

УДК 615.065:616.12

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-2-231-240>

Оригинальная статья | Original article



Клинико-anamnestические предикторы развития сухого кашля у пациентов с сердечно-сосудистой патологией на фоне приема эналаприла

И.В. Сычев^{1,✉}, Н.П. Денисенко², А.А. Качанова², А.В. Лапштаева¹, Ш.П. Абдуллаев², Л.Н. Гончарова¹, К.Б. Мирзаев², Д.А. Сычев²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Большевикская ул., д. 68, г. Саранск, 430005, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное общеобразовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Баррикадная ул., д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Сычев Иван Витальевич titovaar@fgu.ru

РЕЗЮМЕ

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) являются одними из наиболее часто назначаемых и эффективных препаратов для лечения ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно данным ряда исследований, у 30% пациентов, принимавших ИАПФ, развиваются нежелательные реакции, вследствие чего часто возникает необходимость отмены терапии. Наиболее частой нежелательной реакцией является сухой кашель, при этом клинико-anamnestические предикторы его развития у пациентов с сердечно-сосудистой патологией изучены недостаточно.

Цель работы: изучение клинико-anamnestических предикторов развития кашля на фоне приема эналаприла у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Материалы и методы: в исследовании, проведенном в период с 2019 по 2022 г., приняли участие 224 пациента с эссенциальной артериальной гипертензией 2–3 стадий, принимавших эналаприл в дозах 10–20 мг/сут. Пациенты были разделены на две группы: 1 группа – 113 человек, у которых на фоне приема эналаприла развился кашель; 2 группа (группа контроля) – 104 человека, у которых не было выявлено развития нежелательных реакций на фоне приема эналаприла. Всем пациентам при формировании групп было проведено общеклиническое обследование, собраны данные аллергологического и фармакологического анамнеза. На основании анализа полученных данных изучена ассоциация клинико-anamnestических показателей с развитием нежелательной реакции в виде сухого кашля.

Результаты: в группе пациентов с развитием сухого кашля на фоне приема ИАПФ достоверно чаще, чем в группе контроля, встречались лица с проявлениями лекарственной токсикодермии в анамнезе (OR=5,639, CI 2,234–14,236; $\chi^2=15,845$, $p<0,001$), наличием сахарного диабета 2 типа (OR=3,409, CI 1,461–7,953; $\chi^2=8,7472$, $p<0,01$), с отягощенной наследственностью по бронхиальной астме (OR=4,141, CI 2,066–8,299; $\chi^2=17,417$, $p<0,001$) и наличием тяжелых проявлений аллергических реакций у близких родственников (OR=3,714, CI 1,720–8,018; $\chi^2=12,137$, $p<0,001$).

Выводы: наличие в анамнезе у пациентов наследственных заболеваний аллергического характера увеличивает вероятность развития сухого кашля при применении препаратов группы ИАПФ. Для повышения безопасности терапии ИАПФ необходимо проводить более подробный опрос пациентов с сердечно-сосудистой патологией о наличии аллергических заболеваний, в том числе у кровных родственников первой степени родства.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; эналаприл; сухой кашель; нежелательная реакция; предикторы нежелательных реакций; сердечно-сосудистая патология; аллергологический анамнез; клиническое исследование

Для цитирования: Сычев И.В., Денисенко Н.П., Качанова А.А., Лапштаева А.В., Абдуллаев Ш.П., Гончарова Л.Н., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Клинико-анамнестические предикторы развития сухого кашля у пациентов с сердечно-сосудистой патологией на фоне приема эналаприла. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(2):231–240. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-2-231-240>

Clinical Signs and Medical History as Predictors of Enalapril-Associated Dry Cough in Cardiovascular Patients

I.V. Sychev^{1✉}, N.P. Denisenko², A.A. Kachanova², A.V. Lapshtaeva¹, Sh.P. Abdullaev², L.N. Goncharova¹, K.B. Mirzaev², D.A. Sychev²

¹ National Research Ogarev Mordovia State University,
68 Bolshevistskaya St., Saransk 430005, Mordovia, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education,
2/1/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Ivan V. Sychev** sychev_iv@bk.ru

ABSTRACT

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) are among the most prescribed and effective medicinal products for the treatment of several cardiovascular diseases. According to a number of studies, 30% of patients taking ACEIs develop adverse drug reactions (ADRs), and treatment discontinuation is often required as a result. The most common ADR associated with ACEIs is a dry (non-productive) cough. Nevertheless, the clinical signs and medical history predictive of this ADR in cardiovascular patients are still understudied.

The aim of the study was to analyse the clinical signs and medical history predictive of cough in patients with cardiovascular conditions treated with enalapril.

Materials and methods. The study was carried out in 2019–2022 and enrolled 224 patients with essential hypertension (grades 2 and 3) treated with enalapril at a dose of 10–20 mg/day. The patients were assigned to 2 groups: Group 1 included 113 patients with enalapril-associated cough, while Group 2 (control group) comprised 104 patients without this ADR. At screening, all the patients underwent a general examination and a check of their allergy and medication history. Using the data obtained, the authors analysed the association of the clinical signs and medical history with the ADR of interest (dry cough).

Results. In contrast to the control group, the group with ACEI-associated dry cough included more patients with a history of drug-induced toxicoderma (OR=5.639, CI 2.234–14.236, $\chi^2=15.845$, and $p<0.001$) or type 2 diabetes mellitus (OR=3.409, CI 1.461–7.953, $\chi^2=8.7472$, and $p<0.01$), a family history of bronchial asthma (OR=4.141, CI 2.066–8.299, $\chi^2=17.417$, and $p<0.001$), and a close family history of severe allergic reactions (OR=3.714, CI 1.720–8.018, $\chi^2=12.137$, and $p<0.001$).

Conclusions. A family history of allergy increases the probability of dry cough in patients taking ACEIs. In order to improve the safety of ACEI therapy, patients with cardiovascular conditions should be asked more detailed questions about their personal or first-degree family history of allergy.

Key words: angiotensin-converting enzyme inhibitors; enalapril; dry cough; adverse drug reaction; adverse drug reaction predictors; cardiovascular pathology; history of allergies; clinical study

For citations: Sychev I.V., Denisenko N.P., Kachanova A.A., Lapshtaeva A.V., Abdullaev Sh.P., Goncharova L.N., Mirzaev K.B., Sychev D.A. 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. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-2-231-240>

Введение

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) являются одними из ключевых препаратов в стандартах оказания медицинской помощи пациентам с артериальной гипертензией (АГ)¹, ишемической болезнью сердца (ИБС)², хронической сердечной недостаточностью (ХСН)³ и сохраняют позиции среди наиболее широко применяемых групп сердечно-сосудистых препаратов в течение последних десятилетий [1, 2]. В то же время, несмотря на доказанную высокую эффективность данной группы препаратов в лечении кардиоваскулярной патологии, до 30% пациентов вынуждены прекращать терапию ИАПФ из-за развития нежелательных реакций (НР), таких как кашель, ангионевротический отек, кожная сыпь, нарушение функции почек, ортостатическая гипотензия, лейкопения (вплоть до агранулоцитоза), гиперкалиемия [3–6]. Наиболее частой НР при приеме ИАПФ является сухой кашель, который развивается в 4–48% случаев [3, 4, 7]. Анализ результатов проведенных исследований демонстрирует, что данные о распространенности ИАПФ-ассоциированного кашля варьируют в зависимости от представителя группы ИАПФ, а также этнической принадлежности пациента [4, 8–14]. Недостаточно глубокая изученность клинических и анамнестических предикторов развития НР при применении ИАПФ у пациентов с кардиоваскулярной патологией, а также высокая частота отмены терапии свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения механизмов и факторов риска развития НР, ассоциированных с применением препаратов данной группы.

Цель работы — изучение клинико-анамнестических предикторов развития кашля на фоне приема эналаприла у пациентов с кардиоваскулярной патологией.

Материалы и методы

Исследование было проведено на базе кафедры факультетской терапии медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева в период с 2019 по 2022 г. В исследование были включены 224 пациента с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ), принимавших эналаприл, средний

возраст которых составил $65,14 \pm 8,2$ года; из них 40 (17,8%) мужчин (средний возраст $65,85 \pm 8,48$ года) и 184 (82,2%) женщины (средний возраст $64,98 \pm 8,11$ года).

Пациенты были распределены на 2 группы в зависимости от наличия у них НР в виде сухого кашля на фоне приема эналаприла. Основную группу (группа 1) составили 113 человек, у которых был выявлен сухой кашель, средний возраст — $64,7 \pm 7,9$ года, из них 16 мужчин (14,2%) и 97 женщин (85,8%). Начало развития сухого кашля на фоне приема эналаприла в основной группе варьировало от 6 до 41 сут, в среднем $14,71 \pm 6,24$ сут. После отмены препарата сухой кашель полностью прекращался в течение от 1 до 13 сут, в среднем на $6,19 \pm 2,02$ сут.

Контрольную группу составляли 104 пациента (группа 2), у которых не было отмечено развития никаких НР на фоне приема эналаприла. Средний возраст пациентов — $65,5 \pm 8,4$ года, среди них 21 мужчина (20,1%) и 83 женщины (79,8%).

Критериями включения пациентов в исследование были наличие АГ 2–3 стадии, прием эналаприла в качестве антигипертензивной терапии в сопоставимых дозах от 10 до 20 мг/сут. В исследование не включали пациентов с пороками сердца, миокардитами, вторичными формами АГ, с перенесенной тромбоэмболией легочной артерии и инфекционными эндокардитом, с острым инфарктом миокарда и декомпенсированной ХСН, острым нарушением мозгового кровообращения, онкологическими заболеваниями, хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой, иммунокомпрометированных пациентов.

При формировании основной и контрольной групп всем пациентам проведено стандартное общеклиническое обследование, которое включало сбор жалоб, анамнеза жизни, сведений об имеющихся сопутствующих заболеваниях, тщательный сбор информации о наследственных заболеваниях, в том числе о патологии сердечно-сосудистой системы, сбор аллергологического анамнеза (оценка аллергологического статуса самого пациента (наличие атопических заболеваний, спектр сенсибилизации и др.) и семейного аллергологического анамнеза), фармакологического анамнеза (опрос пациента

¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02.11.2020 № 1193н «Об утверждении стандартов медицинской помощи взрослым при артериальной гипертензии».

² Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.04.2021 № 410н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при стабильной ишемической болезни сердца (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)».

³ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.04.2022 № 272н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при хронической сердечной недостаточности (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)».

и изучение медицинской документации), физикальный осмотр.

Проведен также анализ данных лабораторных и инструментальных методов обследования: клинического и биохимического анализов крови (общий белок, глюкоза, аланиновая трансаминаза (АЛТ), аспарагиновая трансаминаза (АСТ), альбумин, фосфатаза щелочная, билирубин общий, билирубин прямой, калий, натрий, креатинин, мочевина, холестерин общий, С-реактивный белок (биохимический анализатор Architect c8000, Abbott, США)), клинический анализ мочи (автоматический анализатор мочи iChemVelocity, Beckman Coulter, США), электрокардиографии (ЭКГ) (электрокардиограф ECG300G, Med-Mos, Китай), эхокардиографии (Эхо-КГ) (ультразвуковой сканер Xario SSA-660A, Toshiba, Япония), суточного мониторирования артериального давления (BPLab, Россия), холтеровского мониторирования ЭКГ (Астрокард®, Миокард-холтер, регистратор ЭКГ 3-канальный HE2, Россия). Измерение офисного артериального давления (АД) проводили аускультативным методом с помощью профессионального механического тонометра (LD-71, Little Doctor, Сингапур) в положении сидя троекратно с интервалом в 1–2 мин.

Ограничением исследования было отсутствие анализа влияния лекарственной терапии по сопутствующей патологии на развитие кашля при приеме эналаприла.

Исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и было одобрено локальным этическим комитетом МГУ им. Н.П. Огарева (протокол от 23.12.2020 № 91). До включения в исследование все участники дали письменное информированное добровольное согласие на проведение исследования.

Статистическую обработку данных проводили при помощи стандартного пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Учитывая нормальное распределение количественных данных, для анализа межгрупповых различий использовали *t*-критерий Стьюдента. Для выявления различий частот значений качественных показателей был применен критерий согласия Пирсона χ^2 , при количестве наблюдений менее 5 — точный критерий Фишера. Для количественной оценки влияния маркеров на наступление НР было рассчитано отношение шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (CI). Для всех видов анализа был принят уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

Анализ клинико-анамнестических данных показал, что группы были сопоставимы по стадии АГ, количеству пациентов, достигших целевого уровня АД, наличию пациентов с ИБС и по стадии ХСН (табл. 1).

Анализ данных показал, что в группе пациентов, у которых развился сухой кашель на фоне приема ИАПФ, было достоверно больше лиц с сахарным диабетом (СД) 2 типа ($OR=3,409$, $CI\ 1,461-7,953$, $p=0,003$, $\chi^2=8,7472$).

Группы были сопоставимы по частоте встречаемости модифицируемых и немодифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как отягощенная наследственность по ССЗ, наличие ожирения, выявленная дислипидемия, употребление табака, чрезмерное потребление алкоголя, низкая физическая активность пациентов. При анализе сопутствующей антигипертензивной терапии, применявшейся в сочетании с эналаприлом, статистически значимых различий между основной и контрольной группами также не было выявлено.

Анализ данных аллергологического анамнеза пациентов (табл. 2) свидетельствовал о том, что проявления лекарственной токсикодермии статистически значимо чаще встречались у пациентов с наличием НР в виде кашля на фоне приема эналаприла (25,7% случаев, $OR=5,639$, $CI\ 2,234-14,236$, $\chi^2=15,845$, $p<0,001$). Также у пациентов с наличием кашля чаще, чем у пациентов контрольной группы, выявлялась отягощенная наследственность по бронхиальной астме ($OR=4,141$, $CI\ 2,066-8,299$, $\chi^2=17,417$, $p<0,001$) и по наличию тяжелых проявлений аллергических реакций (анафилактический шок, отек Квинке, астматический статус, генерализованная крапивница) и аутоиммунных заболеваний у близких родственников ($OR=3,714$, $CI\ 1,720-8,018$, $\chi^2=12,137$, $p<0,001$).

При анализе результатов проведенных лабораторных исследований (общий анализ мочи, общий анализ крови, биохимический анализ крови) не было выявлено статистически значимых различий между показателями у пациентов с развитием сухого кашля на фоне приема эналаприла и пациентов, у которых кашель на фоне терапии ИАПФ не наблюдался.

Анализ результатов инструментальных методов обследования пациентов, в частности суточного мониторирования АД, показал статистически значимые различия показателей среднего систолического, дневного систолического и дневного диастолического АД у пациентов

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Clinical characteristics of enrolled patients

Параметр <i>Parameter</i>	Количество пациентов, чел. (%) <i>Number of patients, pers. (%)</i>		Критерии достоверности <i>p, χ^2</i> <i>Validity indices (p, χ^2)</i>
	Основная группа (группа 1) <i>Study group (Group 1)</i> <i>n=113</i>	Группа контроля (группа 2) <i>Control group (Group 2)</i> <i>n=104</i>	
Артериальная гипертензия 2 стадии <i>Arterial hypertension stage 2</i>	78 (69,03)	73 (70,19)	$p=0,852$, $\chi^2=0,0348$
Артериальная гипертензия 3 стадии <i>Arterial hypertension stage 3</i>	35 (30,97)	31 (29,81)	
Достижение целевого уровня артериального давления <i>Achieved target levels of blood pressure</i>	79 (69,91)	83 (79,81)	$p=0,090$, $\chi^2=2,8030$
Ишемическая болезнь сердца <i>Ischaemic heart disease</i>	24 (21,24)	26 (25,00)	$p=0,511$, $\chi^2=0,4320$
Хроническая сердечная недостаточность I стадии <i>Chronic heart failure class I</i>	91 (80,53)	79 (75,96)	$p=0,414$, $\chi^2=0,6664$
Хроническая сердечная недостаточность IIa стадии <i>Chronic heart failure class IIa</i>	22 (19,47)	25 (24,04)	
Сахарный диабет <i>Diabetes mellitus</i>	25 (22,12)	8 (7,69)	$p=0,003^*$, $\chi^2=8,7472$

Примечание. *n* – количество пациентов в группе; χ^2 – критерий согласия Пирсона.

* Различия статистически значимы.

Note. *n*, number of patients per group; χ^2 , Pearson's chi-squared test.

* Differences are statistically significant.

Таблица 2. Клинико-анамнестические предикторы сухого кашля у пациентов, принимавших эналаприл

Table 2. Clinical signs and medical history predictive of dry cough in patients treated with enalapril

Клинико-анамнестические параметры <i>Clinical signs and medical history</i>	Количество пациентов, чел. (%) <i>Number of patients, pers. (%)</i>		Критерии достоверности <i>Validity indices</i>	Отношение шансов (95% CI) <i>Odds ratio (95% CI)</i>
	Основная группа (группа 1) <i>Study group (Group 1)</i>	Группа контроля (группа 2) <i>Control group (Group 2)</i>		
Аллергическая реакция на лекарственные средства (токсикодермия) в анамнезе <i>History of allergic reactions to medicines (toxicoderma)</i>	29 (25,71)	6 (5,74)	$p<0,001^*$, $\chi^2=15,845$	5,639 (2,234–14,236)
Наличие острых локализованных аллергических реакций (крапивница) в анамнезе <i>History of acute local allergic reactions (urticaria)</i>	7 (6,19)	5 (4,81)	$p=0,656$, $\chi^2=0,199$	1,308 (0,402–4,253)
Наличие бронхиальной астмы у близких родственников <i>Bronchial asthma in close relatives</i>	42 (37,17)	13 (12,5)	$p<0,001^*$, $\chi^2=17,417$	4,141 (2,066–8,299)
Тяжелые проявления аллергической реакции у близких родственников <i>Severe allergic reactions in close relatives</i>	32 (28,32)	10 (9,62)	$p<0,001^*$, $\chi^2=12,137$	3,714 (1,720–8,018)

Примечание. CI – доверительный интервал; *p* – уровень значимости; χ^2 – критерий согласия Пирсона.

* Различия статистически значимы.

Note. CI, confidence interval; *p*, level of significance; χ^2 , Pearson's chi-squared test.

* Differences are statistically significant.

основной и контрольной групп (табл. 3), но данные значения входили в диапазон нормы.

При проведении суточного холтеровского мониторирования ЭКГ не было получено значимых различий показателей у пациентов основной и контрольной групп. Результаты Эхо-КГ (табл. 4), несмотря на полученные достоверные отличия значений, были в пределах нормы.

Таким образом, при клиническом обследовании и сборе анамнеза у пациентов с наличием сухого кашля и без развития такой НР на фоне приема эналаприла было выявлено, что жалобы, объективный статус, показатели клинического и биохимического анализов крови, показатели

стандартных инструментальных методов обследования не имели значимых отличий. У пациентов в основной группе достоверно чаще были выявлены СД 2 типа и проявления лекарственной токсикодермии в анамнезе. Также было установлено, что отягощенный аллергологический анамнез достоверно чаще встречался как у самих пациентов с наличием НР в виде сухого кашля, так и у их близких родственников.

Обсуждение

Доказано, что кашель на фоне применения ИАПФ является серьезной НР, поскольку имеет упорный характер, является фактором риска

Таблица 3. Результаты суточного мониторинга артериального давления у пациентов, принимавших эналаприл

Table 3. Results of 24-hour blood pressure monitoring in patients treated with enalapril

Показатели артериального давления <i>Blood pressure parameters</i>	Результаты исследования <i>Findings</i>		Уровень значимости, <i>p</i> <i>Significance level, p</i>
	Основная группа (группа 1) <i>Study group (Group 1)</i> <i>n=113</i>	Группа контроля (группа 2) <i>Control group (Group 2)</i> <i>n=104</i>	
Среднее систолическое артериальное давление, мм рт. ст. <i>Mean systolic blood pressure, mm Hg</i>	130,61±14,02	128,04±10,95	0,137
Среднее диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. <i>Mean diastolic blood pressure, mm Hg</i>	77,20±9,26	74,87±8,30	0,044*
Среднее систолическое артериальное давление дневное, мм рт. ст. <i>Mean daytime systolic blood pressure, mm Hg</i>	136,05±14,05	132,52±10,23	0,037*
Среднее диастолическое артериальное давление дневное, мм рт. ст. <i>Mean daytime diastolic blood pressure, mm Hg</i>	80,87±10,01	76,91±8,53	0,002*
Среднее систолическое артериальное давление ночное, мм рт. ст. <i>Mean nocturnal systolic blood pressure, mm Hg</i>	120,39±15,72	116,44±14,59	0,05
Среднее диастолическое артериальное давление ночное, мм рт. ст. <i>Mean nocturnal diastolic blood pressure, mm Hg</i>	71,07±10,32	69,74±8,50	0,303
Индекс времени систолического артериального давления (%) <i>Systolic pressure-time index (%)</i>	31,75±30,3	25,11±28,70	0,099
Индекс времени диастолического артериального давления (%) <i>Diastolic pressure-time index (%)</i>	12,57±4,14	10,93±7,09	0,141
Среднее пульсовое артериальное давление, мм рт. ст. <i>Mean pulse pressure, mm Hg</i>	51,97±5,16	49,04±6,81	0,457
Скорость утреннего подъема систолического артериального давления, мм рт. ст./ч <i>Rate of morning systolic blood pressure rise, mm Hg/h</i>	10,29±2,06	8,93±3,13	0,074
Скорость утреннего подъема диастолического артериального давления, мм рт. ст./ч <i>Rate of morning diastolic blood pressure rise, mm Hg/h</i>	5,27±1,95	4,90±1,77	0,493

Примечание. Данные представлены в формате (*M±SD*) – среднее и соответствующее стандартное отклонение; *n* – количество пациентов в группе.

* Различия статистически значимы, парный *t*-критерий Стьюдента.

Note. Data are presented as *M±SD* (mean and standard deviation). *n*, number of patients per group.

* Differences are statistically significant, paired Student's *t*-test.

Таблица 4. Сравнительный анализ результатов эхокардиографии пациентов основной и контрольной групп

Table 4. Comparative analysis of echocardiography results in study and control groups

Показатели эхокардиографии <i>Echocardiography parameters</i>	Результаты исследования <i>Findings</i>		Уровень значимости, <i>p</i> <i>Significance level, p</i>
	Основная группа (группа 1) <i>Study group (Group 1)</i> <i>n=113</i>	Группа контроля (группа 2) <i>Control group (Group 2)</i> <i>n=104</i>	
Аорта (см) <i>Aorta (cm)</i>	3,04±0,59	3,02±0,57	0,873
Левое предсердие (см) <i>Left atrium (cm)</i>	3,10±0,43	3,32±0,42	0,0002*
Конечный диастолический размер (см) <i>End-diastolic diameter (cm)</i>	5,24±0,69	5,5±0,74	0,008*
Конечный систолический размер (см) <i>End-systolic diameter (cm)</i>	3,27±0,42	3,44±0,44	0,004*
Конечный диастолический объем (мл) <i>End-diastolic volume (mL)</i>	125,86±7,71	128,12±6,83	0,753
Конечный систолический объем (мл) <i>End-systolic volume (mL)</i>	42,19±4,85	43,01±4,97	0,936
Индекс массы миокарда левого желудочка (г/м ²) <i>Left ventricular myocardial mass index (g/m²)</i>	121,91±8,29	124,63±6,95	0,618
Межжелудочковая перегородка (см) <i>Interventricular septum (cm)</i>	1,12±0,13	1,14±0,12	0,940
Задняя стенка левого желудочка (см) <i>Left ventricular posterior wall (cm)</i>	1,13±0,15	1,13±0,13	0,873
Фракция выброса (%) <i>Ejection fraction (%)</i>	55,16±6,59	54,5±7,43	0,483

Примечание. Данные представлены в формате (*M±SD*) – среднее и соответствующее стандартное отклонение; *n* – количество пациентов в группе.

* Различия статистически значимы, парный *t*-критерий Стьюдента.

Note. Data are presented as *M±SD* (mean and standard deviation). *n*, number of patients per group.

* Differences are statistically significant, paired Student's *t*-test.

бронхоспазма и не купируется противокашлевыми препаратами центрального действия [15]. Кроме того, кашель способен вызвать рвоту, охриплость голоса, недержание мочи в момент приступа, пневмоторакс, переломы ребер и грыжи [15–17]. Возникновение данной НР ухудшает качество повседневной жизни пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

По мнению большинства авторов, развитие кашля при приеме ИАПФ можно объяснить повышением концентрации в верхних дыхательных путях брадикинина и субстанции Р, которые в норме разрушаются ангиотензин-превращающим ферментом. Ингибирование фермента приводит к накоплению данных медиаторов в верхних и нижних дыхательных путях, а также к стимуляции образования простагландинов [18]. В качестве одного из потенциальных механизмов ИАПФ-индуцированного

кашля также рассматривалась повышенная чувствительность брадикинин-зависимых нервных волокон дыхательных путей [19]. Некоторые авторы предполагают, что развитие кашля опосредуется несколькими механизмами и к появлению вторичного кашля на фоне приема ИАПФ может привести только их сочетание [20].

В настоящее время изучены следующие факторы риска, способствующие развитию кашля у пациентов, принимающих ИАПФ: возраст более 65 лет, женский пол, курение, индекс массы тела, обструктивное апноэ во сне в анамнезе, сопутствующий прием тиазидных диуретиков [8, 21]. В то же время результаты ряда исследований указывают на отсутствие связи развития кашля с вышеуказанными факторами [7, 11, 22, 23]. В проведенном нами исследовании кашель на фоне приема эналаприла у пациентов женского пола развивался в 4 раза чаще, чем у мужчин.

Количество курящих пациентов в группах сравнения было сопоставимо. По результатам изучения частоты встречаемости сопутствующих заболеваний выявлено статистически значимое преобладание СД 2 типа у пациентов с развитием НР в виде кашля по сравнению с пациентами, у которых кашель не наблюдался. В источниках литературы встречаются единичные публикации, содержащие информацию о возможной ассоциации развития НР в виде сухого кашля на фоне применения ИАПФ с особенностями анамнеза, наличием сопутствующих заболеваний бронхолегочной системы, в частности связи с наличием у пациентов хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы и туберкулеза легких [24]. В проведенном нами исследовании у пациентов, у которых наблюдался кашель на фоне применения ИАПФ, достоверно чаще встречались кожные проявления аллергического характера, связанные с приемом лекарственных препаратов, чем у пациентов контрольной группы.

Необходимо отметить, что нам не удалось обнаружить публикации, в которых была бы отмечена необходимость сбора информации о наличии аллергических заболеваний и их проявлений у близких родственников пациентов с кардиологической патологией для оценки возможной связи наследственных заболеваний аллергического характера с развитием НР на фоне приема ИАПФ. В проведенном нами исследовании было выявлено, что проявления лекарственной токсикодермии у пациентов, отягощенная наследственность по бронхиальной астме и наличие тяжелых проявлений аллергических

реакций и аутоиммунных заболеваний у близких родственников статистически значимо чаще встречались у пациентов с наличием НР в виде кашля при применении эналаприла.

Заключение

Результаты анализа взаимосвязи клинико-анамнестических показателей пациентов с сердечно-сосудистой патологией свидетельствуют о том, что сухой кашель на фоне приема эналаприла достоверно чаще развивался у пациентов с проявлением лекарственной токсикодермии в анамнезе, наличием СД 2 типа, с отягощенной наследственностью по бронхиальной астме и по наличию тяжелых проявлений аллергических реакций у близких родственников по сравнению с пациентами контрольной группы. Учитывая отсутствие достоверных отличий данных лабораторных и инструментальных методов исследования пациентов, склонных к развитию кашля на фоне приема эналаприла, и пациентов, у которых не было отмечено развития НР, целесообразно дополнить алгоритм сбора анамнеза при назначении препаратов группы ИАПФ указанием на необходимость подробного опроса о наследственных заболеваниях аллергического характера.

Изучение клинико-анамнестических предикторов развития НР на фоне применения ИАПФ позволит в дальнейшем существенно повысить качество жизни пациентов с сердечно-сосудистой патологией и снизить риск развития осложнений при использовании лекарственных препаратов данной группы.

Литература / References

1. Chan NJ, Soliman AM. Angiotensin converting enzyme inhibitor-related angioedema: onset, presentation, and management. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015;124(2):89–96.
<https://doi.org/10.1177/0003489414543069>
2. Soo Hoo GW, Lin HK, Junaid I, Klaustermeyer WB. Angiotensin-converting enzyme inhibitor angioedema requiring admission to an intensive care unit. *Am J Med*. 2015;128(7):785–9.
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.02.006>
3. Brughts JJ. Discontinuation of angiotensin converting enzyme inhibitors due to dry cough: incidence and clinical determinants. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(3):563.
<https://doi.org/10.1002/cpt.1130>
4. 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;110:10–5.
<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.01.005>
5. Morimoto T, Gandhi TK, Fiskio JM, Seger AC, So JW, Cook EF, et al. An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Eval Clin Pract*. 2004;10(4):499–509.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2003.00484.x>
6. Ng LP, Goh PS. Incidence of discontinuation of angiotensin-converting enzyme inhibitors due to cough, in a primary healthcare centre in Singapore. *Singapore Med J*. 2014;55(3):146–9.
<https://doi.org/10.11622/smedj.2014034>
7. Nasser J, Al Aradi K, Kubra SE, Omran A. High incidence of cough among users of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Bahrain Med Bull*. 2018;40(2):97–9.
<https://doi.org/10.12816/0047558>
8. Jamshed F, Jaffry H, Hanif H, Kumar V, Naz U, Ahmed M, Fareed S. Demographic and clinical characteristics of patients presenting with angiotensin-

- converting enzyme inhibitors induced cough. *Cureus*. 2019;11(9):e5624.
<https://doi.org/10.7759/cureus.5624>
9. Lavorini F, Chellini E, Innocenti M, Campi G, Egan CG, Mogavero S, Fontana GA. A crossover randomized comparative study of zofenopril and ramipril on cough reflex and airway inflammation in healthy volunteers. *Cough*. 2014;10(1):7.
<https://doi.org/10.1186/s12997-014-0007-5>
 10. Boonyapisit W, Tresukosol D. Comparison of the incidence of imidapril and enalapril induced cough. *J Med Assoc Thai*. 2010;93 Suppl 1:S48–53. PMID: 20364557
 11. Loo HC, Osman F, Ho SL, An SY, Yong YMA, Khoo EM. Incidence of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough in a Malaysian public primary care clinic: a retrospective cohort study. *Malays Fam Physician*. 2022;17(1):66–70.
<https://doi.org/10.51866/oa.80>
 12. Liang L, Kung JY, Mitchelmore B, Gill J, Cave A, Banh HL. Angiotensin-converting enzyme inhibitor induced cough in Chinese patients: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci*. 2021;24:137–47.
<https://doi.org/10.18433/jpps31632>
 13. Mateti UV, Nekkanti H, Vilakkathala R, Rajakanan T, Mallayasamy S, Ramachandran P. Pattern of angiotensin-converting enzyme inhibitors induced adverse drug reactions in South Indian teaching hospital. *N Am J Med Sci*. 2012;4(4):185–9.
<https://doi.org/10.4103/1947-2714.94945>
 14. Olowofela AO, Isah AO. A profile of adverse effects of antihypertensive medicines in a tertiary care clinic in Nigeria. *Ann Afr Med*. 2017;16(3):114–119.
https://doi.org/10.4103/aam.aam_6_17
 15. Schröder H. Reizhusten bei ACE-Hemmer-Einnahme [Dry cough from ACE inhibitors]. *Med Monatsschr Pharm*. 2005;28(9):321–2. German. PMID: 16163883
 16. Tebha SS, Zaidi ZA, Sethar S, Virk MAA, Yousaf MN. Angiotensin converting enzyme inhibitor associated spontaneous herniation of liver mimicking a pleural mass: a case report. *World J Hepatol*. 2022;14(4):854–9.
<https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i4.854>
 17. Trovato DA, Sousa JE, Bruetman JE, Finn BC, Young P. Fracturas costales simétricas asociadas a tos [Symmetrical rib fractures associated with chronic cough. Report of one case]. *Rev Med Chil*. 2018;146(3):391–3. Spanish.
<https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000300391>
 18. Pinto B, Jadhav U, Singhai P, Sadhanandham S, Shah N. ACEI-induced cough: a review of current evidence and its practical implications for optimal CV risk reduction. *Indian Heart J*. 2020;72(5):345–50.
<https://doi.org/10.1016/j.ihj.2020.08.007>
 19. Fox AJ, Laloo UG, Belvisi MG, Bernareggi M, Chung KF, Barnes PJ. Bradykinin-evoked sensitization of airway sensory nerves: a mechanism for ACE-inhibitor cough. *Nat Med*. 1996;2(7):814–7.
<https://doi.org/10.1038/nm0796-814>
 20. Yilmaz İ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors induce cough. *Turk Thorac J*. 2019;20(1):36–42.
<https://doi.org/10.5152/TurkThoracJ.2018.18014>
 21. Fernandez-Rando M, Herrera MD, Almeida-González CV, Grilo A. Days needed for the disappearance of a cough due to the use of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and identification of predisposing factors associated with its appearance in a clinical cohort of hypertensive patients. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(5):591–7.
<https://doi.org/10.1002/jcph.1786>
 22. Teklay G, Gebremedhin A, Ayalew E. Prevalence of cough among patients treated with angiotensin converting enzyme inhibitors. *International Journal of Pharma Sciences and Research*. 2014;12(5):992–8.
 23. Sato A, Fukuda S. A prospective study of frequency and characteristics of cough during ACE inhibitor treatment. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37(7):563–8.
<https://doi.org/10.3109/10641963.2015.1026040>
 24. Wyskida K, Jura-Szołtys E, Smertka M, Owczarek A, Chudek J. 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>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: И.В. Сычев — идея и концепция исследования, проведение исследования, систематизация данных литературы, написание и редактирование текста рукописи, формулировка выводов; Н.П. Денисенко — анализ и интерпретация данных литературы, редактирование текста рукописи, участие в проведении исследования; А.А. Качанова и А.В. Лаштаева — участие в проведении исследования, анализ и обсуждение полученных результатов; Ш.П. Абдуллаев — анализ данных литературы, редактирование текста рукописи; Л.Н. Гончарова и К.Б. Мирзаев — разработка концепции исследования, критический пересмотр содержания и результатов работы, редактирование текста рукописи; Д.А. Сычев — разработка концепции исследования, критический анализ полученных результатов, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Ivan V. Sychev elaborated the study idea and concept, conducted the study, collated literature data, drafted and edited the manuscript, and formulated the conclusions. Natalia P. Denisenko analysed and interpreted literature data, edited the manuscript, and participated in conducting the study. Anastasia A. Kachanova and Anna V. Lapshtaeva participated in conducting the study, analysed and discussed the findings. Sherzod P. Abdullaev analysed literature data and edited the manuscript. Lyudmila N. Goncharova and Karin B. Mirzaev elaborated the study concept, critically reviewed the content of the manuscript and the study results, and edited the manuscript. Dmitry A. Sychev elaborated the study concept, critically analysed the results obtained in the study, and approved the final version of the manuscript for publication.

Соответствие принципам этики. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом медицинского института Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева (протокол от 23.12.2020 № 91).

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тематика государственного задания: «Новые фармакогенетические биомаркеры безопасности фармакотерапии некоторых социально-значимых заболеваний» (ЕГИСУ НИОКТР № 121110800062-6).

Конфликт интересов. Д.А. Сычев является членом редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Ethics approval. This study was approved by the Local Ethics Committee of the Institute of Medicine of the National Research Ogarev Mordovia State University (Protocol No. 91 of 23.12.2020).

Acknowledgments. This study was sponsored by the Ministry of Health of the Russian Federation. It was carried out as part of publicly funded research project "New Pharmacogenetic Biomarkers of the Safety of Pharmacotherapy of Certain Socially Significant Diseases" (Unified State Information System for Accounting of Scientific Research, Experimental Design and Technological Works for Civil Purposes, No. 121110800062-6).

Conflict of interest. Dmitry A. Sychev is a member of the Editorial Board of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Сычев Иван Витальевич

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0227-2651>
sychev_iv@bk.ru

Денисенко Наталья Павловна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>
natalypilipenko3990@gmail.com

Качанова Анастасия Алексеевна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3194-4410>
aakachanova@yandex.ru

Лапштаева Анна Васильевна, канд. мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4828-2476>
av_lapshtaeva@mail.ru

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич, канд. биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>
abdullaevsp@gmail.com

Гончарова Людмила Никитична, д-р мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4324-9071>
glmsm@mail.ru

Мирзаев Карин Бадавиевич, д-р мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>
karin05doc@yandex.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>
dmitry.alex.sychev@gmail.com

Ivan V. Sychev

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0227-2651>
sychev_iv@bk.ru

Natalia P. Denisenko, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>
natalypilipenko3990@gmail.com

Anastasia A. Kachanova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3194-4410>
aakachanova@yandex.ru

Anna V. Lapshtaeva, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4828-2476>
av_lapshtaeva@mail.ru

Sherzod P. Abdullaev, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>
abdullaevsp@gmail.com

Lyudmila N. Goncharova, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4324-9071>
glmsm@mail.ru

Karin B. Mirzaev, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>
karin05doc@yandex.ru

Dmitry A. Sychev, Academician of the RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>
dmitry.alex.sychev@gmail.com

Поступила 27.02.2023

После доработки 13.04.2023

Принята к публикации 06.06.2023

Received 27 February 2023

Revised 13 April 2023

Accepted 6 June 2023