

ผลของแคปโทพริลและอีนาลาพริล ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของดิจ็อกซิน
ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวชาวไทย



นางสาวสมฤทัย ระตีสุนทร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2537

ISBN 974-583-849-7

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I 15225859

THE EFFECTS OF CAPTOPRIL AND ENALAPRIL ON DIGOXIN
PHARMACOKINETICS IN THAI PATIENTS WITH HEART FAILURE

Miss Somratai Ratisoontorn

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

Department of Pharmacy

Graduate School

Chulalongkorn University

1994

ISBN 974-583-849-7

Copyright of the Graduate School, Chulalongkorn University



พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

สมฤทัย ระตีสุนทร : ผลของแคปโตพริลและอีนาลาพริลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของดิจ็อกซินในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวชาวไทย (THE EFFECTS OF CAPTOPRIL AND ENALAPRIL ON DIGOXIN PHARMACOKINETICS IN THAI PATIENTS WITH HEART FAILURE)

อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร.ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา อ.ที่ปรึกษาร่วม : นพ. พูลชัย จิตอนันตวิทยา, 81 หน้า. ISBN 974-583-849-7

เนื่องจากพบการใช้ยาดิจ็อกซินร่วมกับ ACE inhibitor ได้บ่อย จึงทำการศึกษาถึงผลกระทบของยาแคปโตพริล และอีนาลาพริลที่มีต่อ เภสัชจลนศาสตร์ของดิจ็อกซินในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวชาวไทย โดยแบ่งผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลราชวิถีด้วยภาวะหัวใจล้มเหลวแบบเลือดคั่ง (NYHA class 2 และ 3) จำนวน 27 รายออกเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับดิจ็อกซินในขนาดคงที่วันละ 1 ครั้ง, กลุ่มที่ 2 ได้รับดิจ็อกซินร่วมกับอีนาลาพริลในขนาด 2.5-10 มิลลิกรัมต่อวัน, และกลุ่มที่ 3 ได้รับดิจ็อกซินร่วมกับแคปโตพริลในขนาด 25-50 มิลลิกรัมต่อวัน ระดับยาดิจ็อกซินในเลือดจะถูกวัดที่เวลาต่างๆ ได้แก่ 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12 และ 24 ชั่วโมง หลังได้รับยาและถูกนำไปคำนวณหาค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์เป็นส่วนใหญ่

ไม่พบว่ามีปฏิกริยาระหว่างยาที่มีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างแคปโตพริลหรืออีนาลาพริลกับเภสัชจลนศาสตร์ของดิจ็อกซิน ค่าเฉลี่ยของอัตราการคงที่ของการขจัดดิจ็อกซิน, อัตราคงที่ของการกระจายตัวของดิจ็อกซินและอัตราการคงที่ของการดูดซึมดิจ็อกซินเท่ากับ 0.01 ± 0.02 , 0.50 ± 0.28 และ 1.73 ± 2.43 ต่อชั่วโมงตามลำดับ ค่าสัมประสิทธิ์ของสหสัมพันธ์ระหว่าง creatinine clearance และ digoxin clearance เท่ากับ -0.29 ผู้ป่วยจำนวน 8 ราย (ร้อยละ 29.63) มีระดับยาในเลือดอยู่ในช่วงที่ให้ผลในการรักษา (0.8-2.0 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) ขณะที่ผู้ป่วยจำนวน 17 ราย (ร้อยละ 62.96) มีระดับยาในเลือดอยู่ในช่วง 0.5-2.5 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ระดับยาในเลือดที่เจาะที่เวลาต่างๆ กันได้ถูกนำมาทำนายระดับยาค่าสุดในเลือด เปรียบเทียบกับระดับยาค่าสุดที่วัดได้จริง พบว่าระดับยาที่คำนวณได้โดยใช้ระดับยาดิจ็อกซินในเลือด 2 ค่าคือค่าจากชั่วโมงที่ 8 และชั่วโมงที่ 12 แตกต่างจากระดับยาที่วัดได้จริงน้อยที่สุด ($p=0.68$) ถ้าใช้ข้อมูลระดับยาในเลือดเพียงค่าเดียวในการทำนาย ข้อมูลชั่วโมงที่ 8 จะใช้ได้แม่นยำกว่าข้อมูลชั่วโมงที่ 4 และข้อมูลชั่วโมงที่ 12

ไม่พบความจำเป็นที่จะต้องลดขนาดใช้ของยาดิจ็อกซินในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวชาวไทยที่ใช้ยาดิจ็อกซินร่วมกับแคปโตพริลหรืออีนาลาพริล

ภาควิชา เภสัชกรรม
สาขาวิชา เภสัชกรรมโรงพยาบาลและคลินิก
ปีการศึกษา 2536

ลายมือชื่อนิสิต *สมฤทัย ระตีสุนทร*
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา *ดร. พูลชัย*
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม *ดร. พูลชัย*



C575103 : MAJOR PHARMACY
KEY WORD: DIGOXIN/ PHARMACOKINETICS/ CAPTOPRIL/ ENALAPRIL

SOMRATAI RATISOONTORN : THE EFFECTS OF CAPTOPRIL AND ENALAPRIL ON
DIGOXIN PHARMACOKINETICS IN THAI PATIENTS WITH HEART FAILURE. THESIS
ADVISOR : ASSO. PROF. DUANGCHIT PANOMVANA NA AYUDHYA, Ph.D.COADVISOR:
POONCHAI CHITANUNTAVITAYA, Cert.Med. 81 pp. ISBN 974-583-849-7

As concurrent use of digoxin with the ACE inhibitor is common, the effects of captopril and enalapril on the steady-state pharmacokinetics of digoxin in Thai patients with heart failure were studied. Twentyseven patients admitted in Rajvithi Hospital with congestive heart failure (NYHA class 2 and 3) were divided into 3 groups. The digoxin group received digoxin once daily, the enalapril group received digoxin once daily together with enalapril (2.5-10 mg/d) and the captopril group received digoxin once daily together with captopril (25-50 mg/d). Plasma digoxin concentrations were measured at 0,0.5, 1,2,3,4,8,12, and 24 hour. Pharmacokinetic parameters were calculated mainly by computer programs.

Both captopril and enalapril did not show a significant effect or a suggestive trend for any interaction with steady-state digoxin pharmacokinetics. The mean value of elimination rate constant, distribution rate constant, and absorption rate constant estimated from RSTRIP program were 0.01 ± 0.02 , 0.50 ± 0.28 , and 1.73 ± 2.43 (/hour) respectively. The correlation of creatinine clearance and digoxin clearance was poor ($r = -0.29$). The serum digoxin concentration of eight patients (29.63%) were within the therapeutic range (0.8-2.0 ng/ml) while seventeen patients (62.96%) were within the range of 0.5-2.5 ng/ml. Predicted trough concentrations were estimated from different pairs of serum digoxin concentrations. The predicted concentrations estimated from two serum concentrations, at about 8 and 12 hour after the last dose, were least difference from the measured values ($p = 0.68$). If only one serum concentration was used for the estimation, the concentration obtained at about 8 hour was shown to be more accurate than those obtained from 4 or 12 hour.

From this study, dosage reduction are not necessary for congestive heart failure patients with normal renal function, concurrently use of digoxin with either captopril or enalapril.

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....

สาขาวิชา.....เภสัชกรรมโรงพยาบาลและคลินิก.....

ปีการศึกษา.....2536.....

ลายมือชื่อนิติศ.....*นิติศ*.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....*37*.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....*edp*.....



ACKNOWLEDGMENT

I would like to express my profound gratitude to my advisor, Associate Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya, Ph.D. for her invaluable advises, guidance, some financial support, and encouragement throughout this study.

My sincere appreciation is extended to my thesis coadvisor, Poonchai Chitanuntavitaya, MD., Cert.Med. for his supervision, interest and suggestions throughout the course of this thesis.

I am deeply grateful to Assistant Professor Chintana Mokavech and her staff in the Department of Toxicology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital ; Colonel Dhasanai Suriyachan, Colonel Supen Patarakitvanit and staffs in the Department of Pharmacology, Pramongkutklao College of Medicine for providing laboratory facilities

I am also thankful to all staff members in the Department of Medical, Pharmacy, and Nursing of Rajvithi hospital for their helpful cooperation.

Special thanks are expressed to Abbott Laboratories Ltd., BLH Trading Co.Ltd., and Bristol-Myers Squibb (Thailand) Ltd. for partial providing the reagents and drug samples.

Finally, I am deeply obliged to the Graduate School, Chulalongkorn University, for granting partial financial support to this project.



CONTENTS

	Page
Thai Abstract.....	iv
English Abstract.....	v
Acknowledgment.....	vi
Contents.....	vii
List of Tables.....	viii
List of Figures.....	x
Abbreviations.....	xi
Chapter	
I Introduction.....	1
II Review of literature	
Digoxin.....	4
Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of heart failure.....	16
Interaction of digoxin and ACE inhibitors.....	26
Fluorescence polarization immunoassay.....	28
III Materials and methods	
Materials.....	30
Methods.....	32
IV Results and discussion.....	37
V Conclusion.....	71
References.....	73
Appendices.....	77
Vitae.....	81

LIST OF TABLES

Table		Page
1	Effect of disease states on pharmacokinetics of digoxin.....	13
2	Agents affecting the pharmacokinetics of digoxin.....	14
3	Adverse drug reactions of digoxin.....	16
4	Pharmacodynamic changes associates with the administration of ACE inhibitors.....	20
5	Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of oral ACE inhibitors.....	23
6	Characteristics of patients.....	38
7	Clinical assessment of patients.....	39
8	Dose of digoxin, captopril, and enalapril.....	40
9	Serum digoxin concentrations of the digoxin group.....	41
10	Serum digoxin concentrations of the enalapril group.....	42
11	Serum digoxin concentrations of the captopril group.....	43
12	Pharmacokinetic parameters calculated from the patient's data....	46
13	Pharmacokinetic parameters calculated from the serum digoxin concentrations.....	47
14	Comparison of the digoxin elimination rate constants calculated from serum digoxin concentrations by using RSTRIP program among different treatment groups.....	48
15	Comparison of the digoxin distribution rate constants calculated from serum digoxin concentrations by using RSTRIP program among different treatment groups.....	49
16	Comparison of the digoxin absorption rate constants calculated from serum digoxin concentrations by using RSTRIP program among different treatment groups.....	50
17	Comparison of the digoxin elimination rate constants calculated from serum digoxin concentrations by using noncompartment modeling program among different treatment groups[1].....	51
18	Comparison of the digoxin elimination rate constants calculated from serum digoxin concentrations by using noncompartment modeling program among different treatment groups[2].....	52

19	Comparison of the digoxin half-life calculated from serum digoxin concentrations by using RSTRIP program among the different treatment groups.....	53
20	Comparison of the digoxin half-life calculated from serum digoxin concentrations by using noncompartmental modeling program among the different treatment groups.[1].....	54
21	Comparison of the digoxin half-life calculated from serum digoxin concentrations by using noncompartmental modeling program among the different treatment groups.[2].....	55
22	Comparison of digoxin volume of distribution estimated from serum digoxin concentrations among the different treatment groups.....	56
23	Comparison of the digoxin elimination rate constants estimated from various methods.....	58
24	Comparison of the digoxin volume of distribution estimated from various methods.....	59
25	Least Significant Difference test for digoxin volume of distribution estimation methods.....	60
26	The correlation coefficient of creatinine clearance and digoxin clearance.....	63
27	Measured and predicted serum digoxin concentrations[1].....	65
28	Measured and predicted serum digoxin concentrations[2].....	66
29	Measured and predicted serum digoxin concentrations[3].....	67
30	Measured and predicted serum digoxin concentrations[4].....	68
31	Comparison between measured and predicted values estimated from different number and sampling times of serum digoxin samples.....	69

List of Figures

Figure		Page
1	A diagram of molecular structure of digoxin.....	5
2	Digoxin Metabolic Pathways.....	9
3	Schematic representation of the steady-state distribution and the fate of a 0.25 mg digoxin tablet in an adult.....	11
4	Relationships between left ventricular end-diastolic volume [and pressure] and stroke volume, and the effects of different treatment modalities.	17
5	Simplified representation of the role of the renin-angiotensin-aldosterone system and kinin-prostaglandin systems in the maintenance of the congestive heart failure state.....	19
6	The graphic formulars of captopril, enalapril, and enalaprilat.....	21
7	Mean concentration values of each group of the patients.....	44
8	The correlation between creatinine clearance and digoxin clearance.....	62

ABBREVIATIONS

%	=	percent
cm	=	centimeter
d	=	day
dl	=	deciliter
hr	=	hour
Ke	=	elimination rate constant
kg	=	kilogram
L	=	liter
m ²	=	square meter
mcg	=	microgram
mg	=	milligram
min	=	minute
ml	=	milliliter
ng	=	nanogram
Vd	=	volume of distribution
yr	=	year