

Кашель и ангионевротический отёк на фоне приёма ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: генетические маркёры

Данцев И.С., Синицина И.И., Сычёв Д.А.

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

Резюме. В то время как кашель остаётся наиболее частым нежелательным явлением (НЯ) при приёме иАПФ, ангионевротический отёк, уступая ему в частоте, по праву считается наиболее грозным осложнением со стороны данной группы препаратов. Риск развития подобных осложнений, как правило, связан с повышением уровня брадикинина и его активных метаболитов вследствие ингибирования АПФ. Одну из ведущих ролей среди факторов, ассоциированных с уровнем АПФ в плазме и частотой развития осложнений, играют генетические. Для поиска ряда генетических маркёров, как правило, применяется кандидатное картирование. При данном методе проводят анализ связи НЯ с полиморфизмом генов. Данный обзор рассматривает взаимосвязь полиморфизмов в генах-кандидатах с частотой развития НЯ со стороны иАПФ. Кроме того, обсуждаются возможные причины развития изолированного висцерального ангионевротического отёка.

Ключевые слова: ангионевротический отёк, кашель, висцеральная боль, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, неблагоприятные реакции, фармакогенетика

Cough and angioedema from angiotensin-converting enzyme inhibitors: genetic markers

Dantsev I.S., Sinitsina I.I., Sychev D.A.

Russian State Academy of Postgraduate Education

Abstract. While coughing remains the most frequent adverse drugs reaction (ADR) when taking ACE inhibitors, angioedema giving him a frequency is considered to be the most threatening complication from this group of drugs. The risk of such complications are usually associated with increased levels of bradykinin and its active metabolites by inhibiting ACE. Genetic factors associated with the level of ACE in plasma and the incidence of complications play a leading role. To search for genetic markers usually used mapping candidate. This method allows analyzing ADR due to gene polymorphism. The present review consider the relationship of polymorphisms in candidate genes with the frequency of ADR of the ACE inhibitor. In addition, we discuss the possible causes of isolated visceral angioedema.

Key words: angioedema, cough, visceral pain, angiotensin-converting enzyme inhibitors, drug-related side effects and adverse reactions, pharmacogenetics

Автор, ответственный за переписку:

Сычёв Дмитрий Алексеевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России; e-mail: dimasychev@mail.ru

Введение

В 1971 году был создан первый ингибитор АПФ (иАПФ) тепротид. А широкое применение в клинической практике препаратов данной группы началось лишь с середины 80-х годов XX века в первую очередь, как препаратов с выраженным антигипертензивным эффектом.

Однако, несмотря на все их преимущества и тот факт, что за последние десятилетия иАПФ по праву заняли одно из ведущих мест в современных стандартах лечения артериальной гипертензии (АГ) и хронической сердеч-

ной недостаточности (ХСН), не стоит забывать о неблагоприятных побочных явлениях (НЯ) этих препаратов.

К НЯ, связанным с применением иАПФ относятся: гипотония, кашель, гиперкалиемия, нарушение функции почек, ангионевротический отёк, кожные сыпи, нейтропения [1]. Данные реакции определяются общими для этой группы свойствами, поэтому фармакологические различия между препаратами не должны оказывать большого влияния на частоту развития НЯ, за исключением тех, которые определяются наличием в составе молекулы препарата определённой группировки, в частности — сульфгидрильной [2].

Патофизиология ангионевротического отёка (АО)

Относительно патофизиологии висцерального АО был предложен целый ряд теорий, но сам механизм развития остаётся до конца не изученным. Уровни C1/C4 и функциональная активность C1 ингибиторов эстеразы в случаях висцерального АО, вызванного иАПФ, как правило, остаются в пределах нормы [3-5]. Ниже представлены несколько из наиболее вероятных механизмов, приводящих к развитию данного состояния:

- приём иАПФ вторично опосредует нарастание уровня брадикинина и субстанции P, что, в свою очередь, может привести к развитию воспалительных реакций и как следствие — повышенной проницаемости сосудистой стенки;
- дефицит комплемента и ферментов карбокси-пептидазы N/альфа-1 антитрипсина;
- реакция антиген-антитела [6];
- воздействие таких гормонов, как эстроген и прогестерон в связи с высокой распространённостью АО у лиц женского пола [7];
- генетическая предрасположенность;
- воспаление, инициированное белками острой фазы;
- дефицит C1 ингибиторов или их дисфункция и многие другие теории, которые активно изучаются [7, 8].

Повышение уровня брадикинина и его метаболитов остаётся наиболее вероятным объяснением механизмов развития отёка Квинке [9]. Во время развития АО вторичного по отношению к иАПФ, уровень брадикинина способен увеличиваться более чем в десять раз от нормы. Однако, в случаях изолированного висцерального отёка его уровень способен оставаться на значениях, не превышающих физиологическую норму [10].

Клинические исследования последних лет позволили установить, что одним из существенных факторов развития НЯ со стороны иАПФ является генетический компонент. А связь наиболее частых и опасных осложнений — с повышением уровня брадикинина и его метаболитов, заставили учёных рассмотреть и изучить целый ряд однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) в генах, кодирующих деградацию брадикинина или ферментов деградации субстанции P, карбокси-пептидазы N, неприлизина, аминопептидазы P (*XPNPEP2*) и дипептидилпептидазы 4 (*DPP-4*), B_2 рецепторов брадикинина (*BDKRB2*) и B_1 рецепторов брадикинина (*BDKRB1*), NK1 рецепторов (*TACR1*) [11-17]. В этих генах кандидатах были отобраны 33 SNPs, которые ранее были связаны с фенотипом или функцией. Также были рассмотрены связи между ингибиторами АПФ-ассоциированным АО и различия на хромосоме 1q13 и 17q21 локусов, которые были связаны с бронхиальной астмой, а также полиморфизмы ассоциированные с уровнем концентрации циркулирующего в сыворотке IgE [18-19].

Кашель

Наиболее частой НЯ при приёме иАПФ является отрывистый сухой кашель, который, как предполагается, связан с повышением уровня брадикинина и повышенной чувствительностью рецепторов бронхиального дерева [2, 20]. Кашель имеет упорный характер, часто провоцирует бронхоспазм и не купируется противокашлевыми препаратами центрального действия. Он может усиливаться в горизонтальном положении и быть настолько сильным, что вызывает охриплость, рвоту и недержание мочи в момент кашля.

По некоторым литературным данным, частота развития данного осложнения колеблется в пределах 1-48% [20].

Развитие кашля на фоне иАПФ почти в 2 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин и у лиц, принадлежащих к определённым расам (негроидной и монголоидной) [2].

Основной причиной развития кашля на фоне терапии иАПФ считают повышение концентрации брадикинина и его метаболитов. Ингибирование АПФ в лёгких может приводить к накоплению брадикинина в верхних дыхательных путях, способствуя развитию данного осложнения.

В гене АПФ был выявлен инсерционно-делеционный полиморфизм, связанный с инсерцией (I) или делецией (D) *Alu* повтора размером 287 пар нуклеотидов в интроне 16 гена АПФ. Данный полиморфизм оказался ассоциирован с уровнем АПФ в плазме крови. При этом отмечалась корреляция между D аллелями и уровнем АПФ в крови, лимфе и тканях. Уровень АПФ в сыворотке у здоровых людей гомозиготных по D аллели (DD-генотип наблюдался примерно у 36% людей) был почти в 2 раза выше, чем у гомозиготных по I аллели (II-генотип, около 17% людей). Так что частота развития кашля среди пациентов, принимающих иАПФ, примерно совпадает с частотой выявления гомозиготности по I-аллели гена АПФ [21].

Ангионевротический отёк

Одним из самых грозных осложнений на фоне терапии иАПФ является ангионевротический отёк, также известный как отёк Квинке. На сегодняшний день частота данного НЯ, вызванного приёмом иАПФ, составляет 30-40% от всех отёков Квинке, поступающих в приёмный покой по скорой помощи [22], а в структуре всех НЯ на фоне применения данной группы препаратов — 0,1-0,3% [2]. При этом преобладает отёк со стороны ЛОР-органов, а применяемая специфическая терапия не приносит должного результата — в 25% случаев развивается удушье. В связи с этим, диагноз иАПФ-индуцированный АО должен быть заподозрен как можно раньше, отталкиваясь от симптомов клинической картины и своевременного полученных анамнестических данных [23].

Ангионевротический отёк, как правило, развивается в течение первых 3-х месяцев после начала использования иАПФ. Однако отмечены случаи, когда симптомы отёка Квинке развивались спустя несколько лет с момента начала использования препаратов этой группы [24].

В течение первого года, суммарная частота развившегося ангионевротического отека на 1000 человек составляет 1,79 (95% доверительный интервал [ДИ] 1,73-1,85), а с учётом последующих лет — 4,38 (95% ДИ, 4,24-4,54) при анализе 1 845 138 пациентов, находящихся на терапии иАПФ [25]. Если использование иАПФ продолжается после инцидента (АО), то частота рецидивов отёков Квинке увеличивается до 187 на 1000 человек в год [26]. После отмены препарата, тенденция к развитию отёка Квинке, как правило, стихает, но может сохраняться в течение последующих месяцев или даже лет [27, 28]. Порой, подобное не поддаётся объяснению, т.к. после отмены иАПФ такие случаи имеют место. Вполне возможно, что подобные явления становятся отражением общей аллергической направленности по отношению к АО, этиология которого по-прежнему остаётся неясна.

Между тем на передний план изучения НЯ со стороны иАПФ всё чаще, выходит, такое осложнение, как висцеральный отёк Квинке. Наблюдения ряда авторов говорит о том, что АО внутренних органов (висцеральный отёк) может представлять диагностическую дилемму для врача приёмного отделения. При поступлении в стационар пациенты обычно предъявляли жалобы на боли в животе, рвоту и диарею или этих жалоб не было [29]. В то время как в отделении реанимации и интенсивной терапии, наблюдалось нарастание симптомов вплоть до развития АО лица и гортани.

Проведя анализ медицинской литературы за последние 5 лет, нам удалось найти чуть более 30 описанных случаев развития АО у пациентов, принимающих иАПФ. При изучении висцерального отёка (ВО) было отмечено, что данное НЯ при применении иАПФ может протекать, как в сочетании с распространённым отёком Квинке (области головы, шеи, ЛОР-органов), так и изолировано.

Особое внимание в данной ситуации, по мнению ряда авторов, следует отводить именно своевременной диагностике. Этому способствуют грамотный сбор анамнеза, проведение ультразвуковой диагностики органов брюшной полости или КТ исследование, т.к. зачастую после купирования основных симптомов, пациента выписывают, не установив истинную причину сложившегося состояния, и в скором времени пациент вновь поступает с той же клинической картиной. Имеются случаи, когда в отношении таких пациентов прибегали к оперативному вмешательству, что естественно было не оправданным и не приносило должного результата [30].

Генетические маркёры ангионевротического отёка

Определение генетических маркеров отёка Квинке индуцированного иАПФ может помочь объяснить механизм возникновения данного осложнения.

Ряд наблюдений выявил, что риск развития иАПФ-ассоциированного отёка Квинке связан с полом и расовой принадлежностью и предполагает наличие генетических факторов, лежащих в его основе.

Во время ингибирования АПФ, за деградацию брадикинина и субстанции Р отвечают неприлизин, аминоклепидидаза Р и DPP-4.

Эта группа внеклеточных протеиназ крайне важна для избирательного протеолиза белков внеклеточного пространства. Поскольку гидролиз пептидной связи, образованный пролином, может осуществляться очень ограниченным числом протеолитических ферментов [31].

Большие клинические исследования подтверждают роль неприлизина в развитии иАПФ-ассоциированного отёка Квинке. В клинических исследованиях с применением омапатрилата в сравнении с эналаприлом при сердечно-сосудистых заболеваниях (OCTAVE) отмечено, что у пациентов, получавших омапатрилат, комбинированный ингибитор АПФ и неприлизин, риск развития АО был в три раза выше, чем у пациентов которых лечили иАПФ эналаприлом. Данное исследование предполагает, что генетическая вариативность у неприлизина может также способствовать развитию иАПФ-ассоциированному АО [32].

Пролиновые пептидазы участвуют в протеолитическом разрушении многих биологических молекул — интерлейкинов (IL-1 β , IL-2, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13), факторов роста (гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор, эритропоэтин, инсулиноподобный фактор роста I, TNF- β), гормонов (гормон роста, пролактин) [31].

К группе пролиновых пептидаз относятся аминоклепидидаза, дипептидилпептидаза IV и другие.

Из этих ферментов наиболее исследована дипептидилпептидаза 4. Она отрезает от белковой молекулы N-концевые дипептиды, содержащие пролин в трансконформации. Наряду с аминоклепидидазой участвует в деградации и инаktivации брадикинина, активного сосудорасширяющего пептида [31].

Структурные дефекты или недостаток некоторых из приведённых ферментов, включая APP и DPP-4, были описаны у лиц, предрасположенных к отёку Квинке в области головы и шеи. В дальнейшем эти наблюдения подкрепились тем фактом, что приём ингибиторов DPP-4 при сахарном диабете одновременно с иАПФ значительно увеличивал риск развития АО [33].

Брадикинин индуцирует экстравазацию плазмы как посредством прямого воздействия на V2 рецепторы, так и косвенно, V2 рецептор-зависимое высвобождение субстанции Р. В свою очередь, субстанция Р, приводит к трансудации плазмы через рецепторы NK1. Предыдущие исследования изучения роли генетических факторов в регуляции деятельности мембранной аминоклепидидазы Р (APP), определили полиморфизм единичного нуклеотида (SNP) C-2399A (rs3788853) в *XPNPEP2* локализованного в X-хромосоме (кодирующий мембранную APP) [34]. Этот вариант полиморфизма наиболее часто

просматривается у лиц, в истории которых ранее отмечались случаи отёка Квинке на фоне приёма иАПФ, а также у предрасположенных к аллергическим реакциям. В тоже время, в ходе исследования GWAS (полногеномный поиск ассоциаций) у мужчин и женщин, связи между иАПФ индуцированным ангионевротическим отёком и (SNP) *XPNPPE2* не выявлено.

При анализе генов-кандидатов с целью набора данных, использовалось исследование ONTARGET, а выборка Vanderbilt/Marshfield использовалась для репликации. В набранных данных ONTARGET, полиморфизмы в генах, кодирующих неприлизин (*MME*, rs989692) и в *CRBI* (rs2786098), были в значительной степени связаны с иАПФ-ассоциированным АО. Те же самые SNPs в *MME* (rs989692) связаны с иАПФ-ассоциированным отёком Квинке у лиц африканского происхождения в выборке Vanderbilt/Marshfield. В обоих случаях G аллель был в значительной степени связан с иАПФ-ассоциированным отёком Квинке [35].

С помощью GWAS были определены два SNPs (rs500766 и rs2724635) которые, так или иначе, связаны с иАПФ-ассоциированным АО в исследовании Nashville/Marshfield и ассоциированных с отёком Квинке в опытах ONTARGET. Эти два SNPs находятся в генах, принимающих участие в регуляции иммунной системы. Используя подход кандидатного гена, было обнаружено, что полиморфизм в интроне одного гена, кодирующего неприлизин был связан с повышенным риском развития иАПФ-ассоциированного АО участников исследования ONTARGET и у Афроамериканцев, принимающих иАПФ в изучении «случай-контроль» Nashville/Marshfield [35]. Также было установлено, что Т аллель rs500766 в *PRKCQ* (ген протеинкиназы C) был связан с уменьшением риска, в то время как G аллель rs2724635 в *ETV6* с увеличением риска развития отёка Квинке [34].

Отмечена связь между генами участвующих в регуляции иммунной системы и развитием отёка Квинке индуцированного приёмом иАПФ. Так, наличие у пациента в анамнезе истории сезонной аллергии может являться риском развития ангионевротического отёка. Кроме того, целый ряд исследований свидетельствуют о повышении рисков, связанных с развитием отёка Квинке у лиц, получающих иммуносупрессивную терапию. Ингибиторы mTOR обычно используемые в трансплантологии вызывают значительное снижение Th1 по отношению к Th2. Это позволяет выдвинуть гипотезу о том, что иАПФ ассоциированный отёк Квинке связан как с экзогенными, так и с генетическими факторами — снижающих соотношение между Th1 и Th2 [36]. Результаты исследования GWAS также демонстрируют потенциальную роль иммунной регуляции в развитии иАПФ-ассо-

циированного АО. Однако, учитывая тот факт, что биологическое объяснение этих результатов основывается на клинических наблюдениях, эти данные следует рассматривать как гипотезы [35].

Таким образом, в ходе проведённых исследований и изучения роли полиморфизмов в генах АПФ, неприлизина, аминопептидазы Р и ДПП IV в развитии отёка Квинке не выявлено достоверной ассоциации ни одного из генетических вариантов с патологией. Однако из-за того, что ангионевротический отёк, как осложнение со стороны иАПФ встречается крайне редко, выборка пациентов была невелика. В связи с этим, для полного исключения вышеописанных НЯ и выявления новых ассоциаций между генотипом и патологией, необходимо изучение большей выборки пациентов.

Заключение

На сегодняшний день висцеральный отёк вторичный по отношению к иАПФ остаётся малоизученным. И отчасти, именно поэтому не всегда вовремя диагностируется.

Механизм развития локализованной формы висцерального отёка до конца неясен. Большинство авторов, так или иначе, склоняется в сторону повышения уровня брадикинина и накопления его метаболитов. Пытаясь подтвердить или опровергнуть данную теорию, некоторые из них проводят параллели с такой группой препаратов, как антагонисты (блокаторы) рецепторов ангиотензина II [33].

Не стоит забывать и о наследственной форме АО. Для исключения которой необходимо определить уровень ингибирования C1 эстеразы и компонента системы комплемента C4. Так как далеко не редкость, когда при отёке Квинке вызванном приёмом иАПФ выявляется дефицит ингибитора C1 эстеразы [23].

Основным ограничением представленного обзора является небольшой процент выборки в анализируемой литературе, однако это не является необычным в исследованиях изучения редких побочных реакций.

Результаты работ по исследованию целого ряда полиморфизмов, связанных с развитием осложнений на фоне приёма иАПФ, противоречивы и во многом зависят от исследуемой популяции.

При этом, необходимо помнить, что строго специфических тестов для диагностики иАПФ индуцированного АО на сегодня нет. Также, как и не существует никаких тестов, которые могли бы предсказать развитие данного осложнения ещё до начала приёма иАПФ. К тому же аллергическая реакция может развиваться отдалённо, через 1-2 недели, а может и спустя несколько лет [24].

Литература

1. Brown N.J., Vaughan D.E. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. // Circulation. 1998;97:1411-14-20.
2. Орлов В.А., Гиляревский С.Р., Урусбиева Д.М., Даурбекова Л.В. Влияние побочных эффектов иАПФ на тактику лечения сердечно-сосудистых заболеваний. // Рос. Кардиологический жур.-2005-№3.
3. Israili Z.H., Hall W.D. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. // Ann Intern Med Aug 1 1992;117(3):234—42.

4. Eck S.L., Morse J.H., Janssen D.A., Emerson S.G., Markovitz D.M. Angioedema presenting as chronic gastrointestinal symptoms. // *Am J Gastroenterol* Mar 1993;88(3):436—9.
5. Shahzad G., Korsten M.A., Blatt C., Motwani P. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor-associated angioedema of the stomach and small intestine: a case report. // *Mt Sinai J Med* Dec 2006;73(8):1123—5.
6. CKB. Tissue specific autoantibodies induced by captopril. // *Clin Res* 1987;35:922A.
7. Bork K., Dewald G. Hereditary angioedema type III, angioedema associated with angiotensin II receptor antagonists, and female sex. // *Am J Med* May 1 2004;116(9):644.
8. Chase M.P., Fiarman G.S., Scholz F.J., MacDermott R.P. Angioedema of the small bowel due to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. // *J Clin Gastroenterol* Oct 2000;31(3):254—7.
9. Molinaro G., Cugno M., Perez M., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema is characterized by a slower degradation of des-arginine (9)-bradykinin. // *J Pharmacol Exp Ther* Oct 2002;303(1):232—7.
10. Pellacani A., Brunner H.R., Nussberger J. Plasma kinins increase after angiotensin-converting enzyme inhibition in human subjects. // *Clin Sci (Lond)* Nov 1994;87(5):567—74.
11. Lu B., Figini M., Emanuelli C., Geppetti P., Grady E.F., Gerard N.P., et al. The control of microvascular permeability and blood pressure by neutral endopeptidase. // *Nat Med*. 1997; 3:904—907. [PubMed:9256283].
12. Kopp U.C., Farley D.M., Smith L.A. Bradykinin-mediated activation of renal sensory neurons due to prostaglandin-dependent release of substance P. // *Am J Physiol*. 1997; 272:R2009—R2016. [PubMed: 9227622].
13. Blais C.J., Rouleau J.L., Brown N.J., Lepage Y., Spence D., Munoz C., et al. Serum metabolism of bradykinin and des-Arg9-bradykinin in patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. // *Immunopharmacology*. 1999; 43:293—302. [PubMed: 10596866].
14. Duan Q.L., Nikpoor B., Dube M.P., Molinaro G., Meijer I.A., Dion P., et al. A variant in XPNPEP2 is associated with angioedema induced by angiotensin I-converting enzyme inhibitors. // *Am J Hum Genet*. 2005; 77:617—626. [PubMed: 16175507].
15. Bouchard L., Faucher G., Tchernof A., Deshaies Y., Lebel S., Hould F.S., et al. Comprehensive genetic analysis of the dipeptidyl peptidase-4 gene and cardiovascular disease risk factors in obese individuals. // *Acta Diabetol*. 2009; 46:13—21. [PubMed:18682883].
16. Cui J., Melista E., Chazaro I., Zhang Y., Zhou X., Manolis A.J., et al. Sequence variation of bradykinin receptors B1 and B2 and association with hypertension. // *J Hypertens*. 2005; 23:55—62. [PubMed:15643125].
17. Seneviratne C., Ait-Daoud N., Ma J.Z., Chen G., Johnson B.A., Li M.D. Susceptibility locus in neurokinin-1 receptor gene associated with alcohol dependence. // *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34:2442—2449. [PubMed: 19553914].
18. Weidinger S., Gieger C., Rodriguez E., Baurecht H., Mempel M., Klopp N., et al. Genome-wide scan on total serum IgE levels identifies FCER1A as novel susceptibility locus. // *PLoS Genet*. 2008; 4:e1000166. [PubMed: 18846228].
19. Sleiman P.M., Flory J., Imielinski M., Bradfield J.P., Annaiah K., Willis-Owen S.A., et al. Variants of DENND1B associated with asthma in children. // *N Engl J Med*. 2010; 362:36—44. [PubMed:20032318].
20. Суворов Н.В., Чельцов В.В., Илларионова Т.С., Астахова А.В., Коровякова Э.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: неблагоприятные побочные реакции. // *Вестник РУДН, серия Медицина* 2004 №3(27).
21. Rigat B., Hubert C., Corvol P., Soubrier F. PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human ACE gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase 1). // *Nucl. Acids Res*. 1990. V.20. P.1433.
22. Banerji A.S., Clark M., Blanda F., LoVecchio, B. Snyder, and C. A. Camargo Jr. 2008. Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. // *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 100:327—332.
23. Samuel Michael Lipski, Georges Casimir, Martine Vanlommel, Mathieu Jeanmaire & Pierre Dolhen. Angiotensin-converting enzyme inhibitors-induced angioedema treated by C1 esterase inhibitor concentrate (Beriner): about one case and review of the therapeutic arsenal. // *Clinical Case Reports* 2015; 3(2): 126—130.
24. Korniyenko A., Alviar C.L., Cordova J.P., Messerli F.H. Visceral angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. // *Cleve Clin J Med* 2011; 78(5): 297—304.
25. Toh S., et al. Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the rennin-angiotensin-aldosterone system. // *Arch. Intern. Med*. 2012;172:1582-1589.
26. Brown N.J., Snowden M., Griffin M.R. Recurrent angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. // *JAMA*. 1997;278:232-233.
27. Beltrami L., Zanichelli A., Zingale L., Vacchini R., Carugo S., Cicardi M. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema. // *J. Hypertens*. 2011;29:2273-2277.
28. Fitzharris P., Jordan A. Investigating recurrent angioedema. // *BMJ*. 2011;343:d6607.
29. Coelho M.L., Amaral R., Curvo-Semedo L., Caseiro-Alves F. Small bowel angioedema induced by angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor: US and CT findings. // *JBR-BTR*. 2014 Jul-Aug;97(4):239-41.
30. Cohen N., Sharon A., Golik A., Zaidenstein R., Modai D. Hereditary angioneurotic edema with severe hypovolemic shock. // *J Clin Gastroenterol* Apr 1993;16(3):237—9.
31. Ежова Г.П., Бабаев А.А., Новиков В.В. Биоинформационные аспекты протеомики и деградации белка. // *Учебно-методические материалы/ Нижний Новгород* 2007.
32. Kostis J.B., Packer M., Black H.R., Schmieder R., Henry D., Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. // *Am J Hypertens*. 2004; 17:103—111. [PubMed: 14751650].
33. Prashanth M., Thalanayar, Ibrahim Ghobrial, Fritz Lubin, Reena Karnik, and Robin Bhasin. Drug-induced visceral angioedema. // *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* 2014, 4: 25260.
34. Woodard-Grice A.V., Lucisano A.C., Byrd J.B., Stone E.R., Simmons W.H., Brown N.J. Sex-dependent and race-dependent association of XPNPEP2 C-2399A polymorphism with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. // *Pharmacogenet Genomics*. 2010; 20:532-536.
35. Guillaume Parea, Michiaki Kuboj, James B. Byrde, Catherine A. McCartyf, Alencia Woodard-Griceg, Koon K. Teob, Sonia S. Anandc,d, Rebecca L. Zuvichh, Yuki Bradfordh, Stephanie Rossa, Yusuke Nakamurak, Marylyn Ritchiei, and Nancy J. Browng. Genetic variants associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. // *Pharmacogenet Genomics*. 2013 September; 23(9): 470—478. doi:10.1097/FPC.0b013e328363c137.
36. Delgoffe G.M., Pollizzi K.N., Waickman A.T., Heikamp E., Meyers D.J., Horton M.R., et al. The kinase mTOR regulates the differentiation of helper T cells through the selective activation of signaling by mTORC1 and mTORC2. // *Nat Immunol*. 2011; 12:295—303.