

УДК: 615.036.8
DOI: 10.37489/2588-0527-2024-2-13-18
EDN: TMVQUD

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
LITERATURE REVIEW



Кашель, ассоциированный с приёмом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: роль фармакогенетики

Леонова М. В.

МОО «Ассоциация клинических фармакологов», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Кашель — частый побочный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), требующий прекращения приёма препаратов. Частота сухого кашля у пациентов, получавших иАПФ, составляет примерно 1,5–11 %, по некоторым данным 35 %. Точный механизм кашля, вызванного иАПФ, остаётся неясным, брадикининовый путь является наиболее широко распространённой теорией. Роль генетического полиморфизма белков ферментов и переносчиков иАПФ в последние годы активно обсуждается медицинской общественностью. Так, первые исследования по оценке роли генетических факторов были направлены на полиморфизм гена АПФ (I/D) и разных локусов гена рецепторов брадикинина B2 (BDKRB2). В последующем в ряде метаанализов исследований была подтверждена связь между полиморфизмом гена АПФ I/D (rs4646994) и гена рецепторов брадикинина B2 58T/C (rs1799722). Другие гены потенциального риска развития кашля, вызванного иАПФ, могут кодировать белки-транспортеры, которые влияют на концентрацию иАПФ в плазме или белки мембранного транспорта, такие как ABO и SCL1B1 (OATP1B1), полиморфизм которых имеет связь с кашлем. В полногеномных ассоциативных исследованиях (GWAS) проводился поиск новых генов-кандидатов, ответственных за развитие кашля, вызванного приёмом иАПФ, и были получены связи с полиморфизмом генов CLASP1, KCNIP4, PREP, NTSR1, L3MBTL4, SRBT1, PNPT1 и PCGF3, среди которых многие гены ответственны за нейробиологические механизмы развития кашля. Результаты исследований фармакогеномики расширяют понимание патофизиологических процессов, лежащих в основе кашля, связанного с иАПФ. По результатам исследований GWAS возможен полигенный прогноз риска развития кашля и прекращения приёма иАПФ, что в будущем может идентифицировать пациентов с риском развития кашля, связанного с иАПФ.

Ключевые слова: ингибиторы АПФ; кашель; фармакогеномика; полиморфизм генов

Для цитирования:

Леонова М. В. Кашель, ассоциированный с приёмом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: роль фармакогенетики. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2024;(2):13–18. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2024-2-13-18>. EDN: TMVQUD

Поступила: 15.09.2024. **В доработанном виде:** 17.10.2024. **Принята к печати:** 07.11.2024. **Опубликована:** 31.12.2024.

Cough associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: the role of pharmacogenetics

Marina V. Leonova

Association of Clinical Pharmacologists, Moscow, Russian Federation

Abstract

Cough is a common side effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, requiring the discontinuation of these medications. The frequency of dry cough in patients treated with ace inhibitors was approximately 1.5–11%, according to a previous study of 35%. The exact mechanism underlying cough caused by ACE inhibitors remains unclear, with the bradykinin pathway being the most widely accepted theory. The roles of genetic polymorphisms in enzyme proteins and ACE inhibitors have been actively discussed by the medical community. Thus, the first studies to assess the role of genetic factors focused on the polymorphism of the ACE (I/D) gene and different loci of the bradykinin B2 (BDKRB2) receptor gene. Subsequently, several meta-analyses of studies confirmed the relationship between the polymorphism of the ACE I/D gene (rs4646994) and the bradykinin B2 58T/C receptor gene (rs1799722). Other genes at potential risk of developing ACE inhibitors may encode transporter proteins that affect plasma ACE inhibitors or membrane transport proteins such as ABO and SCL1B1 (OATP1B1), whose polymorphism is associated with cough. Genome-wide association studies (GWAS) searched for new candidate genes responsible for the development of cough caused by ACE inhibitors, and links were found with gene polymorphisms CLASP1, KCNIP4, PREP, NTSR1, L3MBTL4, SRBT1, PNPT1, and PCGF3, among which many genes are responsible for the neurobiological mechanisms of cough development. The results of pharmacogenomics studies have expanded the understanding of the pathophysiological processes underlying ACE-associated cough. According to the results of the GWAS studies, a polygenic prognosis of the risk of developing cough and discontinuation of ace inhibitors is possible, which in the future may identify patients at risk of developing ace-associated cough.

Keywords: ACE inhibitors; cough; pharmacogenomics; gene polymorphism

For citations:

Leonova MV. Cough associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: the role of pharmacogenetics. *Farmakogenetika i farmakogenomika= Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2024;(2):13–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2024-2-13-18>. EDN: TMVQUD

Received: 15.09.2024. **Revision received:** 17.10.2024. **Accepted:** 07.11.2024. **Published:** 31.12.2024.

Введение / Introduction

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) уже более 30 лет используются для лечения сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний. Помимо антигипертензивного эффекта, на фоне применения иАПФ наблюдалось снижение смертности и осложнений таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, диабет и диабетическая нефропатия.

Гипотония, гиперкалиемия, головокружение, головная боль и постоянный сухой кашель — вот некоторые из частых побочных эффектов иАПФ. Кашель обычно сухой, с ощущением щекотания или царапания в горле, может возникнуть через несколько часов после первого приёма дозы или даже через несколько недель или месяцев. Может повышаться чувствительность кашлевого рефлекса, что влияет на тяжесть хронического кашля по другим причинам [1]. Кашель, вызванный приёмом иАПФ, может уменьшиться в течение 1–4 недель после прекращения приёма, но в некоторых случаях это может занять до 3 месяцев.

Сообщается, что частота сухого кашля у пациентов, получавших иАПФ, составляла примерно 1,5–11 % и даже до 35 % [2]. Фактически, не все исследования по изучению иАПФ включали кашель в качестве конечной точки. Кроме того, эти исследования были ограничены малыми размерами выборки и отсутствием долгосрочного наблюдения с небольшим количеством событий, что привело к заметным различиям в результатах исследования частоты развития кашля. Более того, частота кашля варьируется в зависимости от отдельных препаратов класса иАПФ и по результатам крупного сетевого метаанализа 2019 года (135 РКИ, $n = 45\,420$) относительный риск против плацебо наблюдается в широком диапазоне: ОР = 1,8 для спираприла, ОР = 2,46 для трандолаприла, ОР = 2,9 для эналаприла, ОР = 3,11 для каптоприла, ОР = 3,18 для периндоприла, ОР = 3,41 для квинаприла, ОР = 3,94 для беназеприла, ОР = 4,39 для лизиноприла, ОР = 5,79 для рамиприла, ОР = 8,5 для фозиноприла, ОР = 13,27 для моэксиприла [2]. Лишь единичные иАПФ имеют данные специальных фармакоэпидемиологических исследований реальной клинической практики, демонстрирующие частоту развития кашля. В этом контексте периндоприл является ингибитором АПФ, в отношении которого имеются обширные доказательства как из РКИ, так и из реальных клинических данных. В серии исследований, проведённых в реальной клинической практике, таких как PAINT, PIANIST, PROOF, PETRA, частота кашля была очень низкой (диапазон от <0,001 до 0,8 %) даже при применении максимальной дозы периндоприла. Более того, в большом объединённом анализе 27 492 пациентов, рандомизированных для приёма периндоприла, частота кашля, вызванного

иАПФ, составила 3,9 %, и только 3,1 % пациентов прекратили лечение из-за этого побочного эффекта [3]. В другом проспективном фармакоэпидемиологическом исследовании с участием 10380 пациентов, получавших рамиприл в течение периода не более 8 недель, частота развития кашля, связанного с применением рамиприла, составила 7,1 % [4]. Метаданные 23 РКИ по артериальной гипертонии и инфаркту миокарда с применением зофеноприла ($n=7249$) также показали невысокую частоту случаев развития кашля у пациентов — 2,6 % [5], тогда как по данным 55 РКИ с применением эналаприла ($n=23\,559$) частота кашля достигла 11,48 % [6].

Механизм кашля, вызванного иАПФ / Mechanism of cough caused by ACE-inhibitors

Кашель является хорошо описанным класс-эффектом иАПФ. Хотя точный механизм кашля, вызванного иАПФ, остаётся неясным, существует несколько теорий развития кашля.

При ингибировании АПФ блокируется ренин-ангиотензин-альдостероновый каскад. иАПФ являются конкурентными ингибиторами АПФ и предотвращают превращение ангиотензина I в ангиотензин II. АПФ также отвечает за деградацию брадикинина. Активный брадикинин продуцируется его предшественником кининогеном, а кининоген разлагается калликреином. Брадикинин имеет короткий период полураспада, поскольку он быстро разлагается под действием АПФ. Таким образом, период полувыведения брадикинина может быть продлён с помощью иАПФ при ингибировании АПФ, а его активность и концентрация могут увеличиться.

Деградация брадикинина и вещества Р под действием АПФ и их последующее накопление в верхних и нижних дыхательных путях под действием АПФ является наиболее широко распространённой теорией. Брадикинин вызывает сенсibilизацию сенсорных нервов дыхательных путей посредством быстро адаптирующихся рецепторов растяжения и рецепторов С-волокон, которые высвобождают нейрокинин А и вещество Р. Это вызывает сокращение гладких мышц дыхательных путей, что приводит к бронхоконстрикции и кашлю [7].

Другие предполагаемые механизмы включают бронхальную гиперреактивность, астму, лекарственную токсикодермию в анамнезе, хроническую сердечную недостаточность, повышенную чувствительность брадикинин-зависимых сенсорных нервных волокон дыхательных путей, повышенную чувствительность кашлевого рефлекса, а также механизмы, включающие полиморфизм вставки/делеции АПФ и полиморфизм гена рецептора брадикинина [8–10].

Роль полиморфизма гена АПФ и гена рецепторов брадикинина в развитии кашля, вызванного иАПФ / Role of ACE gene polymorphism and bradykinin receptor gene expression in the development of ACE-induced cough

Первым шагом в изучении роли фармакогенетических факторов в развитии кашля, связанного с приёмом иАПФ, были исследования по анализу связи полиморфизмов гена АПФ и гена рецептора брадикинина B2 (BDKRB2), включая полиморфизм в одном нуклеотиде (однонуклеотидный полиморфизм, SNP) или в нескольких фрагментах гена АПФ (инсерция/делеция, I/D), которые могут быть ответственны за развитие данного побочного эффекта.

В ранних исследованиях основное внимание было направлено на изучение связи кашля, связанного с иАПФ, с полиморфизмом I/D в гене АПФ на основе данных по роли полиморфизма гена АПФ с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. АПФ или кининаза II представляет собой металлопептидазу, основные известные функции которой заключаются в превращении ангиотензина I в вазоактивный и альдостерон-стимулирующий пептид ангиотензин II и инактивации брадикинина. Ген АПФ имеет частый полиморфизм I/D и связан с повышенной активностью этого фермента в плазме и тканях [11]. Установлено, что пациенты с генотипом II имеют самые низкие уровни АПФ в сыворотке крови по сравнению с пациентами с генотипами ID или DD [11], поэтому генотип II будет связан с повышенным риском развития кашля. Также установлено, что D-аллель гена АПФ связан с усиленной деградацией брадикинина: период полураспада брадикинина значительно снижен в сыворотке пациентов с генотипом DD в сравнении с генотипом II (26,3 с против 42,1 с, $p = 0,029$) [12]. Роль брадикинина в развитии кашля, связанного с иАПФ, также ранее была установлена [7]. Накопление брадикинина может вызывать активацию провоспалительных пептидов (например, вещества P), повышать сенсibilизацию сенсорных нервов дыхательных путей и усиливать кашель.

В исследовании 2000 года в Японии при ретроспективном анализе полиморфизмов гена рецептора брадикинина B2 (rs1799722 или 58T/C) в связи с развитием кашля, вызванного приёмом иАПФ, была выявлена зависимость для T-аллеля ($p = 0,001$) [13].

В двух поисковых исследованиях 2011 года среди европеоидной популяции Испании проводился анализ роли различных генов, участвующих в метаболизме брадикинина [14, 15]. В первом исследовании изучались разные локусы гена АПФ, генов рецепторов брадикинина B1 и B2, гена рецепторов к ангиотензину II в группе 281 пациентов [14]. Среди всех заинтересованных генов только 4 локуса гена BDKRB2 (rs4900312, rs8016905, rs20695759, rs8013400) показали участие полиморфизма в развитии кашля, вызванно-

го иАПФ, с уровнем значимости $p < 0,05$. При этом единственный SNP гена BDKRB2 (rs8016905) был ассоциирован с развитием кашля, вызванного иАПФ и анализ генотипа показал повышенный риск для генотипа AG против генотипов GG+AA (51 % случаев кашля против 34,1 %, OR = 2,21, $p = 0,003$) [14]. В другом исследовании изучался ещё более широкий набор генов, участвующих в метаболизме кининов, а также генов, участвующих в воспалении (гены синтазы оксида азота, синтазы отдельных простагландинов и рецепторов простагландинов) у 249 пациентов с артериальной гипертензией [15]. Результаты выявили значимость локуса rs8012552 гена BDKRB2 ($p = 0,012$), для которого присутствие C-аллеля ассоциировано с значимым увеличением риска кашля (OR = 1,609, 95 % ДИ 1,107–2,340).

Представляют интерес результаты ряда метаанализов, в которых проводилась оценка влияния полиморфизма генов АПФ и рецепторов брадикинина B2.

Первый метаанализ 2011 года, включивший 6 исследований по оценке полиморфизма гена АПФ I/D ($n = 1121$) и 3 исследования по оценке полиморфизма гена рецепторов брадикинина B2 58 T/C (rs1799722) ($n = 300$) позволил установить наличие взаимосвязи по обоим полиморфизмам для азиатской популяции (OR = 1,49, 95 % ДИ 1,11–2,02 и OR = 2,25, 95 % ДИ 1,42–3,57, соответственно) [16]. Данные по наличию связи между полиморфизмом гена АПФ I/D и кашлем, вызванным иАПФ, получили подтверждение ещё в одном метаанализе, объединившем 14 исследований ($n = 2623$) и было показано, что I-аллель значимо увеличивает риск кашля в азиатской популяции (OR = 1,40, 95 % ДИ 0,93–2,11) [17].

В метаанализ 2012 года были объединены данные 11 исследований по артериальной гипертензии (за период 1992–2009 гг.), включая 906 случаев кашля и 1175 контроля без кашля [18]. Распределение генотипов II и DD гена АПФ (rs4646994) значительно различались между азиатскими и европеоидными популяциями в исследованиях: рецессивный генотип II составил 36,4 % против 24,9 % ($p = 0,0001$), доминантный генотип DD — 16,3 % против 28,6 % ($p < 0,0001$), соответственно. Не было обнаружено различий в распределении генотипа ID между азиатами и европеоидами (47,3 против 46,5 %). Объединённый анализ выявил значимое увеличение риска развития кашля на фоне приёма иАПФ в рецессивной модели II в 1,5 раза (OR = 1,61, 95 % ДИ 1,18–2,20, $p = 0,003$), тогда как в доминантной модели DD отмечено недостоверное повышение риска развития кашля на 16 % (OR = 1,16, 95 % ДИ 0,78–1,74, $p = 0,46$). Сравнение роли полиморфизма I/D также показало значимое влияние аллеля I в ассоциации с кашлем (OR = 1,33, 95 % ДИ 1,04–1,70, $p = 0,02$), демонстрируя что более высокая частота аллеля I приводит к повышенной восприимчивости к кашлю, связанному с приёмом иАПФ. Однако анализ подгрупп позволил выявить влияние этнической

принадлежности и возраста для ассоциации между полиморфизмом гена АПФ и кашлем: наибольшая связь аллеля I с развитием кашля отмечалась только среди азиатов в возрасте старше 60 лет (OR = 2,08, 95 % ДИ 1,61–2,69, $p < 0,00001$), тогда как для европеоидной расы связи не было (OR = 0,99, 95 % ДИ 0,76–1,29). Таким образом, результаты метаанализа подтвердили мнение о том, что развитие кашля ассоциируется с рецессивным генотипом II и приводит к более высоким концентрациям брадикинина и вещества Р, провоцируя развитие кашля.

В 2019 году опубликованы результаты более современного метаанализа 26 исследований (за период 1993–2013 гг.) по оценке влияния полиморфизма генов АПФ и рецепторов брадикинина B2, в которых отмечен 1641 случай кашля и 2436 контрольных случаев [19]. Анализ роли полиморфизма I/D гена АПФ изучен по 15 исследованиям, у пациентов европейцев, азиат и африканцев. Была подтверждена ассоциация рецессивного I-аллеля с повышенным риском развития кашля: при сравнении I-аллеля против D-аллеля — OR = 1,45 (95 % ДИ 1,14–1,84, $p < 0,001$). Так, у пациентов с генотипом II против ID+DD OR составил 1,72 (95 % ДИ 1,25–2,37, $p = 0,001$), при сравнении генотипа II против DD — OR = 1,81 (95 % ДИ 1,13–2,89, $p = 0,013$). Анализ этнических подгрупп выявил наличие значимой взаимосвязи I-аллеля против D-аллеля только для азиатской популяции (OR = 1,74, 95 % ДИ 1,28–2,35, $p < 0,001$). В рамках данного метаанализа в 5 исследованиях проводилось изучение полиморфизма гена BDKRB2 (–58T/C или *rs1799722*), популяция охватывала только азиатов. Выявлена ассоциация для доминантного T-аллеля против C-аллеля в развитии кашля (OR = 1,21, 95 % ДИ 0,89–1,63, $p = 0,031$) и для доминантного генотипа TT против CC (OR = 1,45, 95 % ДИ 0,77–2,77, $p = 0,037$).

Другие полиморфные варианты в механизме кашля, вызванного иАПФ / Other polymorphic variants in the mechanism of cough caused by ACE-inhibitors

Общепризнанный патогенез кашля, вызванного приёмом иАПФ, связывают со снижением активности АПФ в плазме и накоплением вещества Р и брадикинина в дыхательных путях [7]. Поэтому предыдущие исследования фармакогеномики были сосредоточены в основном на генах, связанных с АПФ и связанными с ним путями, включая гены рецепторов брадикинина, простагландинов, различных металлопротеиназ. Вместе с тем, другие гены потенциального риска развития кашля, вызванного иАПФ, могут кодировать белки-транспортеры, которые влияют на концентрацию иАПФ в плазме или белки мембранного транспорта, такие как ABO и SLC01B1 (OATP1B1).

Серия исследований выявила роль полиморфизмов генов ABO и SLC01B1 в генезе кашля. Показана

ассоциация полиморфизма гена ABO (*rs495828* или G/T) со значимым риском при наличии T-аллели [14] и для генотипа TT (OR = 2,69, 95 % ДИ 1,22–5,94, $p = 0,008$) [20]. Ранее в геномных исследованиях уже было установлено наличие тесной связи между геном ABO и активностью АПФ [21]. Оказалось, что T-аллель приводит к снижению активности АПФ, и, с одной стороны, снижает риск развития гипертензии, а с другой, может привести к повышению уровня брадикинина, вызывая кашель у пациентов, получающих иАПФ.

В полногеномном ассоциативном исследовании (genome-wide association studies, GWAS) полиморфизм SLC01B1 показал сильную связь с повышенным риском кашля, вызванного эналаприлом показало, что носители C-аллеля SLC01B1 521T>C (*rs4149056*) имели удвоенный риск развития кашля, вызванного эналаприлом, чем носители T-аллеля (OR = 2,02, 95 % ДИ 1,34–3,04), тогда как значимой корреляции между полиморфизмом SLC01B1 388A>G (*rs2306283*) не выявлено [20]. Анализ гаплотипов показал, что по сравнению с носителями SLC01B1 *1b/*1b у носителей SLC01B1 *15/*15 риск кашля был почти в семь раз выше (OR = 6,94, 95 % ДИ 1,30–37,07, $p = 0,020$).

Поиск генов-кандидатов, ответственных за развитие кашля, связанного с приёмом иАПФ, проводился в ряде современных полногеномных исследований GWAS и позволил выявить ещё ряд новых генов, ответственных за развитие кашля, вызванного приёмом иАПФ.

В Швеции проведено исследование по поиску генов-кандидатов для 124 случаев кашля из базы данных SWEDEGENE и группы контроля ($n=1345$) [22]. Выявлена ассоциация полиморфизма генов CLASP1, TGFA и MMP16 с повышенным риском кашля, но достоверность связи получил полиморфизм CLASP1 (цитоплазматический линкер-ассоциированный белок 1, относящийся к группе микротрубочек) локуса *rs62151109* (T/C) — OR = 3,97 (95 % ДИ 2,39–6,59, $p = 9,44 \cdot 10^{-8}$).

В полногеномном ассоциативном исследовании в США (1595 случаев кашля и 5485 группа контроля) была установлена роль полиморфизма гена KCNIP4 (ассоциативное значение $p < 5 \cdot 10^{-6}$) [23]. Наиболее сильная ассоциация была в локусе *rs145489027* для минорного A-аллеля (OR = 1,3, 95 % ДИ 1,2–1,4, $p = 1,0 \cdot 10^{-8}$) и отмечалась для европеоидной и афроамериканской популяции. Ген, кодирующий KCNIP4, экспрессируется преимущественно в нейронной ткани и играет важную роль в нейронной возбудимости, отвечая за активность потенциал-зависимых калиевых каналов в сенсорных нервах. Таким образом, ген KCNIP4 может способствовать восприимчивости к развитию кашля, вызванного иАПФ, из-за врождённых изменений активности ионных каналов блуждающего нерва и гиперреактивности дыхательных путей.

Роль данного гена KCNIP4 была подтверждена в другом крупном международном геномном исследова-

нии по поиску генов-кандидатов с развитием кашля, связанного с приёмом иАПФ и их последующей отменой, в трёх больших когортах (Великобритания, Дания, Исландия, $n = 78\,000$) [24]. Ассоциация для гена *KCNIP4* также показала высокую значимость ($p < 0,004$). Для локуса rs16870989 и минорного А-аллеля гена *KCNIP4* наблюдался повышенный риск кашля ($OR = 1,12$, 95 % ДИ 1,09–1,14, $p = 2,0 \cdot 10^{-22}$), а также был повышен риск отмены иАПФ из-за развития кашля ($OR = 1,11$, 95 % ДИ 1,08–1,14, $p = 1,4E^{-12}$). Впервые были представлены данные о дополнительных генах-кандидатах, которые могут играть роль в развитии кашля, связанного с иАПФ: ген *PREP* ($p < 0,004$), ген *NTSR1* ($p < 0,004$), ген *L3MBTL4* ($p < 0,004$), ген *SRBT1* ($p < 0,05$), и подтверждена роль полиморфизма гена *SLCO1B1*. Ген *PREP* (*rs12210271*) кодирует пролилэндопептидазу, ответственную за образование и распад нескольких вазоактивных и нефрональных пептидов (в дополнение к брадикинину), включая ангиотензин, субстанцию Р, вазопрессин и нейротензин. Снижение экспрессии *PREP* может иметь кумулятивный эффект на риск кашля через брадикининовый механизм. Ген *NTSR1* (*rs6062847*) кодирует рецептор нейротензина 1, который способствует дегрануляции тучных клеток с высвобождением провоспалительных медиаторов, таких как гистамин и лейкотриены и развитию бронхоконстрикции [25]. Ген *SPTBN1* кодирует β II-спектрин, который в большом количестве экспрессируется в головном мозге и участвует в развитии различных неврологических нарушений.

В небольшом Китайском исследовании GWAS ($n = 391$) были выявлены другие гены-кандидаты для развития кашля, вызванного иАПФ, — *PNPT1* и *PCGF3* [26]. *PNPT1* экспрессируется в головном и спинном мозге, а также тканях лёгких, и кодирует

полирибонуклеотидную нуклеотидилтрансферазу 1. Сверхэкспрессия *PNPT1* увеличивает выработку активных форм кислорода в клетках, приводит к активации сигнального пути NF- κ B и высвобождению провоспалительных цитокинов. Окислительный стресс, вызванный активными формами кислорода, является стимулом и активатором ноцицептивных сенсорных нервных окончаний, которые иннервируют дыхательные пути и могут вызывать кашлевой рефлекс. Полиморфные варианты гена *PNPT1* могут способствовать развитию кашля, вызванного иАПФ, вызывая стимуляцию сенсорных (афферентных) нервов. Ген-кандидат *PCGF3* также в основном экспрессируется в головном мозге и участвуют в дифференцировке нейронов.

Таким образом, показана роль нейробиологических механизмов и/или воспалительных механизмов в генезе развития кашля, связанного с приёмом иАПФ.

Заключение / Conclusion

В совокупности результаты всех исследований фармакогеномики расширяют понимание патофизиологических процессов, лежащих в основе кашля, связанного с иАПФ. Кроме того, по результатам исследований GWAS возможен полигенный прогноз риска развития кашля и прекращения приёма иАПФ, что в будущем может идентифицировать пациентов с риском развития кашля, вызванного иАПФ. При условии, что генотипирование станет стандартом оказания медицинской помощи в системах здравоохранения, интеграция данных о генетических факторах риска может способствовать более дифференцированному выбору лекарств и повышению эффективности лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело финансирования.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding

The study had no funding.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Марина Васильевна Леонова — д. м. н., профессор, член-корр. РАЕН, клинический фармаколог, Член Московского регионального отделения организации Межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: anti23@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>

РИНЦ SPIN-код: 3281-7884

ABOUT THE AUTHOR

Marina V. Leonova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Member the Interregional Public Organization of the Association of Clinical Pharmacologists (Moscow Branch), Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: anti23@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8228-1114>

RSCI SPIN code: 3281-7884

Список литературы / References

1. Dicipinigitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006; 129(1 Suppl):169S-173S. https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.169S.
2. Hu Y, Liang L, Liu S, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor induced cough compared with placebo, and other antihypertensives: A systematic review, and network meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2023;25(8):661-688. <https://doi.org/10.1111/jch.14695>.
3. Brugs JJ, Arima H, Remme W, et al. The incidence and clinical predictors of ACE-inhibitor induced dry cough by perindopril in 27,492 patients with vascular disease. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):718-23. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.108>.
4. Wyskida K, Jura-Szoltys E, Smertka M, et al. Factors that favor the occurrence of cough in patients treated with ramipril--a pharmacoepidemiological study. *Med Sci Monit*. 2012;18(9):PI21-8. <https://doi.org/10.12659/msm.883336>.
5. Omboni S, Borghi C. Zofenopril and incidence of cough: a review of published and unpublished data. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:459-71. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S25976>.
6. Bangalore S, Kumar S, Messerli FH. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough: deceptive information from the Physicians' Desk Reference. *Am J Med*. 2010;123(11):1016-30. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.06.014>.
7. Yilmaz I. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Induce Cough. *Turk Thorac J*. 2019;20(1):36-42. <https://doi.org/10.5152/TurkThoracJ.2018.18014>.
8. Сычев И.В., Денисенко Н.П., Качанова А.А., и др. Клинико-анамнестические предикторы развития сухого кашля у пациентов с кардиоваскулярной патологией на фоне приема эналаприла. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(2):231-240. [Sychev IV, Denisenko NP, Kachanova AA, et al. Clinical signs and medical history as predictors of enalapril-associated dry cough in cardiovascular patients. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(2):231-240. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-2-231-240>.
9. Packard KA, Wurdeman RL, Arouni AJ. ACE inhibitor-induced bronchial reactivity in patients with respiratory dysfunction. *Ann Pharmacother*. 2002;36(6):1058-67. doi: 10.1345/aph.1A332.
10. Borghi C, Cicero AF, Agnoletti D, Fiorini G. Pathophysiology of cough with angiotensin-converting enzyme inhibitors: How to explain within-class differences? *Eur J Intern Med*. 2023;110:10-15. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.01.005>.
11. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990;86(4):1343-6. <https://doi.org/10.1172/JCI114844>.
12. Brown NJ, Blais C Jr, Gandhi SK, Adam A. ACE insertion/deletion genotype affects bradykinin metabolism. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;32(3):373-7. <https://doi.org/10.1097/00005344-199809000-00006>.
13. Mukae S, Aoki S, Itoh S, et al. Bradykinin B(2) receptor gene polymorphism is associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related cough. *Hypertension*. 2000;36(1):127-31. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.36.1.127>.
14. Mas S, Gassò P, Alvarez S, et al. Pharmacogenetic predictors of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: the role of ACE, ABO, and BDKRB2 genes. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(9):531-8. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e328348c6db>.
15. Grilo A, Sáez-Rosas MP, Santos-Morano J, et al. Identification of genetic factors associated with susceptibility to angiotensin-converting enzyme inhibitors-induced cough. *Pharmacogenet Genomics*. 2011 Jan;21(1):10-7. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e328341041c>.
16. Nishio K, Kashiki S, Tachibana H, Kobayashi Y. Angiotensin-converting enzyme and bradykinin gene polymorphisms and cough: A meta-analysis. *World J Cardiol*. 2011 Oct 26;3(10):329-36. <https://doi.org/10.4330/wjc.v3.i10.329>.
17. Mahmoudpour SH, Leusink M, van der Putten L, et al. Pharmacogenetics of ACE inhibitor-induced angioedema and cough: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2013 Feb;14(3):249-60. <https://doi.org/10.2217/pgs.12.206>.
18. Li YF, Zhu XM, Liu F, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion polymorphism and ACE inhibitor-related cough: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(6):e37396. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037396>.
19. Mu G, Xiang Q, Zhou S, et al. Association between genetic polymorphisms and angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2019 Feb;20(3):189-212. <https://doi.org/10.2217/pgs-2018-0157>.
20. Luo JQ, He FZ, Luo ZY, et al. Rs495828 polymorphism of the ABO gene is a predictor of enalapril-induced cough in Chinese patients with essential hypertension. *Pharmacogenet Genomics*. 2014 Jun;24(6):306-13. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000050>.
21. Chung CM, Wang RY, Chen JW, et al. A genome-wide association study identifies new loci for ACE activity: potential implications for response to ACE inhibitor. *Pharmacogenomics J*. 2010 Dec;10(6):537-44. <https://doi.org/10.1038/tpj.2009.70>.
22. Hallberg P, Persson M, Axelsson T, et al. Genetic variants associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: a genome-wide association study in a Swedish population. *Pharmacogenomics*. 2017 Feb;18(3):201-213. <https://doi.org/10.2217/pgs-2016-0184>.
23. Mosley JD, Shaffer CM, Van Driest SL, et al. A genome-wide association study identifies variants in KCNIP4 associated with ACE inhibitor-induced cough. *Pharmacogenomics J*. 2016 Jun;16(3):231-7. <https://doi.org/10.1038/tpj.2015.51>.
24. Ghouse J, Tragante V, Muhammad A, et al. Polygenic risk score for ACE-inhibitor-associated cough based on the discovery of new genetic loci. *Eur Heart J*. 2022 Dec 1;43(45):4707-4718. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac322>.
25. Kaczyńska K, Zając D, Wojciechowski P, et al. Neuropeptides and breathing in health and disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018 Feb;48:217-224. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.12.001>.
26. Mu G, Xiang Q, Zhang Z, et al. PNPT1 and PCGF3 variants associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: a nested case-control genome-wide study. *Pharmacogenomics*. 2020 Jun;21(9):601-614. <https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0167>.