

ขนาดยากับการควบคุมความดันเลือด 24 ชั่วโมงของยาอินาลาพริล

ในผู้ป่วยความดันเลือดสูง

นางสาวอรพรรณ ปัญญาสำน



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2543

ISBN 974-346-590-1

ลิขสิทธิ์ของ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**DOSE AND 24-HOUR BLOOD PRESSURE CONTROL OF ENALAPRIL  
IN HYPERTENSIVE PATIENTS**

**Miss Oraphan Panyasan**

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

**Department of Pharmacy**

**Faculty of Pharmaceutical Sciences**

**Chulalongkorn University**


**Academic Year 2000**

**ISBN 974-346-590-1**

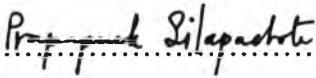
Thesis Title            Dose and 24-Hour Blood Pressure Control of Enalapril in  
                                  Hypertensive Patients  
By                            Miss Oraphan Panyasan  
Department            Pharmacy  
Thesis Advisor        Associate Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya, Ph.D.  
Thesis Co-advisor    Dr. Thanorm Supaporn, M.D.


---

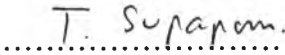
Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn  
University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree


  
.....Dean of Faculty of Pharmaceutical Sciences  
(Associate Professor Sunipon Pummakoon, Ph. D.)

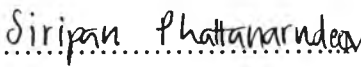
#### THESIS COMMITTEE

  
.....Chairman  
(Associate Professor Prapapuck Silapachote, M.Sc. in Pharm.)

  
.....Thesis advisor  
(Associate Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya, Ph.D.)

  
.....Thesis Co-advisor  
(Dr. Thanorm Supaporn, M.D.)

  
.....Member  
(Dr. Somkiat Sangwatanaroj, M.D.)

  
.....Member  
(Miss Siripan Phattananudee, M.Sc. in Pharm.)

อรรถพรณ ปัญญาसान : ขนาดยากับการควบคุมความดันเลือด 24 ชั่วโมงของยาอินาลาพริล ในผู้ป่วย ความดันเลือดสูง (DOSE AND 24-HOUR BLOOD PRESSURE CONTROL OF ENALAPRIL IN HYPERTENSIVE PATIENTS) อ.ที่ปรึกษา : รศ. ดร. ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา, อ. ที่ปรึกษาร่วม : น. พ. ถนอม สุภาพร: 116หน้า. ISBN 974-346-590-1

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงผลของขนาดยาอินาลาพริลต่อการควบคุมความดันเลือดตลอด 24 ชั่วโมง ในผู้ป่วย ความดันเลือดสูงในระดับไม่รุนแรงและปานกลาง จากการให้รับประทานยาวันละครั้ง และทำการวัดความดันเลือด 24 ชั่วโมง ด้วยเครื่องมือวัดความดันเลือดอัตโนมัติชนิดพกพา ( 24-hour ambulatory blood pressure monitoring machine ) ศึกษาในผู้ป่วย ความดันเลือดสูงชนิดปฐมภูมิ 21 ราย ณ แผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า การศึกษาประกอบด้วยทำให้ผู้ป่วยรับประทานยาหลอก เป็นเวลา 2 สัปดาห์ และกรณีที่มีการใช้ยาลดความดันเลือดมาก่อน ต้องหยุดยาและรับประทานยาหลอกอย่างน้อย 5 ครั้งชีวิตของยาลดความดันเลือดที่ให้อยู่ ผู้ป่วยที่มีค่าความดันเลือด Systolic Blood Pressure (SBP) ขณะนั่ง 140-179 มิลลิเมตรปรอท หรือ Diastolic Blood Pressure (DBP) ขณะนั่ง 90-110 มิลลิเมตรปรอท และค่าความดันเลือด diastolic เจลี่ย 24 ชั่วโมง  $\geq 85$  มิลลิเมตรปรอท หลังจากรับประทานยาหลอก จะถูกนำเข้าสู่การศึกษา และกำหนดการบริหารยาโดยผู้ป่วยความดันเลือดสูงชั้นอ่อน ได้รับยาอินาลาพริล 5 มิลลิกรัมต่อวันเป็นขนาดเริ่มต้น ขณะที่ผู้ป่วยความดันเลือดสูงชั้นปานกลางได้รับยาขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน หลังจาก 4 สัปดาห์ของการรักษา ทำการวัดความดันเลือดที่ห้องตรวจ (office BP) และด้วยเครื่องวัดความดันอัตโนมัติชนิดพกพา (ABPM) หากความดันเลือดไม่ได้ลดลงตามเกณฑ์ที่กำหนด [office DBP > 90 มิลลิเมตร] จะเพิ่มขนาดยาจาก 5 เป็น 10 มิลลิกรัมและจาก 10 เป็น 20 มิลลิกรัม หากความดันเลือดลดลงตามเกณฑ์ จะทำการลดขนาดยาจาก 5 เป็น 2.5 มิลลิกรัมและจาก 10 เป็น 5 มิลลิกรัมให้ยาเป็นเวลาอีก 4 สัปดาห์ แล้วทำการประเมินเหมือนขั้นตอนแรกอีกครั้งหนึ่ง

ภายหลังการศึกษาเป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยความดันเลือดสูงชั้นอ่อน 7 ราย จากผู้ป่วยจำนวน 11 ราย และชั้นปานกลาง 9 รายจากผู้ป่วยจำนวน 13 ราย ได้รับการปรับเพิ่มขนาดยาเนื่องจาก office DBP ยังคง  $\geq 90$  มิลลิเมตรปรอท จากการศึกษาผลการตอบสนองในการลดความดันเลือด ต่อการรักษาด้วยยา ขนาด 5-20 มิลลิกรัมพบว่าความดันโดยเฉลี่ย 24 ชั่วโมง, ความดันเฉลี่ยช่วงกลางวัน และความดันเฉลี่ยช่วงกลางคืน ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) ยาขนาด 5 มิลลิกรัมไม่ให้เกิดผลในการลดความดันเมื่อวัดผลด้วย office BP ( $p = 1.000$ )นอกจากนี้ได้ประเมินอัตราการลดลงของความดันเลือดต่อ 1 มิลลิกรัมของยาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยความดันเลือดชั้นอ่อนและชั้นปานกลาง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าประมาณ 1-2 มิลลิเมตรปรอท/มิลลิกรัมสำหรับ SBP และประมาณ 0.7 มิลลิเมตรปรอท/มิลลิกรัม สำหรับ DBP และพบว่าคุณลักษณะของผู้ป่วยแต่ละรายเช่น อายุ, เพศ, ความดันเริ่มต้น ไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับอัตราการลดลงของความดัน แม้ว่าผู้ป่วยความดันเลือดสูงชั้นอ่อนมีแนวโน้มที่จะมีอัตราการลดลงของความดันเลือดสูงกว่าผู้ป่วยความดันสูงชั้นปานกลางเล็กน้อย จากการคำนวณ BP loads และ Area Under the blood pressure Curve (AUC) เมื่อเพิ่มขนาดของยาจะมีการลดลงมากขึ้นแต่ไม่ใช่สัดส่วนที่เป็นเส้นตรง ด้วยขนาดยา 5 - 20 มิลลิกรัม 50 - 70 % ของความดันเลือดเฉลี่ย จะลดลงประมาณ 0 - 20 % จากความดันเลือดเลือดก่อนให้ยา มีช่วงเวลาน้อยมากที่ความดันเลือดลดลงเกินกว่า 30 % T : P ratio ที่คำนวณได้จากการศึกษานี้มีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อขนาดยาที่ให้เพิ่มขึ้น มีค่าแตกต่างกันค่อนข้างมากระหว่างผู้ป่วยแต่ละราย โดยเฉลี่ยอยู่ในช่วง 40 - 60 % ผลการลดความดันเลือดเหล่านี้ไม่ได้ทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วกว่าปกติ หรืออาการข้างเคียงอื่นใด

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....ลายมือชื่อนิสิต.....  
 สาขาวิชา.....เภสัชกรรม.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....  
 ปีการศึกษา.....2543.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

# #4176590733: MAJOR HOSPITAL AND CINICAL PHARMACY  
 KEYWORD: ENALAPRIL/HYPERTENSION/DOSE RESPONSE/ABPM  
 ORAPHAN PANYASAN: DOSE AND 24-HOUR BLOOD PRESSURE  
 CONTROL OF ENALAPRIL IN HYPERTENSIVE PATIENTS. THESIS  
 ADVISOR: ASSOC. PROF. DUANGCHIT PANOMVANA NA  
 AYUDHYA, Ph.D. THESIS CO-ADVISOR: Dr. THANOM SUPAPORN,  
 M.D. 116 PP. ISBN 974-346-590-1

The purpose of this study was to compare the 24-hour antihypertensive effects between different doses of enalapril in mild and moderate hypertensive patients by administered the drug once daily and monitored blood pressure by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) machine. The study was achieved in twenty-one mild to moderate primary hypertensive patients in out-patients department at Phramongkutklao Hospital. The study consisted of a 2-week placebo run-in period or on placebo for at least 5  $t_{1/2}$  to washout of any antihypertensive drug if previously taken. The patients with seated systolic blood pressure (SBP) 140-179 mmHg or diastolic blood pressure (DBP) 90-110 mmHg and 24-hour mean ambulatory DBP  $\geq$  85 mmHg after placebo were allocated into the study. Mild hypertensive patients were prescribed to start with 5 mg, while the moderate hypertensive patients were started with 10 mg of enalapril once daily. After 4 weeks the dosages were increased from 5 to 10 mg or from 10 to 20 mg for another 4 weeks if the patients did not achieve the target office BP [office  $>$  90 mmHg] while the doses were decreased from 5 to 2.5 mg and 10 to 5 mg if the patients were normalize with the initial doses. The office BP and the ambulatory blood pressure were monitored at the end of each period.

After 4 weeks of treatment period, It was found that seven of mild and nine of moderate hypertensive patients required titration doses from 5 to 10 mg and 10 to 20 mg of enalapril since their office DBP remained  $\geq$  90 mmHg. 24 hour BP ,day-time and night-time BP were all significantly reduced from baseline with 5-20 mg per day of enalapril administration ( $p < 0.05$ ). Enalapril in the dose of 5 mg per day showed no statistically significant reduction in office BP ( $p=1.000$ ). The mean rate of BP reduction per one mg of enalapril was no statistically significantly different between mild and moderate hypertensive patients. The rate was approximate 1-2 mmHg for SBP and 0.7 mmHg for DBP in both mild and moderate hypertensive patients. There were no relationship between rate of BP reduction and patient characteristics e.g. age, sex, although mild hypertensive patients and pretreatment BP was slightly higher than in moderate hypertensive patients. Calculation of BP loads and AUC found that higher dose resulted in higher reduction in BP loads and AUC above normal range but these reduction were not linearly proportion with doses. Mostly, enalapril would reduced BP to the extent of 0-20 % below the baseline BP of the patients, very few percentage of the BP were reduced beyond the extreme of  $>$  30 %. T : P ratio was varied among individual patients with the average around 40-60% and was likely to increase when treated with higher dose of enalapril. The antihypertensive effect was produced without the reflex tachycardia or other intolerance effects

Department.....Pharmacy.....Student's signature.....  
 Field of study.....Pharmacy.....Advisor's signature.....*Duangchit Panomvana*  
 Academic year.....2000.....Co-advisor's signature.....*T. Supaporn*



## ACKNOWLEDGEMENT

For successful completion of this work, I would like to express my profound gratitude to my advisor, Associate Professor Duangchit Panomana Na Ayudhya of the Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for her invaluable advice, enthusiastic encouragement throughout my study. Her understanding, kindness and patience are honestly appreciated.

I would like to express my sincere gratitude to my co-advisor, Doctor Thanom Supaporn, M.D., Nephrology Division, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital, for offering an opportunity to perform this research at Phramongkutklao Hospital. His constructive guidance and consultation during the entire study are deeply appreciated.

My great appreciation is extended to Doctor Somkiat Sangwatanaroj, M.D., Cardiovascular Division, Department of Medicine, Chulalongkorn University, Cardiac Center, King Chulalongkorn Memorial Hospital, for his invaluable suggestion.

A very special word of thank is sincerely given to all staffs in Nephrology Division, Department of Medicine, and Pharmacy Department, Phramongkutklao Hospital for their helpful cooperation and support in providing many facilities.

Many honest thanks are extended to all patients who participated in my study for their generous cooperation.

Above all, I gratefully have to say thank you to my parents, and my friends for their encouragement, and understanding. Further, my inspiration to do the study can be done successfully, because of their loves.

Oraphan Panyasan

## CONTENTS

	<b>Page</b>
Thai abstract.....	iv
English abstract.....	v
Acknowledgement.....	vi
Contents.....	vii
List of tables.....	viii
List of figures.....	x
List of Abbreviations.....	xi
<b>CHAPTER</b>	
I    INTRODUCTION.....	1
II   REVIEW OF LITERATURE.....	4
III  PATIENTS AND METHOD.....	40
IV  RESULTS AND DISCUSSION.....	49
V   CONCLUSION.....	93
References.....	97
Appendices.....	102
Biography.....	116

## LIST OF TABLES

Table	Page
1. Causes of secondary hypertension.	16
2. Causes of death in primary hypertension.	19
3. Complications of hypertension.	19
4. Definitions and classification of blood pressure levels (mm Hg).	21
5. Factors influencing prognosis.	24
6. Stratifying risk and quantifying prognosis	25
7. Demographic data of hypertensive subjects.	51
8. Laboratory data of hypertensive subjects.	52
9. Office blood pressure at the screening visit and after placebo run-in period or at baseline.	57
10. Office blood pressure and 24-hour ABP of hypertensive patients after placebo run-in period or at baseline.	58
11. Office blood pressure and 24-hour ABP of hypertensive patients at baseline and after first period of enalapril treatment.	65
12. Office blood pressure and 24-hour ABP of hypertensive patients at baseline and after enalapril treatment.	66
13. The effect of dosage of enalapril on the magnitude reduction of office blood pressure in hypertensive patients.	67



Table	Page
14. The effect of dosage of enalapril on the magnitude of reduction of ABP in hypertensive patients.	68
15. Mean change from baseline in office seated SBP and DBP (mmHg) after treatment with enalapril from Bergstrand et al. (3 weeks) compared with this study (4 weeks)	69
16. The effect of dosage administration on rate of blood pressure reduction in hypertensive patients.	71
17. The effect of dosage administration of enalapril on area above the normal blood pressure versus time curve.	84
18. % reduction of area under the curve of after treatment of enalapril hypertensive patient.	85
19. The frequency and magnitude of blood pressure loads at baseline and after enalapril treatment.	87
20. The effect of dosage administration of enalapril on the reduction in frequency of blood pressure loads.	88
21. The effect on the reduction in absolute blood pressure loads.	89
22. The trough and peak blood pressure changes and the trough: peak ratio after enalapril treatment.	92

## LIST OF FIGURES

Figure	Page
1. Schematic representation of the renin-angiotensin system (RAS).	11
2. Chemical structure of enalapril.	32
3. Ambulatory blood pressure monitoring machine.	47
4. The study flow chart.	48
5. Ambulatory hourly blood pressure data.	59
6. Ambulatory hourly heart rate data.	59
7. Flow chart of dose titration.	64
8. Comparison rate of blood pressure reduction between dosage of administration in mild hypertensive patients.	72
9. Comparison rate of blood pressure reduction between dosage of administration in moderate hypertensive patients.	73
10. Relationship between age VS rate of mean MAP reduction in mild and moderate hypertensive patients after administration 10 mg enalapril.	76
11. Comparison rate of blood pressure reduction between male and female hypertensive patients of administration 10 mg enalapril.	77

Figure	Page
12. Relationship between BMI VS rate of mean MAP reduction in mild and moderate hypertensive patient after administration 10 mg enalapril.	78
13. Relationship between pretreatment blood pressure VS rate of mean MAP reduction in mild and moderate hypertensive patients after administration 10 mg enalapril.	79
14. Comparison rate of blood pressure reduction between mild and moderate hypertensive patients after administration 10 mg enalapril.	80
15. Evaluation of antihypertensive therapy using the area under the systolic blood pressure curve with cutoff values of 140 mmHg during waking hours and 120 mmHg during sleeping for (a) placebo and (b) antihypertensive therapy.	81

**LIST OF ABBREVIATIONS**

ABP	ambulatory blood pressure
ABPM	ambulatory blood pressure monitoring
ACE	angiotensin converting enzyme
ALT	alanine aminotransferase
AST	aspartate aminotransferase
BMI	body mass index
BP	blood pressure
bpm	beat per minute
BUN	blood urea nitrogen
cm	centimeter
Cr	creatinine
DBP	diastolic blood pressure
HDL	high density lipoprotein
HR	heart rate
hr	hour
Ht	height
kg	kilogram
MAP	mean arterial pressure
mg	milligram
mmHg	millimeter mercury
min	minute
no	number
SBP	systolic blood pressure
SD	standard deviation
T:P ratio	trough to peak ratio
Wt	weight
OBP	office blood pressure