

## ประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา enalapril ขนาดสูงเปรียบเทียบกับ การใช้ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มี โรคความดันโลหิตสูงและมีภาวะอัลบูมินูเรีย: การทดลองสุ่มแบบเปิดที่มีกลุ่มควบคุม

อริชา ฉันทวุฒินันท์, สุระรอง ชินวงศ์

ภาควิชาบริบาลเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

### บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ enalapril ขนาดสูง เปรียบเทียบกับการใช้ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ยังไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเป้าหมายและมีภาวะอัลบูมินูเรีย **วิธีการ:** การศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมแบบเปิดครั้งนี้ทำที่โรงพยาบาลป่าซาง จังหวัดลำพูน แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มควบคุมได้รับ enalapril ขนาดสูง (30 - 40 mg/วัน) และกลุ่มทดลองได้รับ enalapril ขนาดต่ำ (5 - 20 mg ต่อวัน) ร่วมกับ manidipine (10 - 20 mg/วัน) เก็บข้อมูล 24 สัปดาห์ ติดตามผลการรักษา 3 ครั้ง (วันที่ 0, สัปดาห์ที่ 12 ± 2, และสัปดาห์ที่ 24 ± 2) วิเคราะห์ผลแบบ modified intention to treat ในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ใช้ในการศึกษาอย่างน้อย 1 ครั้ง ทดสอบความแตกต่างของตัวแปรระหว่างกลุ่มด้วยสถิติ t-test หรือ Fisher's exact test และเปรียบเทียบผลการรักษาโดยใช้ Generalized Estimating Equation (GEE) **ผลการวิจัย:** enalapril ขนาดสูง และ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine ลดระดับความดันโลหิตของผู้ป่วยที่มีภาวะอัลบูมินูเรียได้ดีไม่แตกต่างกัน การใช้ enalapril ขนาดสูงมีประสิทธิภาพในการลดระดับ UACR (urine albumin to creatinine ratio) ในผู้ป่วยที่มีภาวะแมคโครอัลบูมินูเรียมากกว่าการใช้ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ประสิทธิภาพของการรักษาทั้งสองรูปแบบในผู้ป่วยที่มีภาวะไมโครอัลบูมินูเรียไม่แตกต่างกัน ในด้านความปลอดภัยผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดสูงเกิดอาการไอสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับอาการข้างเคียงอื่น ๆ พบอุบัติการณ์ไม่แตกต่างกัน **สรุป:** ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ยังไม่สามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้และมีภาวะแมคโครอัลบูมินูเรียแนะนำให้รักษาด้วยยา enalapril ขนาดสูง ผู้ป่วยที่มีภาวะไมโครอัลบูมินูเรียสามารถให้การรักษาได้ทั้งการใช้ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine และการใช้ enalapril ขนาดสูง

**คำสำคัญ:** อินาลาพริล แมนิติพีน อัลบูมินในปัสสาวะ โรคไตจากเบาหวาน ความดันโลหิตสูง

รับต้นฉบับ: 10 เม.ย. 2567, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 23 พ.ค. 2567, รับลงตีพิมพ์: 29 พ.ค. 2567

ผู้ประสานงานบทความ: สุระรอง ชินวงศ์ ภาควิชาบริบาลเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่ 50200

E-mail: surarong.chinwong@cmu.ac.th

## Effectiveness and Safety of High Dose Enalapril Versus Combined Low Dose Enalapril and Manidipine among Patients with Type 2 Diabetic, Hypertension and Albuminuria: An Open-Label Randomized Controlled Trial

Athichar Chanwuthinun, Surarong Chinwong

Department of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University

### Abstract

**Objective:** To study the efficacy and safety of high-dose enalapril compared to low-dose enalapril combined with manidipine in type 2 diabetic patients with uncontrolled hypertension and albuminuria. **Methods:** An open label randomized controlled trial was conducted at Pa Sang Hospital, Lamphun Province. Patients were divided into two groups. The control group received high-dose enalapril (30-40 mg/day). The experimental group received low-dose enalapril (5-20 mg/day) combined with manidipine (10-20 mg/day). Data were collected over 24 weeks, with three assessments of treatment outcomes at day 0, week 12 ± 2, and week 24 ± 2. A modified intention-to-treat analysis was performed on patients who received at least one dose of the study medication. Differences in variables between groups were tested using t-tests or Fisher's exact test. Treatment outcomes were compared using Generalized Estimating Equation (GEE). **Results:** Both high-dose enalapril and low-dose enalapril combined with manidipine effectively reduced blood pressure levels in patients with albuminuria with no significant differences between them. High-dose enalapril demonstrated a better and significant efficacy in reducing UACR (urine albumin to creatinine ratio) levels in patients with macroalbuminuria compared to low-dose enalapril combined with manidipine. However, the overall treatment efficacy did not differ significantly between the two regimens in patients with microalbuminuria. In terms of safety, patients in the high-dose enalapril group experienced a statistically significant higher incidence of cough compared to the low-dose enalapril combined with manidipine group. No significant differences were observed in other side effects. **Conclusion:** In type 2 diabetic patients with uncontrolled hypertension and microalbuminuria, high-dose enalapril is recommended. For patients with microalbuminuria, both low-dose enalapril combined with manidipine and high-dose enalapril are viable treatment options.

**Keywords:** enalapril, manidipine, albuminuria, diabetic nephropathy, hypertension

## บทนำ

ภาวะอัลบูมินในปัสสาวะ (albuminuria) เป็นตัวแปรสำคัญในการพยากรณ์การเสื่อมของไตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคความดันโลหิตสูง รวมถึงโอกาสในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (1) โดยหากตรวจพบปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะในช่วง 30 - 300 mg ต่อวัน จะจัดว่ามีภาวะไมโครอัลบูมินูเรีย (microalbuminuria) และหากปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะมากกว่า 300 mg ต่อวัน จะจัดว่ามีภาวะแมโครอัลบูมินูเรีย (macroalbuminuria) ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยจากโรคเบาหวาน และนำไปสู่การเกิดโรคไตจากเบาหวาน และการเกิดโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end stage renal disease; ESRD) ในที่สุด (2, 3)

ปัจจุบันมีหลักฐานทางวิชาการจำนวนมากที่สนับสนุนประโยชน์ของการลดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะเพื่อชะลอการเสื่อมของไตและลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้นการตรวจวัดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะจึงควรดำเนินการในผู้ป่วยทุกราย (1) โดยวิธีที่มีความสะดวก แม่นยำ และนิยมใช้คือ การวัดระดับอัตราส่วนระหว่างอัลบูมินต่อครีเอตินินในปัสสาวะ (urine albumin to creatinine ratio: UACR) นอกจากนี้ ยังมีคำแนะนำให้ประเมินระดับ UACR และอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate: eGFR) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคความดันโลหิตสูงเพื่อติดตามการดำเนินไปของโรคและการตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งระดับ UACR ที่เพิ่มขึ้นและ eGFR ที่ลดลงมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease: CKD) ที่เพิ่มขึ้น (4, 5)

แนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติทั่วไป พ.ศ. 2562 (4) แนะนำว่าการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคเบาหวานและโรคไตเรื้อรังที่มีอัลบูมินในปัสสาวะ ควรใช้ยาในกลุ่มที่มีประสิทธิภาพในการควบคุมระดับความดันโลหิตให้อยู่ในเป้าหมายและมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในการชะลอการเสื่อมของไต โดยแนะนำให้เลือกใช้ยาลดความดันโลหิตกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEIs) หรือ angiotensin II receptor blocker (ARBs) เป็นยาในกลุ่มแรก อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนใหญ่จำเป็นต้องใช้ยาลดความดันโลหิตมากกว่าหนึ่งชนิดเพื่อควบคุมความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมาย คำแนะนำตามแนวทางเวชปฏิบัติของไทยจึงแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม ACEIs

หรือ ARBs ร่วมกับยาลดความดันโลหิตชนิดอื่น ๆ (4, 6) ปัจจุบันมีข้อมูลสนับสนุนการใช้ยาในกลุ่ม calcium channel blocker (CCBs) รุ่นใหม่ เช่น manidipine ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นความดันโลหิตสูงและมีภาวะเมตาบอลิกซินโดรม เนื่องจากส่งผลดีต่อภาวะดื้ออินซูลิน ชะลอการเสื่อมของไต (7) และพบว่าการให้ manidipine ร่วมกับ enalapril ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคความดันโลหิตสูงและมีภาวะเมตาบอลิกซินโดรมร่วมด้วย จะช่วยเสริมฤทธิ์ในการลดระดับความดันโลหิต ลดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะ และชะลอการลดลงของระดับ eGFR ซึ่งมีผลช่วยชะลอการเสื่อมของไต เพิ่มความไวของอินซูลิน และช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (1, 5, 8)

การพิจารณาใช้ยาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคความดันโลหิตสูงที่ยังไม่สามารถควบคุมระดับความดันโลหิตให้อยู่ในช่วงเป้าหมายได้และมีภาวะอัลบูมินูเรียร่วมด้วยนั้นสามารถทำได้หลายแนวทาง (4, 5) ทั้งการปรับเพิ่มขนาดยาลดความดันโลหิตตัวแรกที่ได้รับ (ยาในกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs) ให้ถึงขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ก่อนพิจารณาเพิ่มยาอีกตัว (9) หรือการให้ยาลดความดันโลหิตมากกว่าหนึ่งตัว เช่น ACEIs ร่วมกับ CCBs เพื่อเสริมฤทธิ์ในการลดระดับความดันโลหิต (10) อย่างไรก็ตามการจะพิจารณาเลือกใช้แนวทางการรักษารูปแบบใดในปัจจุบันนั้นยังขาดข้อมูลสนับสนุนทั้งในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่เพียงพอ รวมถึงข้อมูลขนาดยาที่เหมาะสมของยาทั้ง enalapril และ manidipine ที่มีทั้งประสิทธิภาพและความปลอดภัยครอบคลุมผู้ป่วยกลุ่มผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคความดันโลหิตสูงร่วมด้วย แม้ว่าในปัจจุบันจะมีความก้าวหน้าของยาโรคเบาหวานที่พัฒนาอย่างรวดเร็วและมียาที่สามารถใช้ได้หลายชนิด เช่น ยาบางตัวในกลุ่ม SGLT-2i ทั้งนี้เพื่อให้สอดคล้องกับบริบทของประเทศไทยที่การเบิกจ่ายยาในสิทธิการรักษาที่ครอบคลุมประชากรส่วนใหญ่จำเป็นต้องพิจารณาใช้ยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ enalapril ขนาดสูงเปรียบเทียบกับการใช้ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคความดันโลหิตสูงและมีภาวะอัลบูมินูเรีย เพื่อให้ได้ข้อมูลเชิงประจักษ์ที่สามารถใช้เป็นแนวทางสำหรับการวางแผนดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้

## วิธีการวิจัย

รูปแบบงานวิจัยเป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมแบบเปิด (open-labelled randomized active controlled trial) การศึกษานี้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดลำพูน หมายเลขโครงการ Ethic LPN 008/2565

### ประชากรและตัวอย่าง

ประชากรคือ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโดยแพทย์ว่าเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคความดันโลหิตสูงและมีภาวะอัลบูมินูเรียที่ได้รับ enalapril ขนาดต่ำ (5 - 20 mg ต่อวัน) และเข้ารับบริการที่โรงพยาบาลป่าซาง จังหวัดลำพูน ในคลินิกผู้ป่วยนอก เกณฑ์การคัดเข้า ได้แก่ ผู้ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี มีโรคประจำตัวคือโรคความดันโลหิตสูงและโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีระดับอัลบูมินต่อครีเอตินินในปัสสาวะ  $\geq 30$  มิลลิกรัมต่อกรัมขึ้นไป มีระดับความดันโลหิตมากกว่า 130/80 mm/Hg จำนวนสองครั้งติดต่อกัน มี eGFR มากกว่า 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> และกำลังได้รับการรักษาด้วย enalapril ขนาดต่ำ (5 - 20 mg ต่อวัน) ด้วยขนาดคงที่เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน

เกณฑ์การคัดออก ได้แก่ ผู้ที่มีประวัติการแพ้หรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่ม ACEIs หรือ CCBs มีระดับความดันโลหิตมากกว่า 160/100 mm/Hg มีภาวะหัวใจล้มเหลว มีภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ผู้ป่วยโรคตับ ผู้ที่มีภาวะติดเชื้อมากกว่า 100,000 copies/mL ผู้ที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน ผู้ที่มีระดับโพแทสเซียมในเลือดมากกว่า 5 mEq/L หญิงตั้งครรภ์ หญิงให้นมบุตร หรือหญิงที่วางแผนจะตั้งครรภ์ในช่วง 6 เดือนหลังจากนี้ และผู้ที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม CCBs

ขนาดตัวอย่างคำนวณจากสูตรสำหรับการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างประชากรสองกลุ่มที่เป็นอิสระต่อกันโดยอ้างอิงพารามิเตอร์จากการศึกษาของ Singh และคณะ (11) ร้อยละของระดับอัลบูมินูเรียที่ลดลงใน 1 ปีเมื่อเทียบกับระดับเริ่มต้นในผู้ป่วยที่ได้รับ enalapril (n = 36) และผู้ที่ได้รับ enalapril ร่วมกับ cilnidipine (n = 35) เท่ากับร้อยละ 54.88±21.40 และ 25.68±13.84 ตามลำดับ การศึกษานี้ติดตามการรักษาเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ และกำหนดให้ร้อยละของระดับอัลบูมินูเรียที่ลดลงใน 24 สัปดาห์เมื่อเทียบกับระดับเริ่มต้นซึ่งถือว่ามีความสำคัญทางคลินิก คือ ร้อยละ 13 การคำนวณกำหนดความเชื่อมั่นที่

ร้อยละ 95 และค่าความคลาดเคลื่อนประเภทที่ 2 เท่ากับ 0.2 ผลการคำนวณได้ขนาดตัวอย่างทั้งหมด 72 คน เมื่อเพิ่มจำนวนตัวอย่างร้อยละ 10 สำหรับกรณีที่อาจเกิดการสูญหายของข้อมูล ทำให้ได้ตัวอย่างทั้งหมด 80 คน

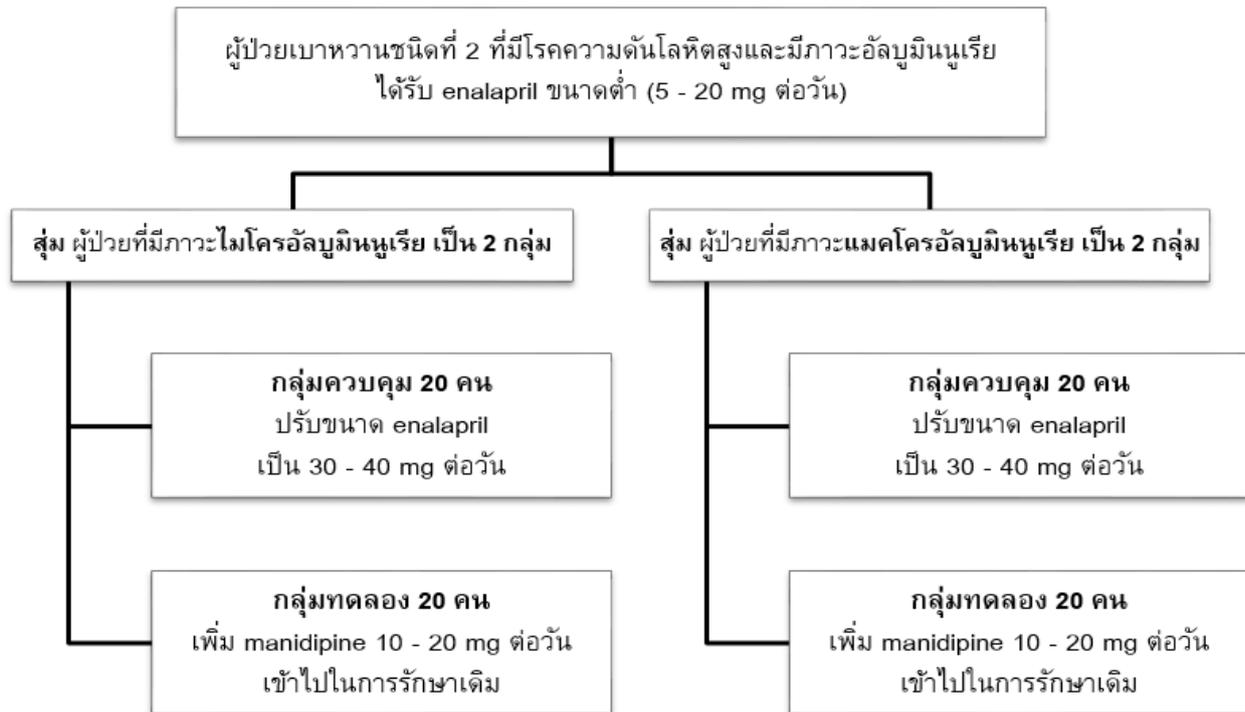
การศึกษาแยกตัวอย่างเป็นกลุ่มควบคุม (ได้รับ enalapril ขนาดสูง 30 - 40 mg ต่อวัน) 40 คน และกลุ่มทดลอง (ได้รับ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine 10 - 20 mg ต่อวัน) 40 คน โดยในแต่ละกลุ่มแบ่งเป็นผู้ที่มีภาวะไมโครอัลบูมินูเรียและภาวะแมโครอัลบูมินูเรีย อย่างละ 20 คน การสุ่มแยกกลุ่มผู้ป่วยใช้โปรแกรม www.random.org โดยวางแผนการสุ่มเป็นบล็อกขนาดสี่ (block of 4) (รูปที่ 1)

### การติดตามผู้ป่วย

การศึกษาติดตามตัวอย่างเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ โดยเก็บข้อมูลผลลัพธ์ทางคลินิกทั้งหมด 3 ครั้ง ได้แก่ เมื่อเริ่มการวิจัย สัปดาห์ที่ 12 ± 2 และสัปดาห์ที่ 24 ± 2 ผลลัพธ์ทางคลินิกที่เก็บทั้ง 3 ครั้งเหมือนกัน ประกอบด้วย ระดับความดันโลหิต ระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร (fasting plasma glucose: FPG) ระดับโคเลสเตอรอล (total cholesterol: TC) และระดับไตรกลีเซอไรด์ (triglycerides: TG) อัตราการกรองของไต (eGFR) ระดับอัลบูมินต่อครีเอตินินในปัสสาวะ (UACR) นอกจากนี้ มีการติดตามผู้ป่วยทางโทรศัพท์ในสัปดาห์ที่ 4, 8, 16 และ 20 เพื่อสอบถามปัญหาจากการใช้ยาหรืออาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

### การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม STATA การวิเคราะห์ผลเป็นแบบ modified intention to treat ในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ใช้ในการศึกษาอย่างน้อย 1 ครั้ง การศึกษาใช้สถิติเชิงพรรณนาวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐาน เช่น อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย ความดันโลหิต ค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา การทดสอบความแตกต่างของตัวแปรระหว่างกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมใช้ Independent t-test สำหรับข้อมูลต่อเนื่องที่มีการแจกแจงข้อมูลแบบปกติ และ Mann-Whitney U test สำหรับข้อมูลต่อเนื่องที่มีการแจกแจงแบบไม่ปกติ นอกจากนี้ ยังใช้ Fisher's exact test สำหรับข้อมูลที่เป็นจำนวนนับ การศึกษาใช้ Generalized Estimating Equation (GEE) for repeated measure เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาในการติดตามทั้ง 3 ครั้ง โดยควบคุมปัจจัยกวน



รูปที่ 1. การแบ่งกลุ่มตัวอย่างเพื่อรับการรักษาด้วย enalapril ขนาดสูง และ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine

ที่อาจมีผลต่อระดับอัลบูมินในปัสสาวะ ได้แก่ ระยะเวลาในการเป็นโรคเบาหวาน การสูบบุหรี่ ระดับความดันโลหิต ระดับน้ำตาลใน FPG, TC และ TG ซึ่งการศึกษาในอดีตพบว่าไม่มีผลต่อผลลัพธ์ในการศึกษา (12)

### ผลการวิจัย

#### ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

ตัวอย่างจำนวน 80 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดสูงจำนวน 40 คน และกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine จำนวน 40 คน หลังสิ้นสุดการศึกษามีกลุ่มตัวอย่างคงเหลือทั้งสิ้น 71 คน กลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดสูง สามารถติดตามครั้งที่ 2 ได้จำนวน 38 คน และติดตามครั้งที่ 3 ได้จำนวน 35 คน ส่วนกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine ติดตามครั้งที่ 2 ได้จำนวน 38 คน และติดตามครั้งที่ 3 ได้จำนวน 36 คน ข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่างทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่างทั้งสองกลุ่มจำแนกตามภาวะอัลบูมินูเรีย ตัวอย่างที่มีภาวะไมโครอัลบูมินูเรียในกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดสูง และกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine มีข้อมูลพื้นฐานไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่

2) ในตัวอย่างที่มีภาวะแมโครอัลบูมินูเรียก็พบลักษณะเช่นเดียวกัน (ตารางที่ 2)

#### ขนาดยาลดความดันโลหิตที่ใช้

ค่าเฉลี่ยของขนาด enalapril ต่อวันในกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดสูงเท่ากับ  $33.03 \pm 3.0$  mg และกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine เท่ากับ  $10.12 \pm 6.0$  mg และกลุ่มนี้มีค่าเฉลี่ยของขนาด manidipine ต่อวันเท่ากับ  $12.1 \pm 2.5$  mg เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของขนาด enalapril และ manidipine ระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะไมโครอัลบูมินูเรียและแมโครอัลบูมินูเรียพบว่าไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 3)

#### ผลลัพธ์ในผู้ป่วยที่มีภาวะอัลบูมินูเรีย

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูล eGFR, UACR และระดับความดันโลหิตของผู้ป่วยที่มีภาวะอัลบูมินูเรีย จากผลการศึกษาพบว่า ระดับ eGFR เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine ในการติดตามครั้งที่ 2 (ประมาณสัปดาห์ที่ 12) และครั้งที่ 3 (ประมาณสัปดาห์ที่ 12) ( $P= 0.022$  และ  $0.022$  ตามลำดับ) แต่ระดับ eGFR ไม่ได้ลดลงในผู้ที่ได้รับ enalapril ขนาดสูงในทั้งสองช่วง

ตารางที่ 1. ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ enalapril ขนาดสูง (n=40) และ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine (n=40)

ข้อมูลพื้นฐาน	enalapril ขนาดสูง	enalapril ขนาดต่ำ ร่วมกับ manidipine	P
เพศ, จำนวน (ร้อยละ)			
ชาย	20 (50.0)	18 (45.0)	0.654
หญิง	20 (50.0)	22 (55.0)	
อายุ (ปี) <sup>#</sup>	60.9 ± 7.1	60.5 ± 9.1	0.817
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/ตารางเมตร) <sup>#</sup>	25.7 ± 3.6	25.3 ± 4.5	0.680
การสูบบุหรี่, จำนวน (ร้อยละ)			
สูบ	3 (7.5)	4 (10.0)	1.000
ไม่สูบ	37 (92.5)	36 (90.0)	
ระยะเวลาการเป็นความดันโลหิตสูง (ปี) <sup>#</sup>	10.5 ± 5.9	8.2 ± 5.4	0.077
ระยะเวลาการเป็นเบาหวาน (ปี) <sup>#</sup>	10.1 ± 5.0	8.0 ± 5.4	0.084
creatinine ในเลือด (mg/dL) <sup>#</sup>	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.3	0.427
อัตราการกรองของไต (eGFR) (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) <sup>#</sup>	84.8 ± 19.9	79.0 ± 21.1	0.203
อัลบูมิน/ครีเอตินินในปัสสาวะ (UACR) (mg/g) <sup>#</sup>	274.0 ± 135.6	306.7 ± 138.6	0.290
ระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร (mg/dL) <sup>#</sup>	144.4 ± 34.3	131.7 ± 25.7	0.063
HbA1c (mg%) <sup>#</sup>	6.7 ± 1.5	7.1 ± 1.9	0.405
cholesterol (mg/dL) <sup>#</sup>	155.0 ± 29.8	167.0 ± 32.3	0.090
LDL (mg/dL) <sup>#</sup>	100.8 ± 25.9	111.3 ± 28.8	0.090
HDL (mg/dL) <sup>#</sup>	46.3 ± 8.7	50.7 ± 10.6	0.047
triglycerides (mg/dL) <sup>#</sup>	140.8 ± 71.2	160.6 ± 96.3	0.300
โพแทสเซียมในเลือด (mEq/L) <sup>#</sup>	4.1 ± 0.4	4.1 ± 0.4	0.906
โรคประจำตัวอื่น ๆ, จำนวน (ร้อยละ)			
โรคไขมันในเลือดสูง	35 (87.5)	33 (82.5)	0.531
โรคไตวายเรื้อรัง	4 (10.0)	7 (17.5)	0.330
โรคไทรอยด์	3 (7.5)	0 (0.0)	0.241
โรคลมชัก	1 (2.5)	1 (2.5)	1.000
โรคเก๊าท์	0 (0.0)	3 (7.5)	0.241

\*t-test and Fisher's exact test, #ค่าเฉลี่ย ± SD

เวลาที่ติดตาม (P= 0.246 และ 0.169 ตามลำดับ) ส่วนระดับ UACR ลดลงในการติดตามครั้งที่ 2 และครั้งที่ 3 ทั้งในกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดสูง (P=0.017 และ 0.002 ตามลำดับ) และกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine (P= 0.03 และ 0.005 ตามลำดับ)

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดสูงและกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine มีระดับความดันโลหิตบน (systolic blood pressure: SBP) ลดลงในการ

ติดตามครั้งที่ 2 และครั้งที่ 3 และความดันโลหิตล่าง (diastolic blood pressure: DBP) ในกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการติดตามครั้งที่ 2 และครั้งที่ 3 แต่ระดับ DBP ของกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดสูงลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะในการติดตามครั้งที่ 3 เท่านั้น (ตารางที่ 4)

อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วย enalapril ขนาดสูง หรือ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine สามารถลด

ตารางที่ 2. ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างจำแนกตามภาวะอัลบูมินูเรียและยาที่ได้รับ

ข้อมูลพื้นฐาน	ผู้ป่วยที่มีภาวะไมโครอัลบูมินูเรีย			ผู้ป่วยที่มีภาวะแมโครอัลบูมินูเรีย		
	enalapril ขนาดสูง (N=20)	enalapril ขนาดต่ำ ร่วมกับ manidipine (N=20)	P*	enalapril ขนาดสูง (N=20)	enalapril ขนาดต่ำ ร่วมกับ manidipine (N=20)	P*
เพศ, จำนวน (ร้อยละ)						
ชาย	10 (55.60)	8 (44.40)	0.751	10 (50.00)	10 (50.00)	1.000
หญิง	10 (45.50)	12 (54.50)		10 (50.00)	10 (50.00)	
อายุ (ปี) <sup>#</sup>	63.00 ± 7.54	61.75 ± 7.22	0.596	58.75 ± 6.16	59.15 ± 10.76	0.886
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/ตารางเมตร) <sup>#</sup>	26.54 ± 3.55	25.42 ± 4.11	0.363	24.83 ± 25.19	25.19 ± 4.92	0.788
การสูบบุหรี่						
สูบบุหรี่	0	1 (100.00)	1.000	3 (50.00)	3 (50.00)	1.000
ไม่สูบบุหรี่	20 (51.30)	19 (48.70)		17 (50.00)	17 (50.00)	
ระยะเวลาการเป็นความ ดันโลหิตสูง (ปี) <sup>#</sup>	9.95 ± 5.32	8.65 ± 4.67	0.417	11.10 ± 6.53	7.85 ± 6.23	0.116
ระยะเวลาการเป็น เบาหวาน (ปี) <sup>#</sup>	9.60 ± 5.34	6.7 ± 4.72	0.077	10.55 ± 4.64	9.4 ± 5.77	0.492
creatinine ในเลือด (mg/dL) <sup>#</sup>	0.86 ± 0.22	0.94 ± 0.31	0.354	0.91 ± 0.49	0.95 ± 0.34	0.736
อัตราการกรองของไต (eGFR) (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) <sup>#</sup>	82.98 ± 16.14	77.13 ± 20.81	0.326	86.7 ± 23.36	80.78 ± 21.72	0.411
อัลบูมิน/ครีเอตินินใน ปัสสาวะ (UACR) (mg/g) <sup>#</sup>	157.14 ± 52.50	186.16 ± 52.93	0.090	390.96 ± 79.00	427.32 ± 77.63	0.150
ระดับน้ำตาลในเลือดหลัง อดอาหาร (mg/dL) <sup>#</sup>	135.00 ± 31.29	126.45 ± 19.29	0.305	153.90 ± 35.41	136.90 ± 30.34	0.111
HbA1c (mg%) <sup>#</sup>	6.35 ± 1.06	7.05 ± 2.56	0.266	7.12 ± 1.72	7.06 ± 1.02	0.894
cholesterol (mg/dL) <sup>#</sup>	151.35 ± 28.56	165.90 ± 28.43	0.115	158.75 ± 31.28	168.05 ± 36.53	0.393
LDL (mg/dL) <sup>#</sup>	97.60 ± 25.21	108.90 ± 28.88	0.195	104.05 ± 26.83	113.80 ± 29.36	0.280
HDL (mg/dL) <sup>#</sup>	47.25 ± 9.36	53.55 ± 11.55	0.066	45.45 ± 8.07	47.90 ± 9.01	0.371
triglycerides (mg/dL) <sup>#</sup>	133.25 ± 68.01	132.80 ± 91.50	0.986	148.45 ± 75.20	188.45 ± 95.03	0.148
โพแทสเซียม (mEq/L) <sup>#</sup>	4.25 ± 0.29	4.16 ± 0.33	0.342	4.03 ± 0.40	4.15 ± 0.46	0.403
โรคประจำตัวอื่น ๆ, จำนวน (ร้อยละ)						
โรคไขมันในเลือดสูง	18 (52.90)	16 (47.10)	0.661	17 (50.00)	17 (50.00)	1.000
โรคไตวายเรื้อรัง	2 (40.00)	3 (60.00)	1.000	2 (33.33)	4 (66.67)	0.661
โรคไตรอยด์	2 (100.00)	0	0.487	1 (100.00)	0	1.000
โรคลมชัก	1 (100.00)	0	1.000	0	1 (100.00)	1.000
โรคเก๊าท์	0	1 (100.00)	1.000	0	2 (100.00)	0.487

\*t-test and Fisher's exact test, <sup>#</sup>ค่าเฉลี่ย ± SD

**ตารางที่ 3.** ค่าเฉลี่ยของขนาดยาลดความดันโลหิตที่กลุ่มตัวอย่างได้รับ (ค่าเฉลี่ย ± SD)

ยาลดความดันโลหิต	ผู้เข้าร่วมการศึกษา	ผู้ป่วยกลุ่ม	ผู้ป่วยกลุ่ม	P*
	ทั้งหมด (n=80)	ไมโครอัลบูมินูเรีย (n=40)	แมคโครอัลบูมินูเรีย (n=40)	
enalapril ขนาดสูง	33.03 ± 3.0	33.7 ± 2.3	32.4 ± 3.5	0.177
enalapril ขนาดต่ำ	10.12 ± 6.0	9.7 ± 5.7	10.6 ± 6.4	0.684
manidipine	12.1 ± 2.5	11.7 ± 2.4	12.5 ± 2.6	0.363

\*t-test เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยกลุ่มไมโครอัลบูมินูเรียและผู้ป่วยกลุ่มแมคโครอัลบูมินูเรีย

ระดับ eGFR, UACR และ BP ในผู้ป่วยที่มีภาวะอัลบูมินูเรียได้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4)

ได้รับ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine พบว่า eGFR ไม่เปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นทั้งในการติดตามครั้งที่ 2 และ 3

**ผลลัพธ์ในผู้ป่วยกลุ่มไมโครอัลบูมินูเรีย**

ตารางที่ 5 แสดงข้อมูล eGFR, UACR และระดับความดันโลหิตของผู้ป่วยกลุ่มไมโครอัลบูมินูเรีย ระดับ eGFR ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดสูง เพิ่มขึ้นในการติดตามครั้งที่ 2 (P= 0.024) แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นในการติดตามครั้งที่ 3 สำหรับในผู้ป่วยกลุ่มที่

ระดับ UACR ลดลงในการติดตามครั้งที่ 2 และครั้งที่ 3 ทั้งในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดสูง (P< 0.001 และ P<0.001 ตามลำดับ) และกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine (P= 0.02 และ P< 0.001 ตามลำดับ) ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดสูง มีระดับ SBP และ DBP ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการติดตาม

**ตารางที่ 4.** อัตราการกรองของไต (eGFR) ระดับอัลบูมินต่อครีเอตินินในปัสสาวะ (UACR) และระดับความดันโลหิตของผู้ป่วยที่มีภาวะอัลบูมินูเรีย

	enalapril ขนาดสูง (n=40)		enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine (n=40)		ผลต่างระหว่างค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว (95% CI)	P
	ค่าเฉลี่ยที่เปลี่ยนแปลงที่ปรับแล้ว(95% CI)	P	ค่าเฉลี่ยที่เปลี่ยนแปลงที่ปรับแล้ว(95% CI)	P		
<b>อัตราการกรองของไต (eGFR)<sup>a</sup></b>						
ติดตามครั้งที่ 2	1.52 (-1.04, 4.08)	0.246	1.61 (0.24, 2.98)	0.022	-0.08 (-2.59, 2.44)	0.953
ติดตามครั้งที่ 3	2.28 (-0.97, 5.52)	0.169	1.78 (0.26, 3.3)	0.022	-1 (-3.59, 1.59)	0.447
<b>ระดับอัลบูมินต่อครีเอตินินในปัสสาวะ (UACR)<sup>a</sup></b>						
ติดตามครั้งที่ 2	-15.73 (-28.62, -2.85)	0.017	-7.5 (-14.29, -0.71)	0.03	5.25 (-7.66, 18.16)	0.426
ติดตามครั้งที่ 3	-26.46 (-42.81, -10.12)	0.002	-10.71 (-18.23, -3.19)	0.005	10.51 (-2.76, 23.78)	0.121
<b>ความดันโลหิตบน<sup>b</sup></b>						
ติดตามครั้งที่ 2	-4.39 (-7.2, -1.58)	0.002	-5.84 (-8.69, -3)	<0.001	-1.39 (-5.41, 2.64)	0.499
ติดตามครั้งที่ 3	-10.01 (-12.89, -7.13)	<0.001	-8.26 (-11.15, -5.36)	<0.001	1.82 (-2.29, 5.94)	0.385
<b>ความดันโลหิตล่าง<sup>b</sup></b>						
ติดตามครั้งที่ 2	-2.18 (-4.93, 0.57)	0.12	-3.55 (-6.92, -0.17)	0.039	-1.31 (-5.67, 3.05)	0.555
ติดตามครั้งที่ 3	-6.99 (-9.82, -4.17)	<0.001	-5.27 (-8.7, -1.83)	0.003	1.87 (-2.59, 6.32)	0.412

\*Generalized Estimating Equation (GEE)

a: ปรับตัวแปร ระยะเวลาการเป็นเบาหวาน ประวัติการสูบบุหรี่ ระดับ SBP ระดับ DBP ระดับ FPG ระดับ TC และระดับ TG

b: ปรับตัวแปร ระยะเวลาการเป็นเบาหวาน ประวัติการสูบบุหรี่ ระดับ FPG ระดับ TC และระดับ TG

ตารางที่ 5. อัตราการกรองของไต (eGFR) ระดับอัลบูมินต่อครีเอตินินในปัสสาวะ (UACR) และระดับความดันโลหิตของผู้ป่วยกลุ่มไมโครอัลบูมินูเรีย

	enalapril ขนาดสูง (n=20)		enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine (n=20)		ผลต่างระหว่าง ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว (95% CI)	P
	ค่าเฉลี่ยที่เปลี่ยนแปลง ที่ปรับแล้ว (95% CI)	P	ค่าเฉลี่ยที่เปลี่ยนแปลง ที่ปรับแล้ว (95% CI)	P		
อัตราการกรองของไต (eGFR) <sup>a</sup>						
ติดตามครั้งที่ 2	1.02 (0.13, 1.91)	0.024	0.61 (-1.9, 3.13)	0.633	-0.62 (-2.95, 1.72)	0.606
ติดตามครั้งที่ 3	-0.37 (-1.53, 0.79)	0.534	1.37 (-1.52, 4.26)	0.352	1.46 (-0.91, 3.83)	0.228
ระดับอัลบูมินต่อครีเอตินินในปัสสาวะ (UACR) <sup>a</sup>						
ติดตามครั้งที่ 2	-6.48 (-9.93, -3.04)	<0.001	-5.93 (-10.93, -0.93)	0.02	0 (-6.12, 6.12)	0.999
ติดตามครั้งที่ 3	-10.96 (-15.44, -6.47)	<0.001	-10.78 (-16.54, -5.02)	<0.001	-1.13 (-7.33, 5.08)	0.722
ความดันโลหิตบ <sup>b</sup>						
ติดตามครั้งที่ 2	-2.21 (-5.71, 1.29)	0.216	-6.35 (-9.68, -3.02)	<0.001	-4.08 (-8.91, 0.76)	0.098
ติดตามครั้งที่ 3	-8.94 (-12.57, -5.3)	<0.001	-8.06 (-11.43, -4.69)	<0.001	0.84 (-4.11, 5.79)	0.739
ความดันโลหิตต่าง <sup>b</sup>						
ติดตามครั้งที่ 2	-3.87 (-7.39, -0.34)	0.032	-2.15 (-6.6, 2.3)	0.343	1.79 (-3.91, 7.49)	0.538
ติดตามครั้งที่ 3	-8.13 (-11.8, -4.46)	<0.001	-4.54 (-9.05, -0.03)	0.048	3.54 (-2.31, 9.4)	0.235

\*Generalized Estimating Equation (GEE)

a: ปรับตัวแปร ระยะเวลาการเป็นเบาหวาน ประวัติการสูบบุหรี่ ระดับ SBP ระดับ DBP ระดับ FPG ระดับ TC และระดับ TG

b: ปรับตัวแปร ระยะเวลาการเป็นเบาหวาน ประวัติการสูบบุหรี่ ระดับ FPG ระดับ TC และระดับ TG

ติดตามครั้งที่ 3 ส่วนกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine มีระดับ SBP ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการติดตามครั้งที่ 2 และ 3 ส่วน DBP ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการติดตามครั้งที่ 3 (P=0.048)

การให้การรักษาด้วย enalapril ขนาดสูงหรือ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine สามารถลดระดับ eGFR, UACR และ BP ในผู้ป่วยที่มีภาวะไมโครอัลบูมินูเรียได้ไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 5)

#### ผลลัพธ์ในผู้ป่วยกลุ่มแมโครอัลบูมินูเรีย

ตารางที่ 5 แสดงข้อมูล eGFR UACR และระดับความดันโลหิตของผู้ป่วยกลุ่มแมโครอัลบูมินูเรีย ระดับ eGFR เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine เฉพาะในการติดตามครั้งที่ 2 (P=0.004) ระดับ eGFR ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดสูง ไม่มีการเปลี่ยนแปลงจากระดับเริ่มต้นทั้งในการติดตามครั้งที่ 2 และ 3

ส่วนระดับ UACR ในกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดสูงมีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในการติดตามครั้งที่ 2 และครั้งที่ 3 (P= 0.019 และ P< 0.002) แต่ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine ไม่พบการเปลี่ยนแปลงในทั้งสองครั้งของการติดตาม

ทั้งผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดสูงและกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine มีระดับ SBP ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการติดตามครั้งที่ 2 และ 3 ส่วนระดับ DBP ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะในการติดตามครั้งที่ 3

การให้การรักษาด้วย enalapril ขนาดสูงหรือ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine สามารถลดระดับ eGFR, SBP และ DBP ในผู้ป่วยที่มีภาวะแมโครอัลบูมินูเรียได้ไม่แตกต่างกัน แต่ enalapril ขนาดสูงสามารถลดระดับ UACR ได้มากกว่าการใช้ยา enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในการติดตามครั้งที่ 3 (P= 0.010) (ตารางที่ 6)

**ตารางที่ 6.** อัตราการกรองของไต (eGFR) ระดับอัลบูมินต่อครีเอตินินในปัสสาวะ (UACR) และระดับความดันโลหิตของผู้ป่วยกลุ่มแมคโครอัลบูมินนุเรียน

	enalapril ขนาดสูง (n=20)		enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine (n=20)		ผลต่างระหว่าง ค่าเฉลี่ยที่ปรับแล้ว (95% CI)	P
	ค่าเฉลี่ยที่เปลี่ยนแปลง ที่ปรับแล้ว (95% CI)	P	ค่าเฉลี่ยที่เปลี่ยนแปลง ที่ปรับแล้ว (95% CI)	P		
<b>อัตราการกรองของไต (eGFR)<sup>a</sup></b>						
ติดตามครั้งที่ 2	2.04 (-3.52, 7.6)	0.472	2.67 (0.85, 4.49)	0.004	0.7 (-3.78, 5.18)	0.760
ติดตามครั้งที่ 3	5.11 (-1.55, 11.77)	0.133	1.9 (-0.07, 3.87)	0.058	-3.35 (-7.91, 1.21)	0.150
<b>ระดับอัลบูมินต่อครีเอตินินในปัสสาวะ (UACR)<sup>a</sup></b>						
ติดตามครั้งที่ 2	-25.35 (-46.54, -4.16)	0.019	-21.84 (-64.28, 20.6)	0.313	11.14 (-5.47, 27.74)	0.189
ติดตามครั้งที่ 3	-40.71 (-66.04, -15.38)	0.002	-30.2 (-74.95, 14.56)	0.186	22.17 (5.27, 39.07)	0.010
<b>ความดันโลหิตบน<sup>b</sup></b>						
ติดตามครั้งที่ 2	-6.79 (-11.11, -2.47)	0.002	-5.17 (-9.81, -0.52)	0.029	1.61 (-4.73, 7.96)	0.618
ติดตามครั้งที่ 3	-11.48 (-15.87, -7.09)	<0.001	-7.9 (-12.64, -3.15)	0.001	3.56 (-2.91, 10.03)	0.280
<b>ความดันโลหิตล่าง<sup>b</sup></b>						
ติดตามครั้งที่ 2	-0.45 (-4.6, 3.7)	0.83	-4.87 (-9.86, 0.11)	0.055	-4.46 (-10.99, 2.08)	0.181
ติดตามครั้งที่ 3	-5.74 (-9.96, -1.52)	0.008	-5.34 (-10.34, -0.26)	0.039	0.46 (-6.21, 7.12)	0.893

\*Generalized Estimating Equation (GEE)

a: ปรับตัวแปร ระยะเวลาการเป็นเบาหวาน ประวัติการสูบบุหรี่ ระดับ SBP ระดับ DBP ระดับ FPG ระดับ TC และระดับ TG

b: ปรับตัวแปร ระยะเวลาการเป็นเบาหวาน ประวัติการสูบบุหรี่ ระดับ FPG ระดับ TC และระดับ TG

**อาการไม่พึงประสงค์**

ตารางที่ 7 แสดงอาการไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษา อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดสูง และกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine ไม่แตกต่างกัน มีเพียงอาการไอแห้งที่พบในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดสูงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P = 0.047)

**การอภิปรายผล**

การใช้ยา enalapril ขนาดสูง หรือการใช้ยา enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine สามารถลดระดับความดันโลหิตทั้ง SBP และ DBP ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ในผู้ป่วยที่มีภาวะไมโครอัลบูมินนุเรียนและภาวะแมคโครอัลบูมินนุเรียน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Techawarutama และคณะ (13) ที่พบว่า การใช้ยา enalapril ขนาดสูง (40 mg ต่อวัน)

และ enalapril ขนาดต่ำ (5-10 mg ต่อวัน) ร่วมกับ manidipine (10-20 mg ต่อวัน) ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมด้วย เป็นเวลา 6 เดือน ทำให้ระดับความดันโลหิตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P = 0.025 และ 0.022 ตามลำดับ) ดังนั้น จึงสามารถพิจารณาเลือกใช้ยาในการควบคุมระดับความดันโลหิตของผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ทั้งสองรูปแบบ

ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคความดันโลหิตสูงและมีภาวะไมโครอัลบูมินนุเรียนพบว่าการได้รับ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine สามารถลดระดับ UACR ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดสูง สอดคล้องกับข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมโดย Schmieder ที่ยืนยันประโยชน์ของการให้ enalapril ร่วมกับ manidipine ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เป็นความดันโลหิตสูงและมีภาวะเมตาบอลิกซินโดรม โดย manidipine สามารถลดความดันโลหิตได้อย่าง

ตารางที่ 7. อาการไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดสูงและกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine

อาการไม่พึงประสงค์	จำนวน (ร้อยละ)		P*
	enalapril ขนาดสูง (n=40)	enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine (n=40)	
ไตวายเฉียบพลัน	3 (7.9)	1 (2.6)	0.358
โพแทสเซียมในเลือดสูง	2 (5.3)	1 (2.6)	0.615
ไอแห้ง	12 (31.6)	5 (12.8)	0.047
ปวดศีรษะ	2 (5.3)	1 (2.6)	0.615
ความดันโลหิตต่ำ	4 (10.5)	2 (5.1)	0.431
เหงื่อท่วม	1 (2.6)	0 (0.0)	0.494
บวมบริเวณอวัยวะส่วนปลาย	2 (5.3)	2 (5.1)	1.000

\*Chi-square test

มีประสิทธิภาพ ช่วยลดความเสี่ยงระยะยาวต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด เพิ่มความไวของอินซูลิน และช่วยชะลอความเสื่อมของไตได้ (8) อีกทั้งยังพบข้อมูลที่สนับสนุนถึงประสิทธิภาพและประโยชน์ของการใช้ manidipine ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จากกลไกที่ช่วยลดภาวะดื้อต่ออินซูลิน และชะลอความเสื่อมของไต (7) ดังนั้นทั้งการใช้ enalapril ขนาดสูงและการใช้ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine จึงเป็นแนวทางการรักษาที่มีประสิทธิภาพในการชะลอความเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคความดันโลหิตสูงและมีภาวะไมโครอัลบูมินูเรีย

ผลการศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคความดันโลหิตสูงและมีภาวะไมโครอัลบูมินูเรียในการศึกษานี้แตกต่างจากกลุ่มที่มีภาวะแมคโครอัลบูมินูเรีย โดยพบว่า เฉพาะกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดสูงที่สามารถลดระดับ UACR ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในการติดตามครั้งที่ 2 และ 3 ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine พบว่า ระดับ UACR มีแนวโน้มที่ลดลงแต่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติ

สำหรับผลในการเพิ่มระดับ eGFR พบว่า ทั้งกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดสูง และ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine มีระดับ eGFR เปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย และไม่พบความแตกต่างระหว่างการรักษาทั้งสองรูปแบบ ผลการวิจัยในการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Techawarutana และคณะ (13) ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อย่างไรก็ตาม หากมีการ

ติดตามผู้ป่วยในระยะเวลานานขึ้น อาจพบความเปลี่ยนแปลงของระดับ eGFR ทั้งนี้ การเปลี่ยนแปลงของระดับอัลบูมินในปัสสาวะมีความสัมพันธ์กับการลดลงของค่า eGFR ในระยะเวลาประมาณ 1 - 6 ปี (1)

ผลการศึกษาเกี่ยวกับการลดระดับ UACR ที่ได้ในการศึกษานี้สอดคล้องกับแนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติทั่วไป พ.ศ. 2562 (4) ที่แนะนำให้ผู้ป่วยเบาหวานและผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะแมคโครอัลบูมินูเรียควรได้รับยาในกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs เป็นอย่างแรก ข้อมูลการศึกษาจำนวนหนึ่ง (14-16) สนับสนุนการใช้ enalapril ขนาดสูงในผู้ป่วยที่มีภาวะอัลบูมินูเรีย โดยพบว่าสามารถลดระดับ UACR ลงได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาในขนาดปกติ เช่นเดียวกับ KDIGO 2021 ที่ได้แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วยยาในกลุ่ม ACEIs หรือ ARBs ก่อนเป็นอันดับแรก หากผู้ป่วยยังไม่สามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้ แนะนำให้ปรับขนาดยาที่ได้รับจนถึงขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ ก่อนที่จะพิจารณาเพิ่มยาตัวถัดไป โดยประสิทธิภาพของการลดระดับ UACR ของยาในกลุ่มนี้ขึ้นอยู่กับปริมาณของยาที่ได้รับ (dose dependent) และสามารถลดระดับ UACR ได้มากถึงร้อยละ 40-50 (9)

การศึกษานี้พบว่า อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างการรักษาทั้งสองรูปแบบ มีเพียงอาการไอแห้งซึ่งเป็นอาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยจากการได้รับยาในกลุ่ม ACEIs (17) ที่พบได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดสูง

ข้อมูลข้างต้นสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Techawarutama และคณะที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับอเล็กโทรไลต์ eGFR ระดับน้ำตาลในเลือด การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน หรือการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (13)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ enalapril ขนาดสูง เปรียบเทียบกับการใช้ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine ซึ่งมีจุดแข็งคือการใช้รูปแบบการวิเคราะห์ผลแบบ modified intention to treat ซึ่งเป็นวิธีที่มีความเหมาะสมและคำนึงถึงตัวแปรกวนต่าง ๆ อย่างเพียงพอ และทำในจำนวนประชากรที่มากกว่าการศึกษาของ Techawarutama (13) รวมถึงมีการแบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มที่มีภาวะไมโครอัลบูมินูเรียและแมคโครอัลบูมินูเรีย เพื่อศึกษาผลของภาวะดังกล่าวต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับ UACR เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น ทั้งยังมีการเก็บข้อมูลทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ที่อาจมีผลต่อระดับ UACR

อย่างไรก็ตามเนื่องจากขนาดตัวอย่างถูกคำนวณสำหรับการเปรียบเทียบโดยรวมระหว่าง enalapril ขนาดสูงและขนาดต่ำ ตัวอย่างจึงอาจไม่เพียงพอในการเปรียบเทียบแบบกลุ่มย่อย เพราะอำนาจการทดสอบทางสถิติที่ไม่เพียงพอ จึงมีผลทำให้ได้ข้อสรุปว่าไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ข้อจำกัดที่สำคัญอีกประเด็นคือใช้ระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยที่สั้นเพียง 6 เดือน การศึกษาก่อนหน้ารายงานว่าระดับอัลบูมินในปัสสาวะมีความสัมพันธ์กับการลดลงของค่า eGFR โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะไมโครอัลบูมินูเรียและภาวะแมคโครอัลบูมินูเรียซึ่งจะเริ่มมีการเปลี่ยนแปลงในระยะเวลา 1 - 6 ปี (1) ดังนั้นจากระยะเวลาการติดตามผลในการศึกษาครั้งนี้จึงพบว่า ค่า eGFR ที่ตรวจวัดมีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย นอกจากนี้ยังพบว่า ระยะเวลาในการเก็บข้อมูลของการศึกษานี้ดำเนินการในช่วงฤดูหนาว ซึ่งอาจส่งผลให้ระดับค่าความดันโลหิตของผู้ป่วยมีระดับที่สูงขึ้นกว่าในช่วงฤดูอื่น (17, 18) ทำให้ค่าความดันโลหิตของผู้ป่วยที่วัดได้ในการศึกษานี้มีระดับที่ลดลงได้น้อยกว่าที่ควรจะเป็น ในอนาคตหากมีการศึกษาในกลุ่มประชากรลักษณะเดียวกันกับการศึกษานี้ ควรติดตามผู้ป่วยด้วยระยะเวลาที่ยาวนานขึ้นอย่างน้อย 1 ปีขึ้นไปเพื่อให้ระยะเวลาการติดตามค่า eGFR ยาวนานเพียงพอ และเป็นระยะเวลาที่ครอบคลุมระดับความดันโลหิตที่ฤดูการอาจมีอิทธิพลต่อการเปลี่ยนแปลงได้ตลอดทั้งปี ประเด็นเรื่องความร่วมมือในการใช้ยาเป็นสิ่งที่ควร

คำนึงถึงซึ่งการไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม อาจเกิดจากความร่วมมือในการใช้ยาที่ไม่เสมอเหมือนกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วย

## สรุป

การใช้ enalapril ขนาดสูงและการใช้ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine เป็นเวลา 6 เดือนในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคความดันโลหิตสูงและมีภาวะอัลบูมินูเรีย สามารถลดระดับความดันโลหิตของผู้ป่วยทั้ง SBP และ DBP ได้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามการใช้ enalapril ขนาดสูงมีประสิทธิภาพในการลดระดับ UACR ในผู้ป่วยที่มีภาวะแมคโครอัลบูมินูเรียได้มากกว่าการใช้ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในผู้ป่วยที่มีภาวะไมโครอัลบูมินูเรีย ไม่พบความแตกต่างของประสิทธิภาพในการลดระดับ UACR จากการรักษาทั้งสองรูปแบบ ในด้านความปลอดภัยพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดสูงเกิดอาการไอสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ enalapril ขนาดต่ำร่วมกับ manidipine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับอาการข้างเคียงอื่น ๆ พบว่ามีอัตราการเกิดที่ไม่แตกต่างกัน

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณทีมแพทย์ พยาบาล เทคนิคการแพทย์ เจ้าหน้าที่ ณ โรงพยาบาลป่าซาง จังหวัดลำพูน และผู้มีส่วนร่วมในโครงการวิจัยนี้ทุกท่าน รวมถึงผู้ป่วยทุกคนที่ได้ให้ข้อมูลและเป็นส่วนร่วมในการศึกษาวิจัยครั้งนี้

## เอกสารอ้างอิง

1. Basi S, Fesler P, Mimran A, Lewis JB. Microalbuminuria in type 2 diabetes and hypertension: a marker, treatment target, or innocent bystander? *Diabetes Care* 2008; 31(Supplement\_2): S194-201.
2. Jerums G, MacIsaac RJ. Treatment of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol* 2002; 1: 163-73.
3. Ahmad T, Ulhaq I, Mawani M, Islam N. Microalbuminuria in type-2 diabetes mellitus; the tip of iceberg of diabetic complications. *Pak J Med Sci*. 2017; 33: 519-23.

4. Society TH. Thai guidelines on the treatment of hypertension. Chiang Mai: Trickthink; 2019.
5. Tong PC, Chan SC, Chan W-B, Ho KK, Leung GT, Lo SH, et al. Consensus statements from the diabetologists & endocrinologists alliance for the management of people with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Med* 2023; 12: 3403. doi: 10.3390/jcm12103403
6. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med.* 2008; 148: 30-48.
7. SaizSatjes M, Martinez-Martin FJ. Manidipine: an antihypertensive drug with positive effects on metabolic parameters and adrenergic tone in patients with diabetes. *Drugs Context* 2018; 7: 212509.
8. Schmieder RE. Cardiovascular risk management - efficacy of manidipine in hypertension and beyond. *Eur Cardiol* 2008; 4: 69-74.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021; 100: S1-276.
10. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39: 3021-104.
11. Singh VK, Mishra A, Gupta KK, Misra R, Patel ML, Shilpa. Reduction of microalbuminuria in type-2 diabetes mellitus with angiotensin-converting enzyme inhibitor alone and with cilnidipine. *Indian J Nephrol* 2015; 25: 334-9.
12. Mongkolsomlit S, Rawdaree P. Factors Affecting microalbuminuria in type 2 diabetes: meta-analysis. *Srinagarind Med J* 2010; 25: 185-93.
13. Techawarutana K, Supasyndh O, Chairprasert A, Nata N, Satirapoj B, editors. Efficacy of high dose enalapril vs combination low dose enalapril and manidipine on albuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients: a randomized controlled trial. The 35th Annual Meeting The Royal College of Physicians of Thailand; 2019 2019 Apr 25-27; Pattaya, Chonburi.
14. Schjoedt KJ, Astrup AS, Persson F, Frandsen E, Boomsma F, Rossing K, et al. Optimal dose of lisinopril for renoprotection in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy: a randomised crossover trial. *Diabetologia.* 2009; 52: 46-9.
15. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int.* 2005; 68: 1190-8.
16. Burgess E, Muirhead N, Rene de Cotret P, Chiu A, Pichette V, Tobe S. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 893-900.
17. Dicipinigaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006; 129: 169s-73s.
18. Fares A. Winter hypertension: potential mechanisms *Int J Health Sci (Qassim)* 2013; 7: 210-9.
19. Park S, Kario K, Chia YC, Turana Y, Chen CH, Buranakitjaroen P, et al. The influence of the ambient temperature on blood pressure and how it will affect the epidemiology of hypertension in Asia. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020; 22: 438-44.