

私立中山醫學院醫學研所碩士論文  
Master Thesis, Institute of Medicine,  
Chung Shan Medical and Dental College

血管收縮素轉換 阻斷劑和其他抗高血  
壓藥物引發咳嗽副作用的比較

(Association between cough and Angiotensin  
converting enzyme inhibitor versus  
other type of anti-hypertension agents)

指導教授：林中生博士 (Chung-Sheng Lin, M.D., Ph.D.)

研究生：凌家珊 (Kar-San Ling) 撰

中華民國九十年六月

(June, 2001)

本論文為中山醫學院授予醫學碩士學位之必備條件之一，經中山醫學院醫學研究所碩士論文考試委員會審查合格及口試通過。

### 口試委員

台中榮民總醫院心臟科教授

陳穎從 教授

中山醫學院醫學研究所副教授

吳得進 博士

中山醫學院醫學研究所教授  
(論文指導教授)

林中生 博士

中華民國九十年六月

學生凌家珊論文題目為「血管收縮素轉換阻斷劑和其他抗高血壓藥物引發咳嗽副作用的比較」，其論文考試委員會審查合格及口試通過，並由其指導教授核閱後無誤。

指導教授： 林中生 博士      簽名： \_\_\_\_\_

中華民國九十年六月

## 誌謝

在論文終於完成即將付梓之際，心存感念，特別是本篇論文的指導教授：私立中山醫學院校長兼醫學研究所教授林中生博士。由於林教授的提攜使得以進入研究之門，經他提示研究方向並且在公務繁忙之餘不厭其煩的指導與鼓勵，使本研究得以順利完成。

還有承蒙私立中山醫學院公共衛生學系李鴻森副教授指導數據統計與資料分析，由於李副教授在百忙中不辭辛勞的幫忙，使得本論文在很短的時間內順利完成。

同時感謝臺中榮民總醫院內科部主任兼心臟科教授陳穎從教授及私立中山醫學院醫學研究所副教授吳得進博士，在百忙中擔任本論文審查委員及詳盡指導。在此致以最深的謝意。

# 中文摘要

## 背景：

有顯著數量的病人在使用血管收縮素轉換阻斷劑 (Angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI) 後，引發無法解釋的、且持續性咳嗽的副作用，這惱人的副作用也限制了血管收縮素轉換阻斷劑 (ACEI) 的使用。血管收縮素轉換阻斷劑 (ACEI) 引發咳嗽副作用的機制可能跟抑制激肽素-II (Kininase-II) 的活性有關，因抑制了激肽素-II (Kininase-II) 的活性，將會使激肽 (Kinins)，物質 -P (Substance-P) 和前列腺素 (Prostaglandins) 的累積，而這些累積的物質將引發咳嗽的副作用。新發展出來的選擇性血管收縮素-II 接受器阻斷劑 (Selective angiotensin-II receptor antagonist, AII blockers) 雖然和血管收縮素轉換阻斷 (ACEI) 同樣作用在腎活素-血管收縮素系統 (Renin-angiotensin system)，但不影響緩激肽系統 (Bradykinin system)，故理論

上應不會有咳嗽的副作用。所以，我們設計本研究，以評估血管收縮素-II 接受器阻斷劑 (AII blockers) 與其他傳統抗高血壓藥物發生咳嗽的比率作比較。

目的：

為探討作用於同樣腎活素-血管收縮素系統 (Renin-angiotensin system, RAS) 的血管收縮素-II 接受器阻斷劑 (AII blockers) 是否有類似血管收縮素轉換 阻斷劑 (ACEI) 的咳嗽副作用。我們比較血管收縮素-II 接受器阻斷劑 (AII blockers) 與其他非作用於腎活素-血管收縮素系統 (RAS) 的抗高血壓藥物產生咳嗽副作用的比較。

## 研究設計及方法：

有 63 位因服用血管收縮素轉換 阻斷劑 (Angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI) 引發咳嗽副作用的病人，被隨機分配在兩組使用不同藥物治療的組別，分別為同樣作用在腎活素-血管收縮素系統 (Renin-angiotensin system, RAS) 的血管收縮素-II 接受器阻斷劑 (Angiotensin-II receptor antagonist agents, Valsartan or Losartan) 或其他非作用於腎活素-血管收縮素系統 (RAS) 的抗高血壓藥物，如鈣離子阻斷劑 (Calcium channel antagonist agents), 貝他 - 腎上腺素阻斷劑 (Beta-adrenergic antagonist agents) 及利尿劑 (Diuretic agents)，以比較兩組病人咳嗽的發生率。並使用 Fisher's exact test 來計算兩組病人咳嗽的發生率，以及使用百分比來表示當服用血管收縮素轉換 阻斷劑 (ACEI) 引發咳嗽副作用的病人在轉換服用其他抗高血壓藥物後的咳嗽發生率。

## 結論：

新發展出來的選擇性血管收縮素-II 接受器阻斷劑 (Selective angiotensin-II receptor antagonist agents, AII blockers), 雖然和血管收縮素轉換阻斷劑 (Angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI) 同樣作用於腎活素-血管收縮素系統 (Renin-angiotensin system, RAS) 上, 但選擇性血管收縮素-II 接受器阻斷劑 (AII blockers) 比較不會產生像血管收縮素轉換阻斷劑所引發的咳嗽副作用 (ACE inhibitor-induced cough)。另外, 選擇性血管收縮素-II 接受器阻斷劑 (AII blockers) 和其他抗高血壓藥物, 如鈣離子阻斷劑 (Calcium channel antagonist agents), 貝他-腎上腺素阻斷劑 (Beta-adrenergic antagonist agents) 及利尿劑 (Diuretic agents) 一樣沒有咳嗽的副作用。



## 英文摘要

**Objectives :** Unexplained persistent cough limits the use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in a significant number of patients. The mechanisms underlying ACE inhibitor-induced cough are probably linked to suppression of kininase-II activity, which may be followed by an accumulation of kinins, substances P and Prostaglandins. The other type of anti-hypertension agents, especially the selective angiotensin-II receptor antagonist agents are not expected to influence other systems (kinin, prostaglandins) affected by ACE inhibitors. We explored the hypothesis that antihypertensive therapy with selective angiotensin-II receptor antagonist agents will not be associated with cough at a similar frequency or quality to that seen angiotensin converting enzyme inhibitor agents (ACEI).

**Design and methods :** Sixty three hypertensive patients with a history of cough on any angiotensin converting enzyme inhibitor were recruited into a randomly allocated, to be treated with angiotensin-II receptor antagonist agents (Valsartan or Losartan) or non-angiotensin-II receptor antagonist agents (Calcium channel antagonist agents, beta-adrenergic antagonist agents and diuretic agents). The presence of a dry, persistent cough, was determined using a symptoms questionnaire at each visit after enrollment. The patient had to respond ‘Yes’ or ‘No’ to the general question: ‘Have you felt any kind of discomfort during the past week?’ , and if ‘Yes’ , describe ‘ what kind of discomfort’ they felt. The patients who responded positively (An ACE inhibitor-induced cough was defined as a nonproductive cough that persisted for at least 3 consecutive day and for which no other etiology could be determined) were

considered coughers.

**Conclusions :** Dry cough is now recognized as a side effect of ACE inhibitors therapy. When this cough becomes bothersome, there is no better alternative than substituting a different class of antihypertensive agents for the offending ACE inhibitors. The selective angiotensin-II receptor antagonist agents (AII blockers) selectively block the AT<sub>1</sub>-receptor subtype, and do not affect the metabolism of other ACE substrates such as bradykinin and substance P. Both bradykinin and substance P may be involved in the development of ACE inhibitor-induced cough. The antihypertensive efficacy of an AII blocker is similar to that of the ACE inhibitors, but AII blockers offer the distinct advantage of a decreased incidence of cough. AII blockers represent useful alternatives to ACE inhibitors for the treatment of hypertension, particularly in patients who have

experienced cough while taking ACE inhibitors.

# 目錄

中文摘要-----	I~IV
英文摘要-----	V~VII
壹、緒論-----	1~6
一、前言-----	1
二、血管收縮素轉換阻斷劑 (Angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)-----	2~4
三、血管收縮素-II 接受器阻斷劑 (Angiotensin-II receptor antagonists, AII blockers)-----	5~6
貳、研究目的-----	7
參、材料與方法-----	8~11
一、研究對象-----	8
二、研究設計-----	9~10
三、統計方法-----	10~11

肆、	研究結果	-----	11~17
伍、	討論	-----	18~22
陸、	總結	-----	23~24
柒、	參考文獻	-----	25~27

# 壹、緒論

## 一、前言

高血壓是一種不論國內外皆為常見的疾病，同時高血壓引起的併發症包括腦血管病變及心臟血管病症為十大死亡原因之一。雖然有許多人並沒有症狀，慢性高血壓通常會導致鬱血性心衰竭，心肌梗塞，腎臟受損，及腦血管病變。高血壓早期診斷和適當的治療後，它的罹患率及死亡率均會明顯地下降。治療高血壓的藥物有相當多種類，其中血管收縮素轉換阻斷劑 (Angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI) 已被廣泛地使用，但卻有顯著數量的病人會引發無法解釋的、且持續性咳嗽的副作用，這惱人的副作用也限制了血管收縮素轉換阻斷劑 (ACEI) 的使用。<sup>1-3</sup>

## 二、血管收縮素轉換阻斷劑 ( Angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI )

腎活素-血管收縮素系統 ( Renin - angiotensin - aldosterone system , RAS) 負有調節人體血壓及電解質的重要功能, 當人體在血壓降低, 脫水, 鹽分不足, 交感神經活性增加之情況下, 都會刺激鄰腎絲球細胞, 分泌腎素 (Renin)。 腎素 (Renin) 可以把由肝臟製造出來的血管收縮素原 (Angiotensinogen) 變成血管收縮素-I (Angiotensin-I), 再經由肺部產生的轉化 (Angiotensin converting enzyme), 將它轉化成血管收縮素-II (Angiotensin-II) 。 血管收縮素-II (Angiotensin-II) 可以使動脈管壁收縮, 而升高血壓, 另外也可直接作用於腎上腺皮質的絲狀球區, 使之分泌皮質醛酮 (Aldosterone), 引起鈉及水的滯留, 使體



液容積增加，亦可導致血壓增高。血管收縮素轉換阻斷劑 (ACEI) 便是以抑制此腎活素-血管收縮素系統 (RAS) 的作用來達成降血壓之目的。<sup>4</sup>

(圖一)為作用基理圖示。從圖一可以看出血管收縮素轉換阻斷劑 (ACEI) 可以使血管收縮素-I (Angiotensin-I) 無法轉換成血管收縮素-II (Angiotensin-II) 以達到降血壓的同時，亦使活性之激肽 (kinin) 等物質無法轉換成非活性之物質而造成活性之激肽 (kinin)、物質-P (substance-P)、前列腺素 (prostaglandins) 等物質的累積而引發咳嗽的副作用。



### 三、 血管收縮素-II 接受器阻斷劑 ( Angiotensin - II receptor antagonist, AII blockers )

血管收縮素-II 接受器阻斷劑 (AII blockers) 和血管收縮素轉換 (ACEI) 同樣是作用於腎活素-血管收縮素系統 (Renin-Angiotensin system, RAS), 但是, 從圖二中可以看出它們兩者所作用的部位不同。由於血管收縮素-II 接受器阻斷劑 (AII blockers) 不影響血管收縮素轉換 (ACE), 因此活性激肽 (kinin)、物質-P (substance-P)、前列腺素 (prostaglandins) 等物質可順利地轉換成非活性物質, 而不會造成這類會引發咳嗽副作用的活性物質堆積, 因此血管收縮素-II 接受器阻斷劑 (AII blockers) 較不會有咳嗽的副作用。而它卻擁有像血管收縮素轉換 (ACEI) 降血壓的效果。<sup>5</sup>

圖二、圖示血管收縮素轉換 阻斷劑 (Angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 及血管收縮素-II 接受器阻斷劑 (Angiotensin-II receptor antagonist, AII blockers) 在腎活素-血管收縮素系統 (Renin-angiotensin system) 作用於不同部位之機制：

血管收縮素原

(Angiotensinogen)

↓ ← 腎活素 (Renin)      inactive

血管收縮素-I

degradation

(Angiotensin-I)

products

↓      ←      ACE      →      ↑

血管收縮素-II

(-) ↻

kinin

(Angiotensin-II)

ACEI

↓      (-) ⇐ AII blockers

AII AT<sub>1</sub> receptor

## 貳、研究目的

由於有顯著數量的病人在使用血管收縮素轉換 阻斷劑 (ACEI) 後而產生令人困惱且持續性的咳嗽副作用，這副作用限制了這類藥物在臨床上的使用。因此我們探究作用在同樣腎活素-血管收縮素系統 (RAS) 的選擇性血管收縮素-II 接受器阻斷劑 (AII blockers) 是否有類似血管收縮素轉換 阻斷劑 (ACEI) 所引發的咳嗽副作用。另外，我們也比較血管收縮素-II 接受器阻斷劑 (AII blockers) 與其他非作用於腎活素-血管收縮素系統 (RAS) 的抗高血壓藥物產生咳嗽副作用的發生率。<sup>5-6</sup>

## 參、材料與方法

### 一、研究對象

收集因服用血管收縮素轉換 阻斷劑 (ACEI) 而引發咳嗽副作用的私立中山醫學院附設孫中山先生紀念醫院之門診病人。且此咳嗽症狀必需持續大於一週，以及病人必需在使用血管收縮素轉換 阻斷劑 (ACEI) 之前沒有咳嗽的症狀。另外有以下狀況者，不納入研究對象，包括孕婦，哺乳的婦女，準備懷孕的女性，臨床上有意義的肺部疾病及上呼吸道感染者，有使用一些會引發咳嗽副作用的藥物、如非類固醇抗炎性藥物 (NSAIDs) 、阿斯匹靈 (Aspirin) 、還有一些有服用可待因 (Codeine) 及其他鎮咳藥者。<sup>7-8</sup>

## 二、研究設計

收集研究對象後，將他們隨機分配地服用不同種類的抗高血壓藥物，包括血管收縮素-II 接受器阻斷劑 (AII blockers, 80 mg Valsartan qd or 50 mg Losartan qd)、鈣離子阻斷劑 (Calcium channel antagonist agents, Felodipine or Amlodipine or Nifedipine)、貝他-腎上腺素阻斷劑 (Beta-adrenergic antagonist agents, Bisoprolol or Metoprolol or Atenolol or Labetalol or Carvedilol)、或利尿劑 (Diuretic agents, Amiloride)。然後由研究者評估咳嗽的改善情形。咳嗽的評估方法如以下所示，研究者將會對那些已被登記的研究對象在每次來門診求診時評估他們有否咳嗽及咳嗽的特性。研究者在看診時將會問病人：「在過去的一週，有沒有那裡不舒服？」病人必須對以上的問題回答「有」或「沒

有」。如果病人回答「有」，必須請病人詳細描述：「是怎麼樣的不舒服？」。然後，研究者由病人所提供的資訊來評估咳嗽症狀的發生。<sup>8-9</sup>

### 三、統計方法

最後由研究者來判定病人之持續性、無痰性乾咳之發生是由於藥物治療所引起，而非上呼吸道感染所引起。然後比較因服用血管收縮素轉換阻斷劑而引發咳嗽副作用的病人 (ACE inhibitor-induced cough)，在轉換成作用於同樣腎活素-血管收縮素系統 (RAS) 的選擇性血管收縮素-II 接受器阻斷劑 (AII blockers) 及非作用於腎活素-血管收縮素系統 (RAS) 的其他抗高血壓藥物服用後之引發咳嗽副作用之發生率的百分比。



另外使用 Fisher's Exact Test 來評估作用於腎活素-血管收縮素系統 (RAS) 的血管收縮素-II 接受器阻斷劑 (AII blockers) 及非作用於腎活素-血管收縮素系統 (RAS) 的傳統抗高血壓藥物, 如 Calcium channel antagonist agents, Beta-adrenergic antagonist agents, Diuretic agents)、兩者之間對引發咳嗽副作用的關係。

## 肆、研究結果

共 63 位 (43 位女性, 20 位男性) 高血壓病人登記為研究對象。資料顯示女性病人多於男性病人 (68.25% vs 31.75 %), 詳細分析列於表一 (page 20)。

表一、病人的性別基本資表料分析表列：

	Valsartan	Losartan	Non-AII Blockers	Total
性別	Number (%)	Number (%)	Number (%)	Number (%)
女性	15 (62.5%)	14 (77.78%)	14 (66.67%)	43 (68.25%)
男性	9 (37.5%)	4 (22.22%)	7 (33.33%)	20 (31.75%)

	A-II Blocker	Non-AII Blockers	Total
性別	Number (%)	Number (%)	Number (%)
女性	29 (69.05%)	14 (66.67%)	43 (68.25%)
男性	13 (30.95%)	7 (33.33%)	20 (31.75%)

平均年齡為 64 歲，而年齡層方面以 65-74 歲為主 (占 31.75%)，不同年齡層所占的比例列於表二 (page 20~21)。

表二 病人的年齡基本資料分析表列：

	Valsartan	Losartan	Non-AII blockers	Total
年 齡 (歲)	Number (%)	Number (%)	Number (%)	Number (%)
25-34	0 (-)	1 (5.55%)	0 (-)	1 (1.59%)
35-44	1 (4.17%)	0 (-)	0 (-)	1 (1.59%)
45-54	4 (16.67%)	3 (16.67%)	5 (23.81%)	12 (19.05%)
55-64	8 (33.33%)	2 (11.11%)	6 (28.57%)	16 (25.39%)
65-74	8 (33.33%)	5 (27.78%)	7 (33.33%)	20 (31.75%)
75-84	3 (12.5%)	5 (27.78%)	3 (14.29%)	11 (17.46%)
85-94	0 (-)	2 (11.11%)	0 (-)	2 (3.17%)

表二、

	AII blockers	Non-AII blockers	Total
年齡 (歲)	Number (%)	Number (%)	Number (%)
25-34	1 (2.38%)	0 (-)	1 (1.59%)
35-44	1 (2.38%)	0 (-)	1 (1.59%)
45-54	7 (16.67%)	5 (23.81%)	12 (19.05%)
55-64	10 (23.81%)	6 (28.57%)	16 (25.39%)
65-74	13 (30.95%)	7 (33.33%)	20 (31.75%)
75-84	8 (19.05%)	3 (14.29%)	11 (17.46%)
85-94	2 (4.76%)	0 (-)	2 (3.17%)

結果顯示 63 位服用血管收縮素轉換阻斷劑引發咳嗽副作用 (ACE inhibitor-induced cough) 的病人，在換成同樣作用於腎活素-血管收縮素系統 (RAS) 的血管收縮素-II 接受器阻斷劑 (AII blockers, 80 mg Valsartan qd, 50 mg Losartan qd) 後，沒有引發咳嗽副作用的百分比占 85.71%。而換成非作用於腎活素-血管收縮素系統的傳統抗高血壓藥物、如鈣離阻斷劑 (Calcium channel antagonist agents, Felodipine or Amlodipine or Nifedipine)、貝他-腎上腺

素阻斷劑 (Beta-adrenergic antagonist agents, Bisoprolol, Metoprolol, Atenolol, Labetolol, Carvedilol) 或利尿劑 (Diuretic agents, Amiloride) 的這一組, 沒有引發的咳嗽副作用的百分比占 95.24%。分析資料列於表三。

表三、血管收縮素轉換 阻斷劑引發咳嗽副作用 (Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced cough) 的病人, 改換其他種抗高血壓藥物之結果 :

	Cough (+)		Cough (-)	
	Number	(%)	Number	(%)
Valsartan	4	(16.67%)	20	(83.33%)
Losartan	2	(11.11%)	16	(88.89%)
Non-AII blockers	1	(4.76%)	20	(95.24%)

	Cough (+)		Cough (-)	
	Number	(%)	Number	(%)
AII blockers	6	(14.29%)	36	(85.71%)
Non-AII blockers	1	(4.76%)	20	(95.24%)

由 Fisher's Exact Test 顯示無論是使用作用在腎活素-血管收縮素系統 (RAS) 的血管收縮素-II 接受器阻斷器 (AII blockers) 或使用非作用在腎活素-血管收縮素的傳統抗高血壓藥物 (Non-AII antagonist), 如鈣離子阻斷劑 (Calcium channel antagonist agents)、貝他-腎上腺素阻斷劑 (Beta-adrenergic antagonist agents) 或利尿劑 (Diuretic agents) 來治療的病人, 都明顯比較不會引發咳嗽的副作用 ( $P > 0.05$ ). Fisher's Exact test 之計算列於表四 (Page 23~24)。

表四、

	Cough (+)	Cough (-)	Total
AII blockers	6 (4.67)	36 (37.33)	42
Non-AII blockers	1 (2.33)	20 (18.67)	21
	7	56	63

( ) 內為預期個數。

## 卡方檢定

	數值	自由度	漸近顯著性(雙尾)	精確顯著性(雙尾)	精確題著性(單尾)
Pearson 卡方	1.286 <sup>b</sup>	1	.257		
連續性校正 <sup>a</sup>	.502	1	.479		
概似比	1.462	1	.227		
Fisher's 精確檢定				.408	.248
線性對線性的關連	1.265	1	.261		
有效觀察值的個數	63				

a. 只能計算 2x2 表格。

b. 2 格(50.0%)的預期個數少於 5。 最小的預期個數為 2.33。

- Fisher's 精確檢定為 0.408 ( $P > 0.05$ ), 因此和血管收縮素轉換阻斷劑 (ACEI) 同樣作用於腎活素-血管收縮素系統 (RAS) 的選擇性血管收縮素-II 接受器阻斷劑 (AII blockers) 和非作用於腎活素-血管收縮素系統 (RAS) 的傳統抗高血壓藥物, 如鈣離子阻斷劑、貝他-腎上腺素阻斷劑或利尿劑等藥物一樣, 兩者都不會引發咳漱的副作用。

病人使用非作用於腎活素-血管收縮素系統 (RAS) 之傳統抗高血壓藥物於貝他-腎上腺素阻斷劑 (Beta-adrenergic antagonist agents) 占最多 (57.14%), 而鈣離子阻斷劑 (Calcium channel antagonist agents) 次之 (占 38.09%)。資料分析列於表五。

表五、病人使用非作用於腎活素-血管收縮素系統 (RAS) 之傳統抗高血壓藥物之資料分析列表：

<b>Non-AII Antagonist</b>	<b>Number</b>	<b>(%)</b>
<b>Calcium channel antagonist agents</b>	<b>8</b>	<b>(38.09%)</b>
Felodipine	3	(37.5%)
Amlodipine	3	(37.5%)
Nifedipine	2	(25%)
<b>Beta-adrenergic antagonist agents</b>	<b>12</b>	<b>(57.14%)</b>
Bisoprolol	6	(50%)
Metoprolol	1	(8.33%)
Atenolol	1	(8.33%)
Labetalol	1	(8.33%)
Carvedilol	3	(25%)
<b>Diuretic agents</b>	<b>1</b>	<b>(4.76%)</b>
Amiloride	1	(100%)

## 伍、討論

高血壓是造成心血管疾病的主要危險因子之一。血管收縮素轉換 阻斷劑 (Angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI) 在各種治療高血壓藥物中，屬於滿重要的一種，它除了可以改善血壓的控制，還可以改變左心室肥大及保護腎功能。但是，血管收縮素轉換 阻斷劑 (ACEI) 所引起咳嗽的副作用使病人對於按照醫囑服用藥物的配合度降低。

和血管收縮素轉換 阻斷劑(ACEI) 同樣是作用在腎活素-血管收縮素系統 (Renin-Angiotensin system) 的血管收縮素-II 接受器阻斷劑 (AII blockers)，由於兩者作用之部位不一樣，血管收縮素-II 接受器阻斷劑 (AII blockers) 不會像血管收縮素轉換 阻斷劑 (ACEI) 般使活性激肽(Kinin)等物質無法轉換成非活性而造成激肽(Kinin)等活性物質的累積，



以活化前 - 發炎反應縮氨酸 (Pre-inflammatory peptides) 及作用於氣管黏膜上的特殊神經纖維而引發咳嗽的副作用；而此部分的機制還有很多到目前為止還不是很清楚的地方。這同樣作用於腎活素 - 血管收縮素系統 (Renin-Angiotensin system) 的血管收縮素-II 接受器阻斷劑 (AII blockers) 可能可以因較少引發咳嗽副作用的關係而增加病人服用藥物的配合度。<sup>10</sup>

研究對象之年齡層以 55-64 歲 (占 25.39%) 及 65-74 歲 (占 31.75%) 為主。可能是由於高血壓的病人以這年齡層為主，而並非因服用血管收縮素轉換阻斷劑引發咳嗽的副作用 (Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced cough) 在此年齡層。

從此篇研究中可以發現血管收縮素轉換阻斷劑引發咳嗽副作用 (Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced cough) 之性別比率, 女性是男性之兩倍, 這可能跟所收集樣本的私立中山醫學院附設孫中山先生紀念醫院之心臟科門科女性病患比男性病患多所造成的。但是在換藥後 (換成血管收縮素-II 接受器阻斷劑或鈣離子阻斷劑或貝他-腎上腺素阻斷劑或利尿劑), 男性、女性之比率大致相同 (57.14% vs 42.86%)。

雖然使用問問題的方式來評估病人是否有咳嗽的副作用是有點主觀。但是, 問問題的整個過程是由專業的研究者來確認及監督, 因此使用問問題的方式來評估病人的咳嗽副作用仍然是值得信賴的。由咳嗽的評估可以看到血管收縮素轉換阻斷劑引發咳嗽副作用的病人

(ACE inhibitor-induced cough), 在換成同樣作用於腎活素-血管收縮素系統 (RAS) 的血管收縮素-II 接受器阻斷劑 (AII blockers), 及非作用於腎活素-血管收縮素系統的傳統抗高血壓藥物, 例如: 鈣離子阻斷劑 (Calcium channel antagonist agents), 貝他-腎上腺素阻斷劑 (Beta-adrenergic antagonist agents) 或利尿劑 (Diuretic agents) 後, 咳嗽的發生率的百分比有意義地減少。而血管收縮素-II 接受器阻斷劑 (AII blockers) 和其他傳統抗高血壓藥物, 如鈣離子阻斷劑 (Calcium channel antagonist agents), 貝他-腎上腺素阻斷劑 (Beta-adrenergic antagonist agents) 及利尿劑 (Diuretic agents) 一樣, 兩者都同樣較少引發咳嗽副作用的產生

在收集完因服用血管收縮素轉換阻斷劑 (ACEI) 而引發咳嗽副作用的門診病人為研究對象後，再隨機分配他們服用同樣作用於腎活素-血管收縮素系統 (RAS) 的血管收縮素-II 接受器阻斷劑 (AII blockers) 的有 42 人，而被分配至非作用於腎活素-血管收縮素系統 (RAS) 的傳統抗高血壓藥物 (鈣離子阻斷劑、貝他-腎上腺素阻斷劑、利尿劑) 僅有 21 人。這隨機分配的不完全為本論文之缺點。

## 總結

高血壓是一種相當常見的疾病，同時慢性高血壓通常會導致鬱血性心衰竭，心肌梗塞，腎臟受損，及腦血管病變。給予高血壓適當的治療後，它的罹患率及死亡率均會明顯地下降。

高血壓的治療藥物中，血管收縮素轉換阻斷劑 (ACEI) 是其中重要的一種，然而，有一部分的人服用這一類的藥物後，會產生咳嗽的副作用。使得病人服用此藥的配合度降低。這研究顯示當改換成其他種類的抗高血壓藥物後，咳嗽的副作用有顯著減少。

和血管收縮素轉換阻斷劑 (ACEI) 一樣作用在腎活素-血管收縮素系統 (RAS) 的血管收縮素-II 接受器阻斷劑 (AII blockers)，因為沒有作用在血管收縮素轉換 (ACE) 上，所以不會造成激肽 (Kinin)、物質 -P

(Substance-P)、前列腺素 (Prostaglandins) 等物質的堆積而引發咳嗽。對於一些因服用血管收縮素轉換阻斷劑 (ACEI) 會產生咳嗽副作用的病人可以改換血管收縮素-II 接受器阻斷劑 (AII blockers) 來增加病人服藥的配合度。

## 陸、參考文獻

1. George B Pylypchuk. ACE inhibitor-versus angiotensin II blocker-induced cough and angioedema. *Ann Pharmacother.* 1998; 32: 1060-1066.
2. P Chan, B Tomlinson, T.Y. Huang, *et al.* Double-blind comparison of Losartan, Lisinopril, and Metolazone in elderly hypertensive patients with previous angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough.. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 253-257.
3. Robert Y.L. Zee, V.S. Rao, Robert Z, *et al.* Three candidate genes and angiotensin-converting enzyme inhibitor-related cough. *Hypertension* 1998; 31: 925-928.
4. N.R. Levens, M.D. Gasparo, Jeanette M., *et al.* Could the pharmacological differences observed between angiotensin II antagonists and inhibitors of angiotensin converting enzyme be clinically beneficial? *Pharmacol Toxicol* 1992; 71: 241-249.
5. Y Lacourciere, J Lefebvre, G Nakhle, *et al.* Association between cough and angiotensin converting enzyme inhibitors versus angiotensin II antagonists. *J Hypertens* 1994; 12 (2): S49-S53.
6. LE Ramsay and WW Yeo. ACE inhibitors, angiotensin II antagonists and cough.. *J Hum Hypertens* 1995; 9(5): S51-S54.
7. J Benz, C Oshrain, D Henry, *et al.* Valsartan, a new angiotensin II receptor antagonist: A double-blind study comparing the incidence of cough with Lisinopril and Hydrochlorothiazide. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 101-107.

- 8.** Ilkka Tikkanen, Per Omvik and Henrik AE. Jensen. Comparison of the angiotensin II antagonist losartan with the angiotension converting enzyme inhibitor enalapril in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1343-1351.
- 9.** WJ Elliott. Double-blind comparison of eprosartan and enalapril on cough and blood pressure in unselected hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 413-417.
- 10.** Allan I. Goldberg, Mary C, Dunlay, *et al.* Safely and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1995; 75(15): 793-796.
- 11.** F.J. Mackay, G.L. Pearce & R.D. Mann. Cough and angiotensin II receptor antagonists: cause or confounding? *J Clin Pharmacol* 1999; 47: 111-114.
- 12.** Bonn, Germany. ACE Inhibitor-induced cough and bronchospasm. *Drug safely* 1996; 15(1): 72-78.
- 13.** Faison EP, Nelson EB, Irvin JD. Profile of angiotensin converting enzyme inhibitor associated with cough: incidence and clinical characteristics. *Am. J. Hypertens* 1991; 4(suppl): 28A.
- 14.** Morice AH, Lowry R, Brown MJ, *et al.* Angiotensin-converting enzyme and the cough reflex. *Lancet* 1987; ii: 1116-1118.
- 15.** Tikkanen I, Omvik P, Jensen HE. Comparison of the angiotensin II antagonist losartan with the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril in patient with essential hypertension. *J hypertens* 1995; 13: 1342-1351.



**16.** Messerli FH, Weber MA, Brunner HR. Angiotensin II receptor inhibition. A new therapeutic principle. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1957-1965.

**17.** Chan P *et al.* Double blind comparison of losartan, lisinopril, and metolazone in elderly hypertensive patients with previous angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 253-257.

**18.** Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Ann Intern Med* 1992; 117: 234-242.