหตุ และปัจจุบันยังไม่พบรายงานเกี่ยวกับภาวะนี้หลังรับประทานกระเจี๊ยบแดง และเนื่องจากกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษามีขนาดเล็กจึงไม่สามารถสรุปได้ว่า ภาวะความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่าเกิดจากการรับประทานสารสกัดเม็ดกระเจี๊ยบแดง แต่อาจใช้เป็นข้อมูลในการวิจัยต่อไป

การประเมินความปลอดภัยในการใช้ยาของอาสาสมัครจากการติดตามค่าการทำงานของตับและไตในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8 และ 12 พบว่า การทำงานของตับและไตของอาสาสมัครที่ได้รับสารสกัดเม็ดกระเจี๊ยบแดง อยู่ในเกณฑ์ปกติ เมื่อเทียบก่อนและหลังเข้าร่วมโครงการพบว่าไม่แตกต่างกัน สอดคล้องกับการศึกษาความเป็นพิษทั้งชนิดเฉียบพลันและชนิดเรื้อรังที่ไม่พบความเป็นพิษต่อตับและไตในหนูทดลอง (11,25)

จากผลการศึกษาสามารถสรุปได้ว่า สารสกัดเม็ดกระเจี๊ยบแดง ขนาด 500 มก./วัน มีประสิทธิผลในการลด

ระดับความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวได้ และไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรงของอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการ ผลการศึกษาครั้งนี้อาจเป็นแนวทางสำหรับผู้ที่สนใจที่จะวิจัยทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับโรคความดันโลหิตสูง หรืออาจนำไปใช้ต่อยอดศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลการลดระดับความดันโลหิตของสารสกัดเม็ดกระเจี๊ยบแดงกับยาแผนปัจจุบันในงานวิจัยทางคลินิกระยะที่ 2 และ 3 เพื่อเป็นแนวทางในการสนับสนุนการใช้ยาจากสมุนไพรสารสกัดกระเจี๊ยบแดงก่อนการใช้ยาแผนปัจจุบัน

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนงานวิจัยจากทุนงบประมาณแผ่นดินปี พ.ศ. 2560 มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ขอขอบพระคุณศูนย์ความเป็นเลิศทางการวิจัย สถานการแพทย์แผนไทยประยุกต์ คณะแพทยศาสตร์ ที่ให้ความอนุเคราะห์การผลิตและควบคุมคุณภาพสารสกัดเม็ดกระเจี๊ยบแดง ขอพระขอบคุณ โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ ที่เอื้อเฟื้อสถานที่ในการเก็บข้อมูลและดำเนินงานวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Non-communicable diseases [online]. 2018 [cited Jan 29, 2019]. Available from: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-disease
2. World Health Organization. World hypertension day 2019 [online]. 2019 [cited Dec 8, 2019]. Available from: www.who.int/cardiovascular_diseases/world-hypertension-day-2019.
3. World Health Organization. Global brief on hyper tension: silent killer, global public health crisis [on line]. 2013 [cited Jan 8, 2017]. Available from: ish-world.com/data/uploads/global_brief_hypertension.pdf
4. Phanmung N, Yoolaudlob A, Lutti S. Campaign issues for world hypertension day 2019 [online]. 2019 [cited Mar 8, 2020). Available from: www.thaincd.com/document/hot%20news/ประเด็นสารวันความดันโลหิตสูง_62.pdf
5. Thai Hypertension Society. 2019 Thai guideline on the treatment of hypertension. Chiangmai: Trick-Think-Printing; 2019.
6. Berto P, Lopatriello S. Long-term social costs of hyper tension. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2003; 3: 33-40
7. Hypertension Association of Thailand. Guidelines for the treatment of hypertension in general practice. Bangkok: Hua-nam Printing; 2018.
8. Department of Thai Traditional and Alternative Medicine. National list of essential medicine: herbal medicine list 2013. Bangkok: The War Veterans Organization of Thailand Printing; 2013
9. Odigie IP, Ettarh RR, Adigun SA. Chronic administration of aqueous extract of *Hibiscus sabdariffa* attenuates hypertension and reverses cardiac hypertrophy in 2K-1C hypertensive rats. J Ethnopharmacol, 2003; 6:181–5.
10. Berkban T, Prachaney P, Umka J, Sawatpanich T, Pakdeechote P, Pannangpetch P, Bunbupha S. Hibiscus sabdariffa extract ameliorates insulin resistance and increases aortic compliance in high-fructose-fed rat model. In: Graduate School Khon Kaen University. Proceedings of the Graduate Research Conference 2012; Feb 17; Khon Kaen, Thailand: Graduate School Khon Kaen University, 2012; 567–75.
11. Mantruad A, Pannangpetch P, Kongyingyoes B, Kukongviriyapan U. Roselle extract and gallic acid improve vascular reactivity of diabetic rats. Srinagarind Medical Journal 2010; 25: 257–61.
12. Sireeratawong S, Itharat A, Khonsung P., Lertprasertsuke N, Jaijoy K. Toxicity studies of the water extract from the calyces of *Hibiscus sabdariffa* L. in rats. Afr J Tradit Complement Altern Med 2013; 10: 122–27.
13. 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. Phytomedi cine 2004; 11: 375-82.

14. Herrera-Arellano A, Miranda-Sanchez J, Vila-Castro P, Herrera-Alvarez S, Jime0nez- errer JE, Zamilpa A. 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: 6–12.

15. Nwachukwu DC, Aneke E, Nwachukwu NZ, Obika LFO, Nwagha UI, Eze AA. Effect of *Hibiscus sabdariffa* on blood pressure and electrolyte profile of mild to moderate hypertensive Nigerians: A comparative study with hydrochlorothiazide. Niger J Clin Pract 2015; 18: 762-70.

16. 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 Human Hypertension, 2009; 23: 48–54.

17. Intarit P, Pava KK, Itharat A, Chinsoi P. Comparative study on the efficacy and side effects of *Hibiscus sabdariffa* linn. extract versus simvastatin in reducing blood lipids levels on hyperlipidemias patient (clinical trial phase II). Thammasat Medicine Journal. 2012; 12: 506-17.

18. Payakaprom P. Quality control of herbal products. GPO R&D Newsletter. 2015; 22: 2-7.

19. Thai Hypertension Society. Hypertension [online]. date unknown [cited Jan 8, 2017]. Available from: www.thaihypertension.org/information.html

20. Hopkins AL, Lamm MG, Funk J, Ritenbaugh C. Hibiscus sabdariffa L. in the treatment of hypertension and hyperlipidemia: a comprehensive review of animal and human studies. Fitoterapia 2013; 85: 84–94.

21. Ojeda D, Jiménez-Ferrer E, Zamilpa A, Herrera-Arellano A, Tortoriello J, Alvarez L. Inhibition of angiotensin convertin enzyme (ACE) activity by the anthocyanins delphinidin- and cyanidin- 3- O-sambubiosides from Hibiscus sabdariffa. J Ethno pharmacol 2010; 127:7–10.

22. Zhao Y, Wang J, Ballevre O, Luo H, Zhang W. Antihypertensive effects and mechanisms of chloro genic acids. Hypertens Res. 2012; 35: 370–4.

23. Da-Costa-Rocha I, Bonnlaender B, Sievers H, Pischel I, Heinrich M. Hibiscus sabdariffa L. - a phytochemical and pharmacological review. Food Chem 2014; 165: 424-43.

24. Juraschek SP, Appel LJ, Miller III ER, Mukamal KJ, Lipsitz LA. Hypertension treatment effects on orthostatic hypotension and its relationship with cardiovascular disease results from the AASK Trial. Hypertension 2018; 72: 986-93.

25. Akindahunsi AA, Olaleye MT. Toxicological investigation of aqueous-methanolic extract of the calyces of *Hibiscus sabdariffa* L. J Ethnopharmacol. 2003; 89: 161-4.