

PÁLL DÉNES, SZÁNTÓ ILDIKÓ, PARAGH GYÖRGY, KATONA ÉVA

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Debrecen

# AZ ANGIOTENZIN KONVERTÁLÓ ENZIM GÁTLÓK SZEREPE A PNEUMÓNIA MEGELŐZÉSÉBEN

AZ ASPIRÁCIÓS PNEUMÓNIA HAJLAMOSÍTÓ TÉNYEZŐI KÖZÜL KIEMELKEDŐ JELENTŐSÉGŰ A KÁROSODOTT KÖHÖGÉSI REFLEX, AMELY KÜLÖNÖSEN STROKE-ON ÁTESETT BETEGEKEN IGEN GYAKORI. ENNEK MEGFELELŐEN A KÖHÖGÉSI REFLEX FOKOZÁSA, ILLETVE A NYELÉSI FOLYAMAT KEDVEZŐ BEFOLYÁSOLÁSA KULCSFONTOSAGÚ LEHET AZ ASPIRÁCIÓS PNEUMÓNIA MEGELŐZÉSE SZEMPONTJÁBÓL. AZ ELMÚLT 15 ÉVBEN MEGJELENT TANULMÁNYOK ÉS PUBLIKÁCIÓK ALAPJÁN IGAZOLNI LÁTSZIK AZON FELTÉTELEZÉS, HOGY AZ ACE-GÁTLÓKNAK KEDVEZŐ HATÁSUK VAN – FŐKÉNT A STROKE-ON ÁTESETT BETEGEK ESETÉN – AZ ASPIRÁCIÓS PNEUMÓNIA MEGELŐZÉSE SZEMPONTJÁBÓL. A PREVENTÍV HATÁS HÁTTERÉBEN – AMELLETT HOGY AZ ACE-GÁTLÓK A NYELÉSI REFLEXET IS FOKOZZÁK – KÉT MECHANIZMUST TÉTELEZTEK FEL: EGYRÉSzt A BRADIKININ ÉS A SUBSTANCE-P CSÖKKENT LEBOMLÁSA FOKOZZA A KÖHÖGÉSI REFLEXET ÉS MEGELŐZHETI AZ ASPIRÁCIÓT, MÁSRÉSzt AZ ACE-GÁTLÁS KEDVEZŐEN BEFOLYÁSOLHATJA A PATOGÉN KÓROKOZÓKRA ADOTT GYULLADÁSOS VÁLASZT A TŰDŐBEN. MIVEL EZ A KEDVEZŐ HATÁS NEM ÉSZLELHETŐ ANGIOTENZINRECEPTOR-BLOKKOLÓK ALKALMAZÁSA ESETÉN, ÍGY A BRADIKININ HATÁS ELSŐDLEGES VOLTA A VALÓSZÍNŰ. JELEN ISMERETEINK ALAPJÁN A FOKOZOTT KÖHÖGÉSI REFLEX ÉS A NYELÉSI FOLYAMAT KEDVEZŐ BEFOLYÁSOLÁSA EGYŰTTESEN LEHET AZ ACE-GÁTLÓ KEZELÉSben RÉSZESŰLŐ BETEGEK PNEUMÓNIA RIZIKÓCSÖKKENÉSÉNEK AZ ALAPJA.

**Kulcsszavak:** stroke, aspirációs pneumónia, angiotenzin konvertáló enzim gátlók, köhögési reflex

THE ROLE OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS IN PREVENTION OF PNEUMONIA. OF THE FACTORS PREDISPOSING TO ASPIRATION PNEUMONIA, IMPAIRED COUGH REFLEX THAT IS PARTICULARLY COMMON AMONG PATIENTS WHO UNDERWENT STROKE IS OF EMINENT SIGNIFICANCE. ACCORDINGLY, ANY ENHANCEMENT OF COUGH REFLEX OR ANY BENEFICIAL INFLUENCE ON THE SWALLOWING PROCESS MAY HAVE A KEY IMPORTANCE IN TERMS OF PREVENTING ASPIRATION PNEUMONIA. STUDIES AND PUBLICATIONS OF THE RECENT 15 YEARS SEEM TO SUPPORT THE HYPOTHESIS THAT ACE INHIBITORS EXERT A BENEFICIAL INFLUENCE RELATING TO THE PREVENTION OF ASPIRATION PNEUMONIA, PARTICULARLY IN PATIENTS WHO UNDERWENT STROKE. IN ADDITION TO ALSO AN ENHANCEMENT OF THE SWALLOWING REFLEX BY ACE INHIBITORS, TWO MECHANISMS WERE PRESUMED TO BE UNDERLYING THE PREVENTIVE EFFECT: ON THE ONE HAND THE REDUCED BREAKDOWN OF BRADYKININ AND SUBSTANCE P ENHANCES COUGH REFLEX AND MAY PREVENT ASPIRATION, ON THE OTHER HAND ACE INHIBITION MAY EXERT A FAVORABLE INFLUENCE ON THE INFLAMMATORY RESPONSE TO PATHOGENS IN THE LUNG. AS THIS BENEFICIAL EFFECT CANNOT BE OBSERVED IN PATIENTS USING ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKERS, THE PRIMARY NATURE OF AN EFFECT ON BRADYKININ IS LIKELY. BASED ON OUR CURRENT KNOWLEDGE, ENHANCED COUGH REFLEX AND BENEFICIAL INFLUENCING OF THE SWALLOWING PROCESS TOGETHER MAY FORM A BASIS FOR REDUCING THE RISK OF PNEUMONIA IN PATIENTS RECEIVING ACE INHIBITOR THERAPY.

**Keywords:** stroke, aspiration pneumonia, angiotensin converting enzyme inhibitors, cough reflex

Az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) gátlók az utóbbi évtizedekben széles körben elterjedtek: a kezdetben „csak” vérnyomáscsökkentőként alkalmazott hatástani csoport indikációs köre jelentősen kiszélesedett. Számos nagy esetszámú multicentrikus vizsgálat evidenciái alapján szívelégtelenségben, szívinfarktust követően, koronáriabetegségben, bal-kamra-hipertrofia, valamint nephropathia esetén – kontraindikáció hiányában – alkalmazásuk javasolt (1, 2). A kedvező vérnyomáscsökkentő tulajdonság mellett a célszervkárosodások hatékony befolyásolása és a remodelling folyamatában betöltött pozitív hatás is evidenciává vált. Az utóbbi években több közlemény foglalkozott az ACE-gátlók és a pneumónia gyakoriságának a kapcsolatával. Jelen közlemény az ezzel kapcsolatos irodalmi ismereteink összefoglalására vállalkozik.

## A KEZDETI VIZSGÁLATOK

Az első közlemény, amely az ACE-gátlók és a pneumónia gyakorisága közötti kapcsolatot taglalta, még 1999-ben, japán szerzők tollából jelent meg (3). *Okaiishi és munkatársai* 65 év feletti, kórházi kezelésre szoruló betegeken figyelték meg ACE-gátló, illetve dihidropiridin típusú kalcium-antagonista (CA) alkalmazása esetén az aspirációs pneumónia incidenciáját. Az egy év alatt észlelt 55 pneumóniás esetet 220 kontrollal hasonlították össze. A potenciális befolyásoló tényezőkre történő korrigálást követően megállapították, hogy ACE-gátlók alkalmazása esetén a pneumónia relatív rizikója szignifikánsan csökkent (OR: 0,38; CI: 0,15–0,97), míg CA esetén tendenciaszerű emelkedését észlelték (OR: 1,84; CI: 0,07–1,88) a vérnyomáscsökkentő kezelésben nem részesült kontrollcsoporthoz képest. A relatíve kis esetszámú vizsgálatukban elsőként vetették fel az ACE-gátlók kedvező hatását a tüdőgyulladás szempontjából: idős betegeken az ACE-gátló szedésének ténye kedvező faktornak bizonyult.

Az első ázsiai vizsgálat kedvező eredménye alapján a PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) tanulmányba (4) bevont 6105 beteg esetén is elemezték a pneumónia gyakoriságát (5). A vizsgálatba stroke-

ot vagy átmeneti agyi keringési zavart (TIA) elszenvedett ausztrál, európai és ázsiai betegeket vontak be, akik perindopril/placebo alapú kezelésben részesültek. A közel 4 éves követés során 261 betegnél észleltek tüdőgyulladást: az aktív csoportban 3,8%, a kontrolloknál 4,7%-os gyakorisággal. A tüdőgyulladás kumulatív görbéje korán elkülönült a két csoportban: az ACE-gátlót szedő betegek esetén 19%-os, tendenciaszerű pneumónia rizikócsökkenést észleltek ( $p=0,09$ ). Az eltérés elsősorban az ázsiaiaknál észlelt különbségből adódott ( $p=0,01$ ), az európai betegek esetén nem volt statisztikailag számottevő eltérés. Az ázsiai és az európai populáció közötti különbség hátterét elemezve, az ACE-gén polimorfizmus vizsgálata során számottevő földrajzi különbséget észleltek az I-allél vonatkozásában: az ázsiaiaknál 32%, az európaiaknál 15% volt a II-genotípus gyakorisága. Fentiek alapján a szerzők valószínűsítették az ACE-gátlók potenciális protektív szerepét a tüdőgyulladás szempontjából. Felvetették, hogy a relatíve kis számban előforduló pneumónia miatti alacsony statisztikai erő az oka annak, hogy a 19%-os különbség nem érte el a szignifikancia határát.

A kezdeti lelkesedést kissé mérsékelte holland szerzők 2006-ban megjelent munkája, amelynek során 1108 beteg és 3817 kontroll összehasonlítása során átlagos kaukázusi populációban nem észleltek különbséget az ACE-gátlót szedők és nem szedők között a közösségben szerzett pneumónia előfordulási gyakoriságában (6). A vizsgálat értékelésénél fontos annak a hangsúlyozása, hogy a korábbi tanulmányok a kórházi kezelésben részesülő betegek aspirációs, illetve nozokomiális pneumóniáját, míg jelen közlemény a közösségben szerzett és kórházi felvételt igénylő tüdőgyulladást vizsgálta. Jelentős különbség a korábbi vizsgálatokhoz képest az is, hogy ebben a tanulmányban a betegek 10 évvel fiatalabbak voltak az előző vizsgálat résztvevőikhez képest, másrészt az első tanulmányok betegei demenciában szenvedtek (3), illetve korábbi stroke-on estek át (5).

Az előző közlemény szerzői egy évvel később a Journal of Hypertension hasábjain publikálták egy átlagos populáció diabéteszes betegein tett

megfigyeléseiket: az ACE-gátlók szerepét elemezték a pneumónia gyakorisága szempontjából (7). Munkájukban 4719 pneumóniában szenvedő és 15.322 kontrollszemélyt hasonlítottak össze. A befolyásoló tényezőkre történt korrigálást követően az ACE-gátlók szignifikánsan csökkentették a pneumónia rizikóját diabéteszeseken (OR: 0,72; CI: 0,64–0,80), amely különbség valamennyi vizsgálati alcsoportban észlelhető volt. A legkifejezettebb csökkenést a stroke-on átesetteken (OR: 0,54; CI: 0,43–0,69) és szívelégtelenség esetén (OR: 0,72; CI: 0,63–0,80) észlelték. Ugyanakkor a stroke-ot el nem szenvedettek esetén is szignifikáns volt a különbség (OR: 0,77; CI: 0,68–0,88). Ebben a vizsgálatban igazoltak először dózis-hatás összefüggést: az ACE-gátló dózisa és a pneumónia rizikója között szignifikáns negatív korrelációt észleltek ( $p<0,0001$ ), vagyis magasabb ACE-gátló dózis esetén a pneumónia gyakorisága még ritkább volt. Amennyiben az ACE-gátló szedése csak az anamnézisben szerepelt, vagyis a beteg aktuálisan már nem szedett ACE-gátlót, kedvező hatást már nem észleltek.

## A LEGÚJABB ADATOK

Az utóbbi hónapokban két meghatározó közlemény is megjelent a témával kapcsolatban. A Journal of Hypertension 2012. novemberi számában minden eddiginél nagyobb esetszámú beteg adatait elemezték (8), míg Caldeira – szintén 2012-ben – a BMJ hasábjain metaanalízist közölt e témában (9).

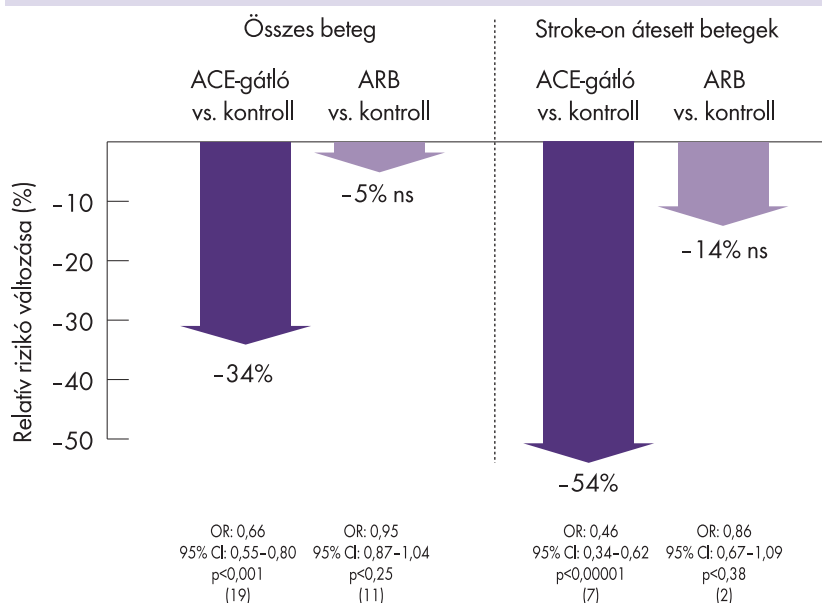
*Liu és munkatársai* 13 382, korábban stroke-on átesett, aktuálisan pneumónia miatt hospitalizált beteg adatait elemezték (8). A befolyásoló tényezőkre történt korrigálást követően bizonyították, hogy ACE-gátló kezelés mellett csökkent a pneumónia valószínűsége (OR: 0,77; CI: 0,68–0,87). Az ACE-gátlók kedvező hatása a különböző alcsoportok esetén is megfigyelhető volt. Angiotenzinreceptor-blokkolók alkalmazása esetén ilyen hatást nem tudtak bizonyítani (OR: 1,02; CI: 0,87–1,19). E közlemény is megerősítette az ACE-gátlók aspirációs pneumónia gyakoriság csökkentő tulajdonságának dóziszfüggő voltát ( $p<0,01$ ). Caldeira metaanalízisében az ACE-gátlók és az angiotenzinreceptor-blok-

kolók (ARB), illetve a pneumónia incidenciájának kapcsolatát tekintette át (9). A metaanalízis elsődleges végpontja a pneumónia incidenciája, a másodlagos végpont a tüdőgyulladásal kapcsolatos mortalitás volt. Alcsoport-analízist is végeztek (stroke, szívelégtelenség, vesebetegség), illetve etnikum alapján (ázsiai, nem ázsiai) is elemeztek. A 807 áttekintett studyból 37 felelt meg a feldolgozás számára. Az ACE-gátlók esetén szignifikáns kedvező hatást észleltek mind a kontrollhoz (OR: 0,66; CI: 0,55–0,80), mind az ARB-hez képest (OR: 0,69; CI: 0,56–0,85). A stroke-on korábban átesett betegek esetén még kifejezettebb volt az ACE-gátló kedvező hatása mind az egyéb kezeléshez (OR: 0,46, CI: 0,34–0,62), mind az ARB-hez (OR: 0,42, CI: 0,22–0,80) képest (1. ábra). A metaanalízis megállapította, hogy a pneumónia gyakorisága szempontjából az ázsiai betegeknek volt a legnagyobb hasznuk az ACE-gátló kezelésből, de a „nem ázsiai” betegeknél is szignifikáns kedvező eredmény észlelhető (OR: 0,82, CI: 0,67–1,00,  $p < 0,001$ ). Ugyanakkor ARB alkalmazása esetén egyik etnikai csoportban sem változott számottevően a pneumónia incidenciája.

## MEGBESZÉLÉS

A tüdőgyulladás – különösen idős betegek esetén – az egyik leggyakoribb halálok. Az aspirációs pneumónia hajlamosító tényezői közül jelentős az előrehaladott életkor, az elesett (fekvő) állapot, valamint a károsodott köhögési reflex, amely különösen stroke-on átesett betegeken gyakori (10). A köhögési reflex károsodásával általában a nyelés folyamata is zavart szenved, amely aspirációhoz vezethet (3). A köhögési reflex fokozása, a nyelési folyamat javítása elsősorban az aspirációs pneumónia megelőzése szempontjából fontos, a közösségben szerzett fiatalabb, kevésbé beteg egyénekben kisebb jelentőségű (11). A stroke-on átesett betegeken gyakran nem is elsősorban a köhögési, hanem a nyelési reflex károsodik, és elsősorban éjszaka, a károsodott nyelésnek köszönhetően folyamatos aspiráció történik (12). A stroke-on átesett betegeken – akár szignifikáns neurológiai deficit nélkül is – tízszer gyakoribb a

1. ÁBRA: ACE-GÁTLÓ ÉS ARB ALKALMAZÁSA MELLETT MEGFIGYELT PNEUMÓNIA GYAKORISÁGA A VIZSGÁLT TELJES BETEGPOPULÁCIÓBAN, ILLETVE A STROKE-N ÁTESETT BETEGEK KÖRÉBEN (9)



ACE-gátló=angiotenzin konvertáló enzim gátló; ARB=angiotenzinreceptor-blokkoló; ns=nem szignifikáns változás; randomizált, kohorsz és eset kontroll vizsgálatok metaanalízise random modell szerint; részeredmények grafikus ábrázolása, zárójelben a vizsgálatok száma; kontroll (placebo vagy aktív)

tüdőgyulladás, mint az egészséges idősök esetén. Fontos hangsúlyozni, hogy nemcsak a hagyományos értelemben vett aspiráció, hanem az ún. folyamatos, „néma aspiráció” is rendkívül fontos az aspirációs pneumónia kialakulása szempontjából (13).

Közel 15 éve jelent meg az első ACE-gátló és pneumónia incidenciára vonatkozó vizsgálat közleménye: ACE-gátló kezelésben részesülő, kórházi kezelésre szoruló betegeken alacsonyabb aspirációs pneumónia gyakoriságot figyeltek meg (3). A PROGRESS-vizsgálat több mint hatezer stroke-on átesett betegénél elsősorban az ázsiai betegek esetén észlelték a tüdőgyulladás gyakoriságának csökkenését (5). Holland szerzők fiatalabb, egészségesebb kaukázusi betegeknél a területen szerzett pneumónia vonatkozásában nem tudtak különbséget kimutatni az ACE-gátlót szedők és nem szedők között (6). Ugyanez a munkacsoport a populáció diabéteszes betegeinél ACE-gátló mellett szignifikáns incidenciacsökkenést észlelt, valamint az ACE-gátló dózisa és a kedvező hatás mértéke között szignifikáns korrelációt bizonyított (7). *Teramoto és munkatársai* szerint az ACE-gátlók számottevő szerepet töltenek be különösen az idős, illetve a stroke-on átesett betegek esetén a pneumónia megelőzése

szempontjából (11). Ugyanakkor ez nem figyelhető meg fiatalabb és egészségesebb egyének esetén.

Az elmúlt évben két jelentős közlemény látott napvilágot e kérdésben: tajvani szerzők több mint 13 ezer stroke-on átesett betegnél – dózisfüggő módon – ritkábban észleltek pneumóniát ACE-gátló szedése esetén (8). ARB mellett hasonló hatást nem észleltek. A legújabb 37 vizsgálat adatait feldolgozó metaanalízis ACE-gátló mellett szintén szignifikáns pneumónia incidenciacsökkenést talált (9). A legnagyobb mértékű kedvező hatást stroke-on átesett betegeknél észlelték. A metaanalízis adatai alapján európai betegeknél is bizonyítást nyert a szignifikáns mértékű kedvező hatás.

A korábbi vizsgálatok alapján a pneumónia gyakoriság csökkenés hátterében két mechanizmust tételeztek fel: egyrészt felmerült, hogy a bradikinin és a substance-P csökkent lebomlása fokozza a köhögési reflexet és megelőzi az aspirációt (14); másrészt feltételezték, hogy az ACE-gátlás befolyásolhatja a patogén kórokozókra adott gyulladásos választ a tüdőben. Az ACE-gátlás alacsonyabb tumornekrózis-faktor-alfa és interleukin-6 szintet eredményez (15).

A legnagyobb esetszámú vizsgálat (8), illetve a metaanalízis (9) igazolta, hogy

ez a kedvező hatás nem észlelhető ARB-k alkalmazása esetén, így a korábban említett mechanizmusok közül a bradikininhatás elsődleges volta a valószínű. Ismert, hogy a „substance-P” az elsődleges szenzoros afferens idegek neurotranszmittere, amely ACE hatására degradálódik, ugyanakkor ACE-gátló alkalmazása esetén mennyisége növekszik (16). A magasabb „substance-P” szint felelős az ACE-gátló által okozott köhögésért. Másrészt újabb adatok azt is valószínűsítik, hogy az ACE-gátlók a nyelési reflexet is fokozzák (17). A fokozott köhögési reflex és a nyelési folyamat javulása együttesen lehet az ACE-gátló kezelésben részesülő betegek pneumónia rizikócsökkenésének az alapja. Az ázsiai és a nem ázsiai betegek között észlelt különbség egyik magyarázata lehet, hogy az ACE D-allélje a pneumónia független rizikófaktora (18), bár ezt a PROGRESS-vizsgálat nem tudta egyértelműen megerősíteni (5). Mint korábban hangsúlyoztuk az ACE-inhibitor a bradikinin és a substance-P lebontás gátlása révén fokozza a köhögési reflexet (14). Ismert tény, hogy a II-genotípusú betegek ACE-

aktivitása a legalacsonyabb, akiknél az ACE-gátló a bradikininszintet a köhögési küszöb felé emelheti. Ye és munkatársai igazolták, hogy az ACE-gátló által okozott köhögés kapcsolatos a II-genotípussal (19). Másrészt az ACE szintje szignifikánsan alacsonyabb volt azoknál a betegeknél, akiknél az ACE-gátló köhögést indukált. Ismert ugyanakkor az is, hogy az ACE-gátló által okozott köhögés gyakoribb az ázsiaiak körében (20).

A Japán Hypertonia Társaság 2009-es ajánlásában ACE-gátlót javasol azon hipertóniás betegeknél, akiknél ismételt aspirációs pneumónia alakult ki (21). A kezdeti európai vizsgálatok adatai kevésbé voltak egybehangzóak: két vizsgálat kedvező eredményről számolt be (7, 22), míg egy holland (6) és egy kanadai tanulmány (23) ezt nem tudta megerősíteni. Ez utóbbi vizsgálatok általános populáción történtek, vagy legalábbis olyan betegeknél, akiknél nem volt károsodott a köhögési reflex. A 2012-ben megjelent legnagyobb esetszámú vizsgálat (8) és a metaanalízis (9) azonban egyértelműen megállapította, hogy – szemben az ARB-nél észlelten – kaukái-

zusi betegek esetén is szignifikáns aspirációs pneumóniacsökkenés észlelhető ACE-gátló alkalmazása esetén.

## KÖVETKEZTETÉSEK

Összefoglalva megállapítható, hogy az ACE-gátló dóziszfüggő módon fokozza a köhögési reflexet, amely elsősorban stroke-on átesett, idős betegeknél a bradikinin és a substance-P lebontás gátlása révén fokozza a károsodott köhögési és nyelési reflexet, amely az aspirációs pneumónia gyakoriságának a csökkenését eredményezi. Ugyanakkor egyre több bizonyíték áll rendelkezésre, hogy az ACE-gátlóknak gyulladáscsökkentő és immunmoduláns hatásuk is van, amely további magyarázatot jelenthet a kedvező hatás szempontjából.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0031 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

## IRODALOM

- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105–1187.
- Magyar Hypertonia Társaság (ed. Kiss I.) A hipertónia betegség felnőttkori és gyermekkori kezelésének szakmai és szervezeti irányelvei. *Hypertonia és Nephrologia* 2009; 13 (S2): 81–168.
- Okaishi K, Morimoto S, Fukuo K, et al. Reduction of risk of pneumonia associated with use of angiotensin I converting enzyme inhibitors in elderly patients. *Am J Hypertens* 1999; 12: 778–783.
- PROGRESS Collaborative Group. Effects of a perindopril-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 475–484.
- Ohkubo T, Chapman N, Neal B, et al. Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study Collaborative Group. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor-based regimen on pneumonia risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1041–1045.
- van de Garde EM, Souverein PC, van den Bosch JM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use and pneumonia risk in a general population. *Eur Respir J* 2006; 27: 1217–1222.
- van de Garde EM, Souverein PC, Hak E, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use and protection against pneumonia in patients with diabetes. *J Hypertens* 2007; 25: 235–239.
- Liu CL, Shau WY, Wu CS, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blockers and pneumonia risk among stroke patients. *J Hypertens* 2012; 30: 2223–2229.
- Caldeira D, Alarcão J, Vaz-Carneiro A, et al. Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e4260.
- Mortensen EM, Coley CM, Singer DE, et al. Causes of death for patients with community-acquired pneumonia: results from the Pneumonia Patient Outcomes Research Team cohort study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1059–1064.
- Teramoto S, Yamamoto H, Yamaguchi Y, et al. ACE inhibitors prevent aspiration pneumonia in Asian, but not Caucasian, elderly patients with stroke. *Eur Respir J* 2007; 29: 218–219.
- Teramoto S, Ishii T, Yamamoto H, et al. Significance of chronic cough as a defense mechanism or a symptom in elderly patients with aspiration and aspiration pneumonia. *Eur Respir J* 2005; 25: 210–211.
- Teramoto S, Ishii T, Yamamoto H, et al. Nasogastric tube feeding is a cause of aspiration pneumonia in ventilated patients. *Eur Respir J* 2006; 27: 436–437.
- Morice AH, Lowry R, Brown MJ, et al. Angiotensin-converting enzyme and the cough reflex. *Lancet* 1987; 8568: 1116–1118.
- Phillips MI, Kagiyama S. Angiotensin II as a pro-inflammatory mediator. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3: 569–577.
- Yamaya M, Yanai M, Ohri T, et al. Antithrombotic therapy for prevention of pneumonia. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 687–688.
- Arai T, Yasuda Y, Takaya T, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, and symptomless dysphagia. *Chest* 2000; 117: 1819–1820.
- Morimoto S, Okaishi K, Onishi M, et al. Deletion allele of the angiotensin-converting enzyme gene as a risk factor for pneumonia in elderly patients. *Am J Med* 2002; 112: 89–94.
- Ye RJ, He QY, Gai J, Shang Y. A prospective study on the cough mechanism induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with hypertension. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2004; 27: 581–584.
- Sagnella GA, Rothwell MJ, Onipinla AK, et al. A population study of ethnic variations in the angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism: relationships with gender, hypertension and impaired glucose metabolism. *J Hypertens* 1999; 17: 657–664.
- Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, et al. Japanese Society of Hypertension Committee. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res* 2009; 32: 3–107.
- Myles PR, Hubbard RB, McKeever TM, et al. Risk of community-acquired pneumonia and the use of statins, ACE-inhibitors and gastric acid suppressants: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 269–275.
- Etiman M, Zhang B, Fitzgerald M, et al. Do angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers decrease the risk of hospitalization secondary to community-acquired pneumonia? A nested case-control study. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 479–482.