



วิธีดำเนินการวิจัย

ในบทนี้จะกล่าวถึงวิธีการดำเนินการวิจัย ซึ่งประกอบด้วยรูปแบบการวิจัย ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ขั้นตอนดำเนินการวิจัย และการวิเคราะห์ข้อมูล โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

3.1 รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิก (clinical trial) มีรูปแบบในการวิจัยเป็นชนิด randomized open-label, parallel design เพื่อศึกษาเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงปริมาณน้ำในร่างกายหลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา lercanidipine และ amlodipine โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา โดยกลุ่มตัวอย่างจะถูกสุ่มให้เข้าเป็นกลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษาโดยวิธี block randomization ผู้ป่วยจะได้รับการประเมินข้อมูลพื้นฐานก่อนได้รับยา และประเมินปริมาณน้ำในร่างกาย อาการไม่พึงประสงค์ ประสิทธิภาพของยาในการลดความดันโลหิต และความร่วมมือในการใช้ยาในสัปดาห์ที่ 4 (first endpoints) และ สัปดาห์ที่ 8 (second endpoints) หลังจากได้รับยา ซึ่งขนาดตัวอย่างได้จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าเกณฑ์การวิจัยในช่วงเดือนกันยายน พ.ศ. 2548 ถึง มีนาคม พ.ศ. 2549

3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย คือ ผู้ป่วยนอกโรคความดันโลหิตสูง ที่มาเข้ารับการตรวจรักษาที่กองอายุรกรรม หรือกองตรวจโรคผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยนอกโรคความดันโลหิตสูงชนิดปฐมภูมิ ซึ่งเข้ารับการตรวจรักษาที่กองอายุรกรรม หรือกองตรวจโรคผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ระหว่างเดือนกันยายน 2548 ถึง เดือนมีนาคม 2549

ขนาดตัวอย่าง ที่ใช้ในการศึกษานี้ ได้มาจากการคำนวณโดยใช้สูตร (62)

$$N = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 (\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{d^2}$$

$$\text{กำหนดให้ } \sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \sigma^2$$

$$\text{ดังนั้น } N = \frac{2(Z_\alpha + Z_\beta)^2 \sigma^2}{d^2}$$

เนื่องจากผลการศึกษาของ Reams และคณะ ในปี 1987 (20) พบว่า amlodipine ไม่ทำให้ปริมาณน้ำในร่างกายเปลี่ยนแปลง รวมทั้งค่าปริมาณน้ำในร่างกายหลังได้รับยาน้อยกว่าก่อนได้รับยา ดังนั้นจึงใช้ข้อมูลของ Lund-Johansen 2003 (54) ซึ่งเปรียบเทียบปริมาณน้ำที่ถูกแทนที่ด้วยขา (leg volume) ที่เปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นของยา lercanidipine และ amlodipine ที่วัดโดยใช้วิธีการแทนที่น้ำโดยวิธี intention to treat analysis พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา lercanidipine มีค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำที่เพิ่มขึ้น 8.8 มิลลิลิตร และ amlodipine มีค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำที่เพิ่มขึ้น 54.8 มิลลิลิตร โดยมีค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (standard error; SE) เท่ากับ 8.5

$$H_0 : \mu_{\text{Lercanidipine}} = \mu_{\text{Amlodipine}}$$

$$H_1 : \mu_{\text{Lercanidipine}} < \mu_{\text{Amlodipine}} \text{ (one-tailed)}$$

$$\text{กำหนดให้ } \alpha = 0.05 \text{ (two-sided); } Z_\alpha = 1.645$$

$$\beta = 0.2 ; Z_\beta = 0.84$$

$$\text{จาก } \sigma^2 \cong SD^2 = n(SE)^2$$

$$\text{ดังนั้น } \sigma^2 = 48 (8.5)^2 = 3,468$$

$$\begin{aligned} D &= \text{ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยปริมาณน้ำที่เพิ่มขึ้นของยา} \\ &\quad \text{lercanidipine และ amlodipine} \\ &= 54.8 - 8.8 \text{ mL} \\ &= 46 \text{ mL} \end{aligned}$$

แทนค่าลงในสูตร

$$N = \frac{2(1.645+0.84)^2(3,468)}{(46)^2}$$

$$= 20.2 \approx 21 \text{ คน}$$

ประมาณการว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 30 จำเป็นต้องออกจากการวิจัยระหว่างการวิจัย (drop out = 40%)

$$N = \frac{21}{(1-0.4)} = 35 \approx 40 \text{ คน}$$

ดังนั้นจะต้องใช้ตัวอย่างอย่างน้อยกลุ่มละ 40 คน และต้องใช้ตัวอย่างในการวิจัยทั้งหมด 80 คน

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่าง คัดเลือกผู้ป่วยนอกความดันโลหิตสูงชนิดปฐมภูมิที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย (inclusion criteria) ทั้ง 3 ข้อ ดังต่อไปนี้

1. อายุไม่น้อยกว่า 50 ปี
2. ผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับยาในกลุ่ม CCBs และแพทย์เห็นสมควรได้รับการรักษาด้วยยา long acting dihydropyridine CCBs ตามแนวทางของ JNC 7 โดยใช้ในการรักษาเพียงตัวเดียว หรือใช้ร่วมกับยากกลุ่มอื่นที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ก่อนหน้านี้ (ยาลดความดันโลหิตในกลุ่มอื่นที่ผู้ป่วยได้รับก่อนหน้านี้ต้องใช้เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 เดือน)
3. ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

ผู้ป่วยจะถูกคัดออกจากการวิจัยถ้ามีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างออกจากการวิจัย (exclusion criteria) ดังต่อไปนี้

1. ตั้งครรภ์หรืออยู่ระหว่างการให้นมบุตร
2. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นความดันโลหิตสูงชนิดทุติยภูมิ
3. ผู้ป่วยที่มีระดับ SBP \geq 180 มิลลิเมตรปรอท และ/หรือ DBP \geq 110 มิลลิเมตรปรอท
4. เป็นความดันโลหิตสูงชนิดรุนแรง (severe malignant hypertension) มีภาวะความดันโลหิตสูงฉุกเฉิน (hypertension emergency) หรือผู้ป่วยที่ต้องได้รับการรักษาเข้าเป็นผู้ป่วยใน
5. เป็นโรคหรือมีภาวะที่อาจก่อให้เกิดการบวมของอวัยวะส่วนปลาย คือ โรคหัวใจล้มเหลว โรคตับ โรคไต โรคหลอดเลือดส่วนปลาย ภาวะลิ้มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำที่ขา มีภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ (เช่น ภาวะขาดสารอาหาร) เส้นเลือดขาด เส้นเลือดดำอักเสบ angioedema โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง หรือ มีบาดแผล การอักเสบ ติดเชื้อที่บริเวณขาหรือข้อเท้า
6. รับประทานยาที่อาจก่อให้เกิดการบวมของอวัยวะส่วนปลาย ได้แก่ ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน ยาสเตียรอยด์ ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (ยกเว้นการได้รับยาแอสไพรินในขนาดต่ำ) ยาในกลุ่ม thiazolidinediones ยาลดความดันโลหิตบางชนิด (ได้แก่ minoxidil, hydralazine, reserpine, methyldopa) และยาในกลุ่ม monoamine oxidase inhibitors ภายในระยะเวลา 1 เดือน
7. รับประทานยาที่อาจมีผลต่อความดันโลหิต เช่น ยาแก้คัดจมูก (nasal decongestant) ยารักษาอาการซึมเศร้า ยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทอัตโนมัติ ภายในระยะเวลา 1 เดือน
8. รับประทานสมุนไพรหรืออาหารเสริมที่มีผลต่อปริมาณน้ำในร่างกายหรือความดันโลหิต เช่น ชะเอม ภายในระยะเวลา 1 เดือน

9. ดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) ≥ 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร
10. เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ กล้ามเนื้อหัวใจตาย อากาศเจ็บอกแบบไม่คงที่ โรคหลอดเลือดในสมอง และภาวะสมองขาดเลือดไปเลี้ยงชั่วคราวและได้รับการทำ PTCA หรือ coronary bypass ภายในระยะเวลา 6 เดือน
11. มีประวัติเป็นโรคมะเร็ง
12. มีประวัติการแพ้ยาในกลุ่ม dihydropyridine CCBs
13. มีความผิดปกติทางจิตใจ ความจำเสื่อม หรืออยู่ในสภาพที่ไม่สามารถรับรู้ เข้าใจหรือให้ข้อมูลต่างๆได้
14. ผู้ป่วยที่มีแขน หรือขาด้วน

ผู้ป่วยจะถูกคัดออกระหว่างการวิจัยถ้ามีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างออกจากการวิจัยระหว่างการทำวิจัย ดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เช่น ชาและข้อเท้าบวม หรืออาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ เช่น ปวดศีรษะ วิงเวียน จนไม่สามารถทนได้
2. ผู้ป่วยได้รับยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยา lercanidipine หรือ amlodipine ร่วมด้วยระหว่างการวิจัย ได้แก่ ketoconazole, erythromycin, rifampicin
3. ผู้ป่วยได้รับยาหรือสมุนไพรที่อาจก่อให้เกิดการบวมที่อวัยวะส่วนปลายร่วมด้วยระหว่างการวิจัย
4. ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการปรับขนาดยาลดความดันโลหิตในกลุ่มอื่นๆ นอกเหนือจากยาที่ทำ การวิจัย (สามารถปรับขนาดยาได้เป็น 2 เท่า เฉพาะยา lercanidipine และ amlodipine ที่ สัปดาห์ที่ 4 ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความดันโลหิตสูงกว่าเกณฑ์เป้าหมายตามแนวทางของ JNC 7)
5. ผู้ป่วยได้รับยาหรือสมุนไพรที่อาจมีผลต่อความดันโลหิตร่วมด้วยระหว่างการวิจัย
6. ผู้ป่วยมีอาการอาเจียนอย่างรุนแรงหรือท้องร่วงภายใน 2 วันก่อนการประเมินปริมาณน้ำใน ร่างกาย
7. ผู้ป่วยที่ไม่ปฏิบัติตามขั้นตอนในการวิจัย
8. ผู้ป่วยเสียชีวิต

กลุ่มตัวอย่างในการวิจัยนี้แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ

กลุ่มควบคุม เป็นกลุ่มที่ได้รับยา amlodipine ขนาด 5 มิลลิกรัมวันละครั้ง เป็นเวลา รวม 8 สัปดาห์

กลุ่มศึกษา เป็นกลุ่มที่ได้รับยา lercanidipine ขนาด 10 มิลลิกรัมวันละครั้ง เป็นเวลา รวม 8 สัปดาห์

ในสัปดาห์ที่ 4 หากพบว่าผู้ป่วยไม่สามารถลดความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์เป้าหมายตามแนวทางของ JNC 7 ผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาจะได้รับการปรับขนาดยา lercanidipine เป็น 20 มิลลิกรัมและในกลุ่มควบคุมจะได้รับการปรับขนาดยา amlodipine เป็น 10 มิลลิกรัม และจะคงขนาดยานี้ไว้จนสิ้นสุดการวิจัยที่สัปดาห์ที่ 8 ส่วนผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตตามเกณฑ์เป้าหมายจะได้รับขนาดยาคงเดิมต่อไปจนถึงสัปดาห์ที่ 8 เหตุผลในการเลือกขนาดยาทั้งสองในการวิจัย คือ เป็นขนาดยาเริ่มต้นที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย และเป็นขนาดยาที่มีความแรงเท่าเทียมกัน (equipotent dose)

3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

จัดเตรียมอุปกรณ์ และเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย ดังต่อไปนี้

1. ยา lercanidipine (Zanidip[®]) ขนาด 10 มิลลิกรัม ของบริษัท Fournier Pharma
2. ยา amlodipine (Norvasc[®]) ขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัม ของบริษัท Pfizer
3. เวชระเบียนผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย
4. แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (ภาคผนวก ก)
5. เอกสารชี้แจงข้อมูลแก่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย (ภาคผนวก ข)
6. หนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย (ภาคผนวก ค)
7. แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Naranjo's algorithm) (ภาคผนวก ง)
8. โปรแกรมคอมพิวเตอร์ SPSS version 11.5
9. เครื่องมือ BIA (Maltron[®] BioScan 916 Analyser)
10. เครื่องวัดความดันโลหิต (Microlife[®] automatic blood pressure monitor BP 3BT0-A)

3.4 ขั้นตอนดำเนินการวิจัย

ขั้นตอนดำเนินการวิจัย แบ่งออกเป็น 4 ขั้นตอนดังนี้

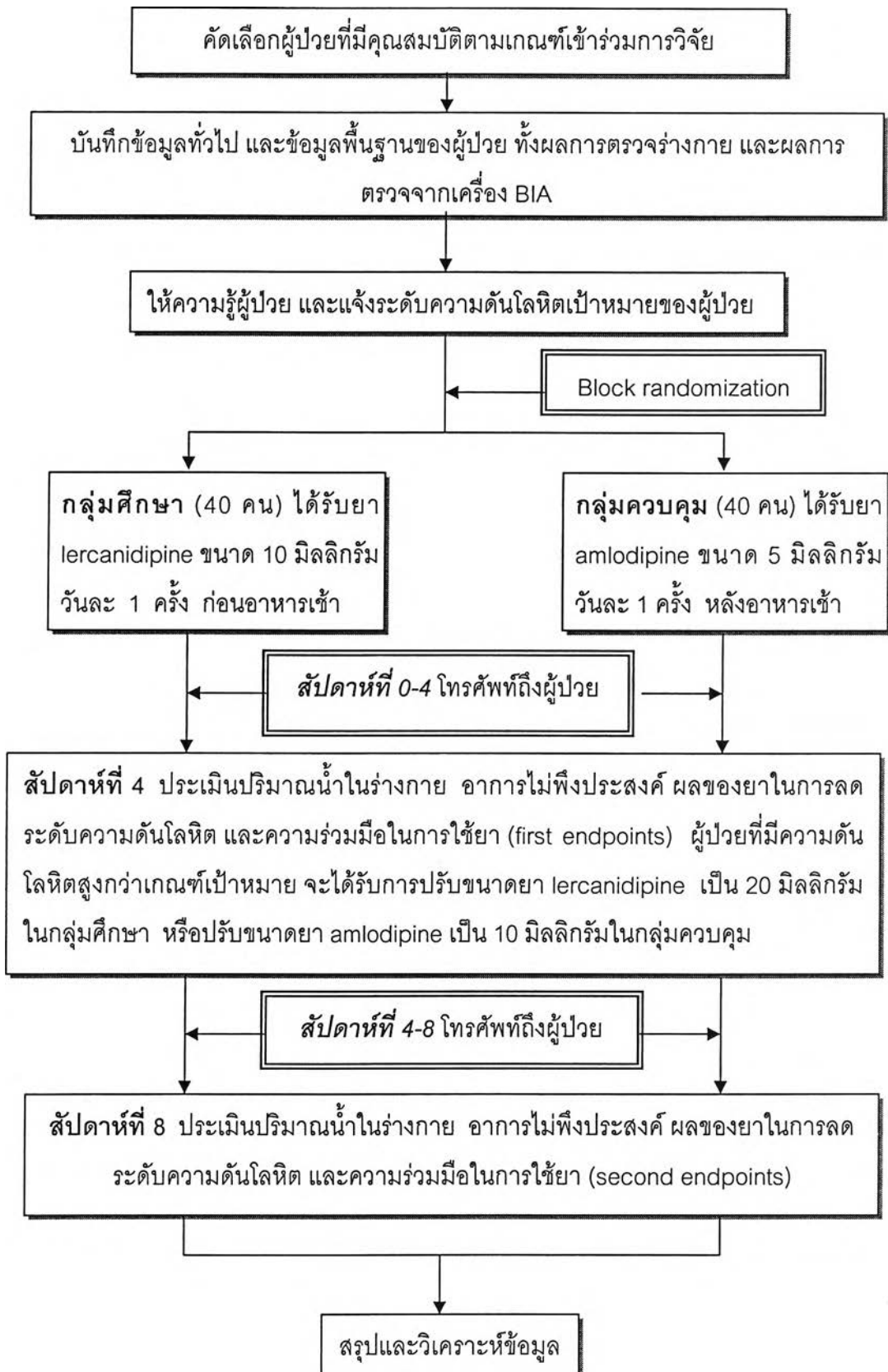
1. การเตรียมการก่อนการดำเนินการวิจัย
2. การดำเนินการวิจัย
3. การวิเคราะห์และอภิปรายผล
4. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนการดำเนินการวิจัย

1. ทบทวนเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องเพื่อเตรียมข้อมูลต่างๆในการกำหนดขั้นตอน และวิธีดำเนินการวิจัยที่เหมาะสม และวางแนวทางการดำเนินงานได้อย่างถูกต้องรัดกุม โดยผู้วิจัยได้ศึกษาถึงงานวิจัยต่างๆที่เกี่ยวข้องกับ การศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของ ยา lercanidipine และยาอื่นในกลุ่มเดียวกัน เพื่อนำข้อมูลเหล่านี้มาประยุกต์ใช้ในการดำเนินการวิจัย
2. คัดเลือกโรงพยาบาลที่จะดำเนินการวิจัย การคัดเลือกโรงพยาบาลมีหลักเกณฑ์ดังนี้ คือเป็นโรงพยาบาลที่มีความพร้อมและศักยภาพในการดำเนินการวิจัย ได้รับความยินยอมและการสนับสนุนจากผู้บริหารของโรงพยาบาล บุคลากรที่เกี่ยวข้องให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี และผู้ป่วยที่ต้องการศึกษามีจำนวนเพียงพอ ผู้วิจัยจึงเลือกดำเนินการวิจัยที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า กรุงเทพมหานคร
3. เสนอโครงร่างการวิจัยต่อคณะกรรมการพิจารณาโครงการวิจัยกรมแพทยทหารบก เพื่อพิจารณาทางด้านจริยธรรม และผ่านการอนุมัติโครงการวิจัย ในวันที่ 10 สิงหาคม พ.ศ. 2548
4. ติดต่อประสานงานกับเจ้าหน้าที่ของหน่วยงานที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยได้แก่ แผนกตรวจโรค อายุรกรรม แผนกประสาทวิทยา แผนกคลินิกผู้สูงอายุ แผนกโรคหัวใจและหลอดเลือด กง อายุรกรรม และ กองตรวจโรคผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า เพื่อให้การดำเนินการวิจัยมีความสะดวก รวดเร็ว และสมบูรณ์
5. จัดเตรียมเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยให้ครบถ้วน

ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัย แสดงดังรูปที่ 5

1. คัดเลือกผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์เข้าร่วมการวิจัย โดยผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูง และได้รับการคัดกรองจากแพทย์ตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่าง จะได้รับคำอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ วิธีการศึกษา ประโยชน์และผลเสียที่ผู้ป่วยอาจได้รับ จากนั้นให้ผู้ป่วยตัดสินใจเข้าร่วมการวิจัยอย่างอิสระ สำหรับผู้ป่วยที่ยินดีเข้าร่วมการวิจัยให้ลงลายมือชื่อในหนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย



รูปที่ 5 การดำเนินการวิจัย

2. บันทึกข้อมูลทั่วไป รวมทั้งข้อมูลพื้นฐานของการประเมินปริมาณน้ำในร่างกายและการตรวจร่างกาย เมื่อเริ่มต้นการวิจัย ในแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วยดัง ภาคผนวก ก เช่น ชื่อ สกุล เพศ อายุ สิทธิในการรักษาพยาบาล ประวัติการแพ้ยา โรคประจำตัว ยาที่ได้รับในปัจจุบัน ประวัติครอบครัว ประวัติทางสังคม วิธีการดำเนินชีวิต ผลการตรวจร่างกาย และค่าปริมาณน้ำในร่างกายจากการวัดโดยเครื่อง BIA เพื่อให้เป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนการดำเนินการวิจัย

การตรวจร่างกายโดยผู้วิจัย ประกอบด้วย การชั่งน้ำหนัก วัดสวนสูง วัด SBP และ DBP รวมถึงอัตราการเต้นของหัวใจ การวัดความดันโลหิตให้ผู้ป่วยนั่งพักเป็นเวลา 5 นาที โดยวัดในท่านั่ง 2 ครั้ง โดยแต่ละครั้งห่างกัน 2 นาที แล้วนำค่าที่ได้มาเฉลี่ย ถ้าความแตกต่างระหว่างการวัดทั้ง 2 ครั้ง มากกว่า 5 มิลลิเมตรปรอท ให้ทำการวัดเพิ่มแล้วนำค่าทั้งหมดมาเฉลี่ย

การตรวจสอบความถูกต้องของเครื่องมือ (calibrate) ก่อนการวิจัยโดยการนำเครื่อง BIA เชื่อมต่อกับเครื่องมือที่ใช้ในการ calibrate (MCR-1204) กรอกข้อมูล อายุ เพศ น้ำหนัก สวนสูง ตามข้อกำหนด ซึ่งต้องอ่านค่า impedance, phase, resistance และ reactance ได้ดังนี้

$$\text{impedance} = 505 \pm 7R (498-512R)$$

$$\text{phase} = 7.7 \pm 0.4 \text{ Deg} (7.3-8.1 \text{ Deg})$$

$$\text{resistance} = 500 \pm 7R (493-507R)$$

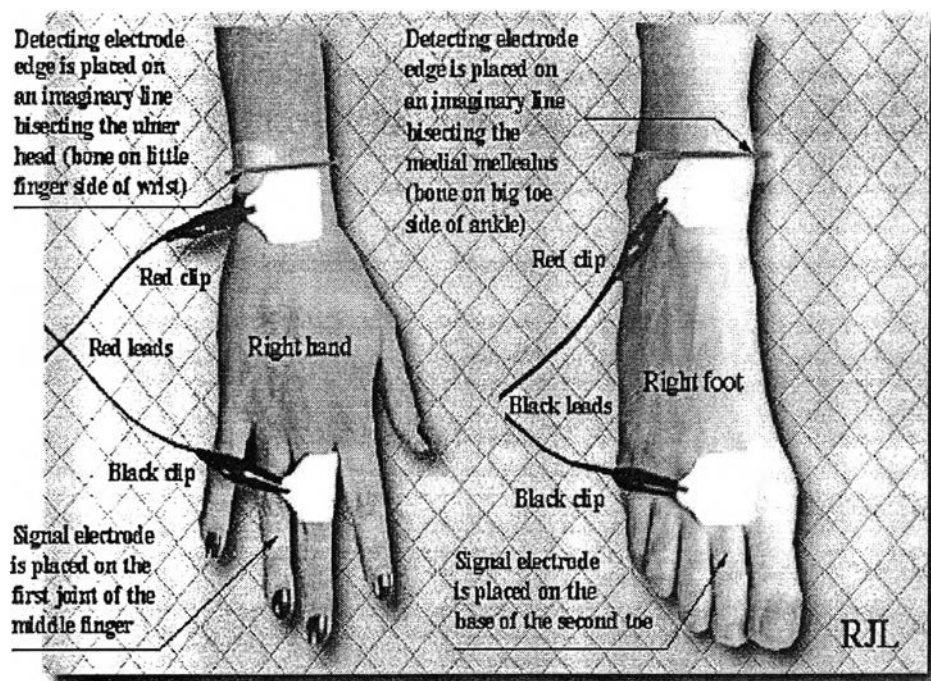
$$\text{reactance} = 67.7 \pm 4R (63.7-71.7R)$$

ก่อนการตรวจวัดปริมาณน้ำในร่างกายให้ความรู้ผู้ป่วยเกี่ยวกับการปฏิบัติตนก่อนการตรวจวัด (ภาคผนวก ข) และตรวจวัดปริมาณน้ำในร่างกายด้วยเครื่อง BIA มีขั้นตอนดังนี้

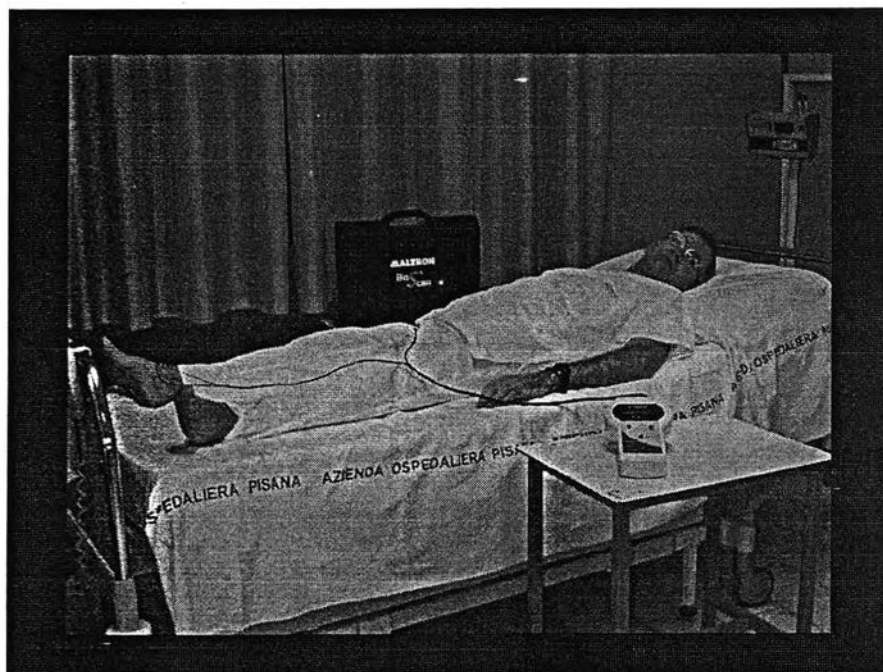
- (1) ให้ผู้ป่วยถอดรองเท้า และถุงเท้าข้างขวา (โดยทั่วไปแล้วจะทดสอบกับซีกขวาของร่างกาย) และนอนพักเป็นเวลา 5 นาที
- (2) ให้ผู้ป่วยนอนราบโดยกางแขนออกประมาณ 30 องศา และเท้าแยกจากกัน ถอดเครื่องประดับด้านที่ติดแผ่นอิเล็กโทรด (electrode) ออกให้หมด
- (3) ทำความสะอาดบริเวณที่จะติดแผ่นอิเล็กโทรดด้วยแอลกอฮอล์
- (4) ติดแผ่นอิเล็กโทรดบริเวณมือและเท้าข้างขวาดำแหน่งละ 2 แผ่น และเชื่อมต่อเครื่อง BIA กับแผ่นอิเล็กโทรดด้วยสายไฟสีแดงและสีดำ ดังรูปที่ 6 และ รูปที่ 7
- (5) เปิดเครื่องและกรอกข้อมูล อายุ เพศ น้ำหนัก สวนสูง ลงในเครื่อง BIA ซึ่งจะมีหน่วยความจำรับอยู่ในเครื่องอัตโนมัติ
- (6) กดปุ่มเพื่อเริ่มการทำงานของเครื่อง ในขณะที่วัดผู้ป่วยจะต้องนอนนิ่งๆ หรือมีการขยับตัวน้อยที่สุด เครื่องจะใช้เวลาเก็บข้อมูลประมาณ 3 นาที เครื่องจะส่งสัญญาณว่าเก็บ

ข้อมูลเสร็จสิ้นแล้ว วัดซ้ำอีกครั้งห่างจากครั้งแรกประมาณ 5 นาที แล้วนำค่าที่ได้มาเฉลี่ย

(7) บันทึกค่าต่างๆที่วัดได้ ลงในแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วย



รูปที่ 6 ตำแหน่งติดแผ่นอิเล็กโทรดที่มือและเท้า



รูปที่ 7 การเชื่อมต่อเครื่อง BIA กับอิเล็กโทรด

- 3 ให้ความรู้ผู้ป่วยเรื่องโรคความดันโลหิตสูง วิธีรักษาโรคความดันโลหิตสูง อันตรายที่อาจเกิดจากการมีความดันโลหิตสูง ประโยชน์ของการลดความดันโลหิต ยาที่ใช้ในการวิจัย วิธีการรับประทานยา อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดจากยา lercanidipine และ amlodipine และการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิต เพื่อให้ผู้ป่วยมีความรู้ความเข้าใจ และให้ความร่วมมือในการรักษา ตลอดจนสามารถสังเกตอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นพร้อมทั้งจดบันทึกแจ้งแพทย์หรือผู้วิจัย นอกจากนี้ผู้วิจัยทำการแจ้งระดับความดันโลหิตเป้าหมายเพื่อให้ผู้ป่วยตระหนักถึงความสำคัญและความจำเป็นในการรักษา
- 4 ทำการสุ่มตัวอย่างผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มควบคุมและกลุ่มศึกษา โดยวิธี block randomization และทำการสุ่มแบบ simple random sampling อีกครั้งเพื่อกำหนดว่ากลุ่มใดเป็นกลุ่มศึกษาและกลุ่มควบคุม
- 5 ให้ยาแก่ผู้ป่วยตามแบบแผนการรักษาที่ได้จากการสุ่ม โดยที่
 - กลุ่มควบคุมได้รับยา amlodipine ขนาด 5 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า
 - กลุ่มศึกษาได้รับยา lercanidipine ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้าเป็นเวลา 15 นาที
- 6 โทรศัพท์ถึงผู้ป่วยทุกสัปดาห์ในช่วงสัปดาห์ที่ 0 - 4 เพื่อติดตามอาการไม่พึงประสงค์ รวมถึงปัญหาต่างๆที่อาจเกิดกับผู้ป่วย พร้อมทั้งให้เบอร์โทรศัพท์ของผู้วิจัยแก่ผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ป่วยติดต่อหากเกิดอาการผิดปกติ หรือต้องการสอบถามข้อมูลใดๆจากผู้วิจัย หากผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จะทำการประเมินโดยใช้แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (Naranjo's Algorithm) ดังภาคผนวก ง
- 7 นัดผู้ป่วยเพื่อประเมินปริมาณน้ำในร่างกาย อาการไม่พึงประสงค์และประสิทธิผลของยาในการลดระดับความดันโลหิต ในสัปดาห์ที่ 4 การประเมินประสิทธิผลของยาในการลดระดับความดันโลหิตพิจารณาจากค่า SBP และ DBP ที่วัดหลังจากผู้ป่วยรับประทานยาครั้งสุดท้ายแล้วห่างจากเวลาในการวัดความดัน 22 - 24 ชั่วโมง (งดรับประทานยามื้อเช้าวันที่นัดตรวจ) หากพบว่าผู้ป่วยไม่สามารถลดความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์เป้าหมายตามแนวทางของ JNC 7 ผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาจะได้รับการปรับขนาดยา lercanidipine เป็น 20 มิลลิกรัมและในกลุ่มควบคุมจะได้รับการปรับขนาดยา amlodipine เป็น 10 มิลลิกรัม และจะคงขนาดยานี้ไว้จนถึงสิ้นสุดการวิจัยที่สัปดาห์ที่ 8 ส่วนผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตตามเกณฑ์เป้าหมายจะได้รับขนาดยาคงเดิมต่อไปจนถึงสัปดาห์ที่ 8 ประเมินปริมาณน้ำในร่างกายจากการตรวจวัดด้วยเครื่อง BIA ส่วนการประเมินอาการไม่พึงประสงค์ นั้นประเมินจากการบวมที่อวัยวะส่วนปลายและอาการไม่พึงประสงค์ประเภทอื่นๆจากผลการตรวจร่างกาย และจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยประเมินระดับความรุนแรงของการบวมที่อวัยวะส่วนปลาย นอกจากนี้ยังประเมินความ

ร่วมมือในการใช้ยา โดยการสัมภาษณ์ผู้ป่วยและการนับจำนวนยาที่เหลือ และตรวจสอบการใช้ยาของผู้ป่วยในระหว่างการทำวิจัย

- 8 โทรศัพท์ถึงผู้ป่วยทุกสัปดาห์ในช่วงสัปดาห์ที่ 4 - 8 (สัปดาห์ละ 1 ครั้ง) เพื่อติดตามอาการไม่พึงประสงค์รวมถึงปัญหาต่างๆที่อาจเกิดกับผู้ป่วย
- 9 นัดผู้ป่วยเพื่อประเมินปริมาณน้ำในร่างกาย อาการไม่พึงประสงค์ ประสิทธิภาพของยาในการลดระดับความดันโลหิต และความร่วมมือในการใช้ยาในสัปดาห์ที่ 8
- 10 ผู้วิจัยรวบรวมข้อมูล วิเคราะห์ และสรุปผลการวิจัย

ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์และอภิปรายผล

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ SPSS version 11.5 วิเคราะห์ด้วยวิธี intention to treat analysis ในกรณีที่ข้อมูลที่ต้องการศึกษาขาดหายไปไม่สมบูรณ์ ได้แก่ ปริมาณน้ำในร่างกาย อาการไม่พึงประสงค์ และระดับความดันโลหิต โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistic) และสถิติเชิงอนุมาน (statistical inference) ซึ่งกำหนดระดับนัยสำคัญที่ $\alpha = 0.05$ รายละเอียดอยู่ในหัวข้อ "การวิเคราะห์ข้อมูล"

ขั้นตอนที่ 4 สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัยจากข้อมูลที่ได้ ทั้งด้าน ผลการวิจัย การนำผลการวิจัยไปใช้ ข้อจำกัดในการวิจัย รวมทั้งข้อเสนอแนะ เพื่อเป็นแนวทางสำหรับการศึกษาวิจัยต่อไป

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ร้อยละ ความถี่ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ในการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเช่นอายุ เพศ ค่าพื้นฐานของผลการตรวจร่างกาย และผลตรวจจากเครื่อง BIA เป็นต้น และวิเคราะห์ผลการวิจัย เช่น ร้อยละของผู้ป่วยที่เกิดการบวมที่อวัยวะส่วนปลายที่รายงานโดยผู้ป่วย ที่ตรวจพบจากแพทย์ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม ร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถลดความดันโลหิตได้ถึงเป้าหมายตามเกณฑ์ของ JNC 7 ในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม และร้อยละของปริมาณนํ้านอกเซลล์ ปริมาณน้ำในเซลล์ และ ปริมาณน้ำรวมในร่างกายที่เพิ่มขึ้น เป็นต้น

การวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 2 กลุ่ม ทั้งข้อมูลคุณลักษณะของประชากร ข้อมูลพื้นฐานของผลการตรวจร่างกาย และผลการตรวจจากเครื่อง BIA ใช้ Chi-square หรือ Fisher's Exact test สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพ และใช้ Unpaired t - test หรือ One-way ANOVA สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ

การวิเคราะห์ที่ใช้ ANOVA ในการเปรียบเทียบความแตกต่างของปริมาณน้ำนอกเซลล์ ปริมาณน้ำในเซลล์ และ ปริมาณน้ำรวมในร่างกาย ระดับ SBP และ DBP ก่อนและหลังการได้รับ ยาระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม

การวิเคราะห์ที่ใช้ Paired-Samples T test หรือ Repeated measures one-way ANOVA ในการเปรียบเทียบความแตกต่างของปริมาณน้ำนอกเซลล์ ปริมาณน้ำในเซลล์ และ ปริมาณน้ำรวมในร่างกาย ระดับ SBP และ DBP ในผู้ป่วยรายเดียวกันก่อนและหลังการได้รับยา lercanidipine และ amlodipine

การวิเคราะห์ที่ใช้ Chi-square test หรือ Fisher's Exact test เปรียบเทียบความแตกต่างของผู้ป่วย 2 กลุ่มในด้านร้อยละของผู้ป่วยที่เกิดการรวมที่อวัยวะส่วนปลายที่รายงานโดยผู้ป่วย และที่ตรวจพบจากแพทย์ ร้อยละของผู้ป่วยที่เกิดการรวมที่อวัยวะส่วนปลายที่ระดับรุนแรงน้อย ปานกลาง และมาก ร้อยละของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ประเภทอื่นๆ และร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถลดความดันโลหิตได้ถึงเป้าหมายตามเกณฑ์ของ JNC 7