

การศึกษาเปรียบเทียบโลหิตพลศาสตร์ และผลทางคลินิกในการบริหาร  
ยาอินาลาพริลในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจวายกับวิธีที่ใช้กันดั้งเดิม :  
การทดลองทางคลินิกแบบสุ่มทดลอง



योगเฮา กูย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาการพัฒนาสุขภาพ หลักสูตรการพัฒนาสุขภาพ  
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2541  
ISBN 974-331-495-4  
ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**HEMODYNAMIC AND CLINICAL EFFECTS OF  
ENALAPRIL IN MANAGEMENT OF CHILDREN  
WITH CONGESTIVE HEART FAILURE:  
A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY**

**Mr. YONGHAO GUI**

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Health Development  
Health Development Program  
Graduate School  
Chulalongkorn University  
Academic Year 1998  
ISBN 974-331-495-4**

Title : Hemodynamic and Clinical Effects of Enalapril in  
Management of Children with Congestive Heart Failure:  
A Randomized, Placebo-Controlled Study

By : Yonghao Gui, MD

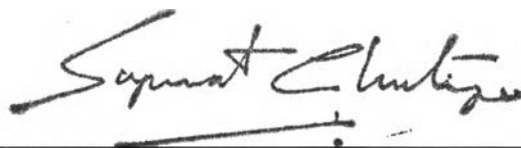
Program : Health Development

Thesis Advisor : Professor Chitr Sitthi-amorn, M.D., M.Sc., Ph.D.

Thesis Co-Advisor : Associate Professor Supornchai Kongpatanakul, M.D.

---

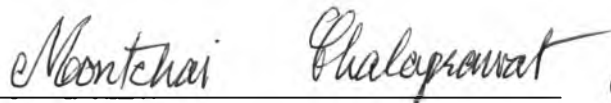
Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in partial fulfillment  
of the requirement for the Master's Degree



(Prof. Supawat Chutivongse, M.D.)

Dean of Graduate School

Thesis Committee



(Asst. Prof. Montchai Chalaprawat, M.D., M.Sc.)

Chairman



(Prof. Chitr Sitthi-amorn, M.D., M.Sc., Ph.D.)

Thesis Advisor



(Assoc. Prof. Supornchai Kongpatanakul, M.D.)

Thesis Co-Advisor



(Mrs. Somrat Lertmaharit, M.Med.Stat.)

Member

ของเขา กุช : การศึกษาเปรียบเทียบโลหิตพลศาสตร์และผลทางคลินิกในการบริหารยา enalapril ในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจวายกับวิธีที่ใช้รักษาในปัจจุบัน : การทดลองทางคลินิกแบบสุ่มทดลอง (HEMODYNAMIC AND CLINICAL EFFECTS OF ENALAPRIL IN MANAGEMENT OF CHILDREN WITH CONGESTIVE HEART FAILURE : A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY). อ. ที่ปรึกษา : ศ.นพ.จิตร์ สิทธิอมร, อ. ที่ปรึกษาร่วม : รศ.นพ.สุพรชัย กองพัฒนากุล ; 57 หน้า. ISBN 974-331-495-4

วัตถุประสงค์ : เพื่อประเมินผลทางโลหิตพลศาสตร์และผลทางคลินิกของ enalapril ในการรักษา ผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะหัวใจวาย และผลข้างเคียงของยาที่อาจเกิดขึ้น

รูปแบบการทดลอง : การทดลองทางคลินิกแบบสุ่มทดลอง

สถานที่ทำวิจัย : โรงพยาบาลเด็กของ Shanghai Medical University

ผู้ป่วย : ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยโรคว่ามีภาวะของหัวใจวาย จำนวน 84 ราย ถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มตามสาเหตุของภาวะหัวใจวายที่มีเกิดมาจากโรคหัวใจที่เป็นมาแต่กำเนิด หรือจาก impaired systolic function ผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มถูกสุ่มให้ได้รับยา enalapril ร่วมกับวิธีที่ใช้รักษาในปัจจุบันจำนวน 42 ราย อีกกลุ่มได้รับยาหลอกร่วมกับวิธีที่ใช้รักษาในปัจจุบันจำนวน 42 รายเช่นเดียวกัน

การรักษา : ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ได้รับการรักษาที่ใช้รักษาในปัจจุบันนาน 48 ชั่วโมง ก่อนที่จะเริ่มทำการทดลองในกลุ่มที่ได้รับ enalapril จะได้รับยา enalapril ขนาด 0.1 มก./กก./วัน ในวันแรก แล้วเพิ่มขนาดเป็น 0.15 มก./กก./วัน ในวันที่ 2 จากนั้นเพิ่มเป็น 0.25 มก./กก./วัน โดยกำหนดให้ขนาด 0.25 มก./กก./วัน เป็นขนาดที่จะคงไว้ถ้าผู้ป่วยทนได้ ในระหว่างการทดลอง สำหรับกลุ่มควบคุมให้การรักษาแบบปัจจุบันร่วมกับยาหลอก

ผลการรักษา : หลังการรักษา 2 สัปดาห์ ทั้ง 2 กลุ่ม มีผลการรักษาที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งทางด้าน cardiac contractility อาการและอาการแสดงทางคลินิก ( $P < 0.05$ ) กล่าวคือ cardiac contractility เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อัตราการเต้นของหัวใจ, อัตราการหายใจ และขนาดของตับลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กลุ่มที่ได้รับยา enalapril มีผลการรักษาดีขึ้น 22% (95% CI: 3%-41%) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยมีค่า cardiac contractility ที่กลับเข้าสู่เกณฑ์ปกติ รวมทั้งมีค่า VCFc สูงขึ้น และการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจ, อัตราการหายใจ และขนาดของตับอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ทั้งนี้ไม่มีอาการอื่นไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงระหว่างที่ทำการทดลอง โดยพบค่าของ  $Na^+$ ,  $K^+$  เพิ่มขึ้นเล็กน้อย ค่าของ creatinine และ urea ลดลงเล็กน้อย นอกจากนี้หลังการรักษาทั้ง 2 กลุ่ม มีระดับของความดันโลหิตที่ลดลงเล็กน้อยอย่างมีนัยสำคัญ

สรุปการทดลอง : การใช้ยา enalapril ร่วมกับการรักษาที่ใช้ในปัจจุบันในเด็กที่มีภาวะของหัวใจวายนั้น มีผลทำให้โลหิตพลศาสตร์และผลทางคลินิกดีขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาที่ใช้ในปัจจุบัน สำหรับการประเมินผลการรักษา ระยะยาวทางด้านผลกระทบทางเศรษฐกิจนั้นจำเป็นต้องทำการทดลองทางคลินิกที่มีการติดตามยาวนานต่อไป

ภาควิชา ..... การพัฒนาสุขภาพ  
สาขาวิชา ..... การพัฒนาสุขภาพ  
ปีการศึกษา ..... 2541

ลายมือชื่อนิสิต .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

## 4075381630 : MAJOR HEALTH DEVELOPMENT

KEY WORD: ENALAPRIL/CONGESTIVE HEART FAILURE/CHILDREN/RANDOMIZED CONTROLLED STUDY

YONGHAO GUI: HEMODYNAMIC AND CLINICAL EFFECTS OF ENALAPRIL IN MANAGEMENT OF CHILDREN WITH CONGESTIVE HEART FAILURE: A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY. THESIS ADVISOR: PROF. CHITR SITTHI-AMORN, M.D., Ph.D., THESIS COADVISOR: ASSOC.PROF. SUPORNCHAI KONGPATANAKUL, M.D. 57 pp. ISBN 974-331-495-4

Objective: To assess hemodynamic and clinical effects of Enalapril in treating children with congestive heart failure and possible side effects of Enalapril in pediatric population.

Design: A randomized placebo controlled clinical study.

Setting: Children's Hospital of Shanghai Medical University.

Patients: Eighty-four consecutive children diagnosed with congestive heart failure were stratified into 2 strata, according to whether congestive heart failure was caused by congenital heart disease or by impaired systolic function. Within each stratum, patients were randomly assigned into the Enalapril + conventional therapy (Enalapril group, n=42) or placebo + conventional group (controlled group, n=42).

Intervention: Both group at least had conventional therapy 48 hours before study started. Enalapril group then were added Enalapril from 0.1mg/kg/day (day 1); 0.15mg/kg/day (day2) to 0.25mg/kg/day. Dosage at 0.25mg/kg/day maintained while patients were tolerated during the study. Patients in controlled group continued their conventional therapy plus placebo.

Results: After two weeks treatment, both group showed a significant improvement in their cardiac contractility and clinical symptoms and signs. Cardiac contractility index increased significantly, and heart rate, respiratory rate, liver size decreased significantly within each group after treatment (p <0.05). Enalapril group had an additional achievement to compare with controlled group. Enalapril group showed a further improvement of increasing 22%(95% CI: 3%-41%) more patients whose cardiac contractility had been back to normal range. Enalapril group also showed a significant additional improvement of increasing VCFc, reducing heart rate, respiratory rate, live size compared with controlled group. Though significant reduction of cardiathoracic ratio and gaining body weight did happen in enalapril group, but statistically no difference when compared with the controlled group. No severe side effects had been found during study period. Sodium, potassium slightly increased and creatinine, urea slightly decreased after treatment in both groups. Blood pressure dropped mildly with no significant difference within and between group.

Conclusion: Enalapril in conjunction with conventional therapy in treating children with congestive heart failure can provide additional hemodynamic and clinical improvements compared with conventional therapy alone. In order to evaluate its long term effects and economic impact, a further long term clinical trial is necessary.

ภาควิชา..... HEALTH DEVELOPMENT

สาขาวิชา..... HEALTH DEVELOPMENT

ปีการศึกษา..... 2541

ลายมือชื่อผู้นิสิต..... 

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... 

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... 

## ACKNOWLEDGEMENT

The author wishes to express his gratitude to his advisor, Dr. Supornchai Kongpatanakul, for his guidance, encouragement and hospitality during the author's whole period of training program. Special thanks should be delivered to Dr. Chitr Sitti-amorn for his exceptionally wise and encouraging criticism and advice even prior to the commencement of this program until now.

The author is also grateful to his biostatistician, Dr. Somrat Lertmaharit and all other teacher especially Dr. Somjai Wangsuphachart, Dr. Monchai Chalaprawat for their invaluable comments and suggestions throughout this program, and to the staffs in Thai CERTC Consortium Office for their effective support. Especially to Ms. Herminia (Tati) Mekanandha who always keeps the intensive atmosphere cheerful. The author also wants to express his thanks and appreciation to all his fellow friends, whose friendship will be everlasting.

The author wishes to thank Dr. Zhu qirong, Dr. Ning shoubao, Dr. Xu shumei and Dr. Sheng feng for their academic support while conducting this research at Children's Hospital of Shanghai Medical University.

The author also wishes to thank his colleagues for their kind support and cooperation during the research.

Finally, the author particularly thanks for INCLEN, the Rockefeller foundation and Chulalongkorn University for giving him a precious opportunity to study in this Clinical Epidemiology/Health Development Program.

## CONTENTS

	Page
ABSTRACT (THAI).....	iv
ABSTRACT (ENGLISH).....	v
ACKNOWLEDGMENT.....	vi
LIST OF TABLE.....	xi
<b>CHAPTER</b>	
<b>1. BACKGROUND AND RATIONALE.....</b>	<b>1</b>
<b>2. LITERATURE REVIEW.....</b>	<b>4</b>
<b>3. RESEARCH METHODOLOGY.....</b>	<b>7</b>
3.1 Research Questions and Objectives.....	7
3.1.1 Research Questions.....	7
3.1.2 Research Objectives.....	7
3.1.3 Hypothesis.....	8
3.2 Conceptual Framework.....	9
3.2.1 Operation Definition.....	10
3.3 Research Design.....	11
3.3.1 Research Design Model.....	11
3.4 The Sample.....	12
3.4.1 Target Population.....	12
3.4.2 Sample Population.....	12

3.4.3	Eligible Criteria.....	12
3.4.4	Sample Size Estimation.....	14
3.5	Experimental maneuver.....	15
3.5.1	Sampling of population.....	15
3.5.2	Randomization Method.....	15
3.5.3	Blindness.....	16
3.5.4	Intervention.....	17
3.6	Measurement.....	18
3.6.1	Outcome Variable.....	18
3.6.2	Demographic Data and Baseline Data.....	21
3.7	Consideration of Some Confounding Factors and Bias.....	21
3.7.1	Selection Bias .....	21
3.7.2	Measurement Bias.....	21
3.8	Data Collection.....	22
3.9	Data Analysis.....	22
3.9.1	Hypothesis Testing.....	22
3.10	Ethical Consideration.....	25
3.11	Limitation.....	25
3.12	Benefits of This Study.....	26
3.13	Obstacle and Strategies to Solve the Problems.....	26
3.14	Administration and Time Table.....	26
<b>4.</b>	<b>RESULTS.....</b>	<b>28</b>
4.1	Hemodynamic Effects.....	30



4.2 Symptoms and Signs of Congestive Heart Failure.....	32
4.3 Laboratory Safety Test.....	35
4.4 Side Effects Monitoring.....	36
<b>5. DISCUSSION.....</b>	<b>38</b>
5.1 Modified and Unprocessed Procedures.....	38
5.2 Methodology Considerations.....	39
5.2.1 Effectiveness of Randomization Procedures.....	39
5.2.2 Design Features.....	40
5.2.3 Generalizability.....	40
5.3 Therapeutic Effects.....	40
5.3.1 Hemodynamic Effects.....	41
5.3.2 Clinical Effects.....	43
5.3.3 Laboratory Test and Side Effects Observation.....	44
5.3.4 Dosage Toleration.....	45
5.4 Consideration of Limitations in This Study.....	44
5.4.1 Short term Study.....	46
5.4.2 Economic Consideration.....	47
<b>6. CONCLUSION.....</b>	<b>48</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>50</b>
APPENDIX	
A. Data Collection Form.....	54
B. Diagnostic Criteria for Congenital Heart Failure.....	55

C. Consent Form.....56

VITAE.....57

## LIST OF TABLES

Tables	Pages
3.1 Inclusion Criteria.....	13
3.2 Exclusion Criteria.....	13
3.3 Clinical Variables.....	20
3.4 Primary and Secondary Questions Analysis.....	23
4.1 Baseline Demographic Data of Two Groups.....	29
4.2 The laboratory Safety Measure at Baseline.....	30
4.3 Hemodynamic Variables at Baseline.....	30
4.4 Hemosynamic Variables Measured at Baseline, during Enalapril Treatment and During Placebo Treatment .....	31
4.5 Comparison of Improving Rate of Contractility in Patients with Different Cause of CHF.....	33
4.6 Comparitive Change in Symptoms and Signs of CHF In Enalapril and Controlled group after 14days Treatment.....	34
4.7 Comparative Change in Laboratory Tests Before and After Study.....	36
4.8 Comparative Change of Systolic Blood Pressure Between Two Groups.....	36
4.9 General Performance of Enalapril and Controlled Group During Treatment Period .....	37