

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1460>

# Ангиоотёки, индуцированные ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента: анализ госпитализаций в период пандемии COVID-19



Т.М. Соболенко<sup>1</sup>, О.В. Захарова<sup>2</sup>, Н.Р. Прокошина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь

<sup>2</sup> Витебская областная клиническая больница, Витебск, Республика Беларусь

## АННОТАЦИЯ

**ОБОСНОВАНИЕ.** В основе патогенеза ангиоотёков, индуцированных приёмом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, лежит накопление брадикинина в результате блокады ангиотензинпревращающего фермента. Вирус SARS-CoV-2, связываясь с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2, возможно, подавляет его продукцию, что в свою очередь ведёт к повышению уровня брадикинина. Таким образом, инфицирование SARS-CoV-2 может являться вероятным триггером развития ангиоотёка.

**ЦЕЛЬ** — анализ случаев госпитализаций пациентов с ангиоотёками, ассоциированными с приёмом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов ангиотензиновых рецепторов в период пандемии COVID-19.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Проведён ретроспективный анализ медицинских карт стационарных пациентов, госпитализированных в Витебскую областную клиническую больницу в мае–декабре 2020 года с изолированными (без крапивницы) ангиоотёками на фоне приёма ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов ангиотензиновых рецепторов. Всем пациентам были взяты мазки из носо- и ротоглотки на COVID-19 методом полимеразной цепной реакции.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** По экстренным показаниям госпитализировано 15 пациентов (9 мужчин и 6 женщин) в возрасте 44–72 лет, что составило 53,6% всех пациентов с изолированными ангиоотёками. В двух случаях установлен сопутствующий диагноз инфекции COVID-19 лёгкого течения с преобладанием в клинической картине симптомов ангиоотёка с локализацией в области лица, языка, подъязычной области, мягкого нёба. Все пациенты имели благоприятный исход заболевания.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Пациенты с ангиоотёками, индуцированными ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, могут нуждаться в госпитализации с целью мониторинга проходимости верхних дыхательных путей. Выявлены случаи сочетания ангиоотёка на фоне приёма ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и инфекции COVID-19 лёгкого течения. Вопросы, требующие дополнительных исследований: влияние инфицирования SARS-CoV-2 на уровни брадикинина и его метаболитов; триггерная роль инфекции COVID-19 в развитии ангиоотёков у пациентов, получающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы ангиотензиновых рецепторов; рекомендации по ведению пациентов с ангиоотёками, индуцированными ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, и положительным результатом на COVID-19.

**Ключевые слова:** ангиоотёк; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; блокаторы ангиотензиновых рецепторов; брадикинин; COVID-19

**Для цитирования:** Соболенко Т.М., Захарова О.В., Прокошина Н.Р. Ангиоотёки, индуцированные ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента: анализ госпитализаций в период пандемии COVID-19 // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 3. С. 5–15. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1460>

---

## Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: an analysis of hospitalizations during the COVID-19 pandemic

T.M. Sabalenka<sup>1</sup>, V.V. Zakharava<sup>2</sup>, N.R. Prakoshyna<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Educational Establishment Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup> Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

**ABSTRACT**

**BACKGROUND:** The pathogenesis of angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors is based on the accumulation of bradykinin as a result of angiotensin-converting enzyme blockade. The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) binds to the angiotensin-converting enzyme 2 receptor, which may inhibit its production and thereby lead to an increase in bradykinin levels. Thus, SARS-CoV-2 infection may be a likely trigger for the development of angioedema.

**AIMS:** This study aimed to analyze cases of hospitalizations of patients with angioedema associated with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic.

**MATERIALS AND METHODS:** This study retrospectively analyzed medical records of patients admitted to the Vitebsk Regional Clinical Hospital between May 2020 and December 2020 with isolated (without urticaria) angioedema while receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. In all patients, smears from the naso- and oropharynx for COVID-19 were analyzed by polymerase chain reaction.

**RESULTS:** Fifteen inpatients (9 men and 6 women) aged 44–72 years were admitted because of emergent events, of which 53.6% had isolated angioedema. In two cases, a concomitant diagnosis of mild COVID-19 infection was established with predominant symptoms of angioedema, including edema localized in the face, tongue, sublingual area, and soft palate. All patients had favorable disease outcomes.

**CONCLUSIONS:** Patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema may require hospitalization to monitor upper respiratory tract patency. There were cases of a combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema and mild COVID-19. Issues requiring additional research include the effect of SARS-CoV-2 infection on the levels of bradykinin and its metabolites, the triggering role of COVID-19 in the development of angioedema in patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers, recommendations for the management of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema, and a positive result for COVID-19.

**Keywords:** angioedema; angiotensin-converting enzyme inhibitors; angiotensin receptor blockers; bradykinin; COVID-19

**For citation:** Sabalenka TM, Zakharava VV, Prakoshyna NR. Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: an analysis of hospitalizations during the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(3):5–15. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1460>

Статья поступила 20.05.2021  
Received: 20.05.2021

Принята к печати 08.09.2021  
Accepted: 08.09.2021

Опубликована 15.09.2021  
Published: 15.09.2021

**Список сокращений:**

АО — ангиоотёк

АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2

АТ — ангиотензин

БАР — блокаторы ангиотензиновых рецепторов

БК — брадикинин

иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

НАО — наследственный ангиоотёк

ПЦР — полимеразная цепная реакция

РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

**Обоснование**

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР) занимают одно из ведущих мест в лечении артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности, показаны для сохранения почечной функции у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек. Около 40 млн человек в мире применяют иАПФ, в то же время широкое использование данной группы лекарственных средств привело к увеличению распространённости побочных реакций [1, 2].

Ангиоотёк (АО) — характерный и потенциально угрожающий жизни побочный эффект — развивается у лиц, получающих иАПФ, в 0,1–0,7%

случаев, при приёме БАР — несколько реже (0,1%) [3]. Среди всех случаев АО, требующих госпитализации в отделения неотложной помощи, доля иАПФ-индуцированных АО составляет 30–40% [4, 5]. По нашим данным, из 87 пациентов Витебской областной клинической больницы, госпитализированных по экстренным показаниям с изолированным АО в 2012 г., у 44,8% реакция была вызвана приёмом иАПФ [6]. Среди больных, обратившихся за неотложной помощью, до 16% требуют интубации, 1% — трахеостомии. Быстрое развитие симптомов, вовлечение языка, мягкого нёба или гортани, симптомы слюнотечения, респираторного дистресса связаны с более высоким риском интубации [7].

АО, вызванные иАПФ, относятся к приобретённым брадикининопосредованным АО, ключевую роль в их патогенезе играет сосудорасширяющий пептид брадикинин (БК). иАПФ не только обеспечивают уменьшение образования ангиотензина (АТ) II, но и предотвращают превращение БК в неактивные метаболиты, приводя к его накоплению [8]. В развитии АО при приёме БАР также предполагается участие БК [9, 10]. Так, согласно экспериментальным данным, одним из следствий блокады АТ1-рецепторов является реактивное усиление образования АТ II. Воздействие АТ II на АТ2-рецепторы приводит к повышению уровня БК [9].

В клиническую практику внедряются новые лекарственные средства, которые оказывают действие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и могут влиять на метаболизм БК, в частности ингибитор неприлизина сакубитрил (применяется в фиксированной комбинации с валсартаном), сахароснижающие лекарственные средства класса ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (DPP4) [11]. БК представляет собой нонапептид, который отщепляется от высокомолекулярного кининогена под действием калликреина плазмы. Его биологический эффект реализуется через активацию рецепторов В2, находящихся в мембранах эндотелиальных и гладкомышечных клеток. Образовавшийся БК быстро инактивируется путём ферментативного распада, главным образом под действием кининазы II (АПФ), а также нейтральной эндопептидазы (неприлизина) и DPP4. Карбоксипептидаза N (кининаза I) и аминопептидаза P (APP) катаболизируют БК, образуя частично активные продукты. В расщеплении активного метаболита БК des-Arg9-брадикинина участвует ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) [2, 5]. Показано также, что в развитии АО при приёме иАПФ может иметь значение полиморфизм генов, кодирующих соответствующие молекулы, участвующие в метаболизме и действии БК (APP, DPP4, рецептор В2 и др.). Повышенный локальный уровень БК приводит к усилению высвобождения оксида азота, простагландинов, что вызывает усиление проницаемости сосудов в посткапиллярном и веноулярном отделах с экстравазацией жидкости и развитием отёка [2].

иАПФ-индуцированные АО бледные, не зудящие, не сопровождаются крапивницей и чаще всего локализируются в области губ, языка, глотки, гортани. К редкой локализации АО относят органы брюшной полости. Отёк может развиваться в различные сроки от начала применения иАПФ. Факторы риска: афроамериканское происхождение, женский пол, пожилой возраст, курение, сезонная аллергия. АО может разрешиться спонтанно, но при продолжении приёма иАПФ, как правило, возникает рецидив [5, 11]. После прекращения приёма иАПФ сохраняется вероятность рецидива АО приблизительно в течение

6 нед. за счёт подавления тканевого АПФ. В этот срок пациентам не рекомендуется назначать лекарственные средства, снижающие активность РААС [11]. У пациентов с иАПФ-индуцированными АО риск развития такой нежелательной реакции при замене на БАР составляет <10% (от 0 до 17%) [12].

Пациенты с иАПФ-индуцированными АО нуждаются в своевременной диагностике и неотложной помощи с коррекцией терапии для предотвращения повторных эпизодов. Диагноз устанавливается на основании анамнеза, клинической картины, исключения гистаминовых и других видов брадикининовых АО [5]. При подозрении на АО, вызванный приёмом иАПФ/БАР, данные классы лекарственных средств должны быть немедленно отменены и при необходимости заменены на лекарственные средства других фармакологических групп. После прекращения приёма иАПФ/БАР обычно происходит спонтанное разрешение отёка в течение 48–72 ч [2]. Пациенты с локализацией АО в области лица, шеи, языка, гортани в обязательном порядке должны быть осмотрены оториноларингологом для оценки проходимости голосовой щели и верхних дыхательных путей. При наличии признаков обструкции, таких как неспособность глотать, слюнотечение, стрidor, цианоз, участие в дыхании вспомогательных мышц, следует быстро рассмотреть вопрос о назотрахеальной интубации или трахеотомии/коникотомии. Пациенты с АО языка и гортани требуют наблюдения в отделении интенсивной терапии и реанимации [2, 13].

Стандартное лечение для купирования АО, вызванных медиаторами тучных клеток, включает введение антигистаминных лекарственных средств, системных глюкокортикоидов, в тяжёлых случаях — эпинефрина. Однако при иАПФ-индуцированных АО данная терапия не является патогенетически обоснованной и может быть неэффективна [14]. В связи с этим для купирования АО, вызванных приёмом иАПФ, предлагалась терапия, направленная на БК и одобренная для лечения острых приступов наследственных АО (НАО): блокатор рецепторов БК 2-го типа икатибант, ингибитор С1-эстеразы человека, свежемороженая плазма. В настоящее время преимущества такого подхода в лечении иАПФ-индуцированных АО являются недостаточно доказанными и требуют дальнейшего изучения [2]. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании М. Ваş и соавт. [15] было показано более быстрое разрешение симптомов иАПФ-индуцированного АО при применении икатибанта по сравнению со стандартной терапией преднизолоном и клемастином. Однако эффективность икатибанта не удалось подтвердить в двух других рандомизированных исследованиях, оценивавших его эффект по сравнению с плацебо [16, 17]. В возникновении АО у пациентов, получающих иАПФ

(особенно длительное время), важное значение принадлежит различным триггерам. Среди лекарственных средств, которые могут способствовать развитию АО на фоне приёма иАПФ, указываются нестероидные противовоспалительные средства, антагонисты кальция, ингибиторы DPP4, ингибиторы mTOR (мишень рапамицина млекопитающих) и другие иммунодепрессанты.

Провоцирующим фактором могут выступать травма, хирургические манипуляции в области головы или шеи [2, 5, 8]. Предполагается, что инфекция COVID-19 также может являться триггером развития АО у лиц, получающих иАПФ [18]. Вирус SARS-CoV-2, связываясь с рецептором АПФ2, возможно, подавляет продукцию АПФ2, что в свою очередь ведёт к повышению уровня БК [19]. Описаны случаи изолированных АО у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, получающих иАПФ [18, 20, 21].

**Цель** — анализ случаев госпитализаций пациентов с АО, ассоциированными с приёмом иАПФ или БАР в период пандемии COVID-19.

## Материал и методы

### *Дизайн исследования*

Выполнено наблюдательное одноцентровое ретроспективное сплошное контролируемое исследование, которое включало сравнительный анализ медицинских карт пациентов, госпитализированных в период пандемии COVID-19 с АО, вызванными приёмом иАПФ/БАР, со случаями изолированных АО от других причин.

### *Критерии соответствия*

Критерии включения: установленный диагноз АО.

Критерии не включения: сочетание АО и крапивницы; установленный диагноз НАО; семейный анамнез подтверждённого диагноза НАО.

### *Условия проведения*

Исследование проведено на базе УЗ «Витебская областная клиническая больница» (УЗ ВОКБ, Республика Беларусь). В исследуемый период в УЗ ВОКБ осуществлялась госпитализация пациентов в возрасте 18 лет и старше с экстренной аллергологической патологией.

### *Продолжительность исследования*

Период включения в исследование — май-декабрь 2020 г.; смещение запланированных временных интервалов не представлено.

### *Описание медицинского вмешательства*

Исследование осуществляли методом сплошной выборки медицинских карт пациентов, находившихся на лечении в реанимационном и аллергологическом отделениях УЗ ВОКБ с изолированным (без крапивницы) АО с мая по декабрь 2020 г. У всех пациентов при поступлении в стационар

проводили обязательное лабораторное исследование биоматериала (мазок из носо- и ротоглотки) на наличие сопутствующей инфекции COVID-19 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Для дальнейшего анализа в группу исследования отобраны медицинские карты пациентов, которые получали иАПФ/БАР и не имели других очевидных причин развития АО. Для установления причинно-следственной связи развития АО с приёмом иАПФ/БАР применяли алгоритм Наранжо [22]. В группу сравнения вошли пациенты с изолированными АО, не связанными с приёмом иАПФ/БАР.

### *Основной исход исследования*

Оценивали клинико-anamnestические данные, результаты лабораторных и инструментальных обследований пациентов с АО на фоне приёма иАПФ/БАР.

### *Дополнительные исходы исследования*

Анализировали причинно-значимые иАПФ/БАР.

### *Анализ в подгруппах*

Госпитализированные пациенты с изолированными АО были разделены на две группы: группа больных с иАПФ/БАР-индуцированными АО и группа сравнения, которую составили пациенты с АО, не связанными с приёмом иАПФ/БАР.

### *Методы регистрации исходов*

Анализ показателей, внесённых в базу данных из медицинских карт стационарных пациентов: демографические показатели (пол, возраст); основной клинический диагноз и сопутствующие заболевания; локализация АО; госпитализация в реанимационное отделение; причинно-значимые иАПФ/БАР и сопутствующие лекарственные средства; анамнестические данные (эпизоды АО, атопия в анамнезе, семейный анамнез АО); данные основных лабораторных (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма) и инструментальных (рентгенография органов грудной клетки, электрокардиограмма) исследований; результаты качественного определения IgG/IgM к SARS-CoV-2 в сыворотке крови и мазков из носо- и ротоглотки на COVID-19 методом ПЦР.

### *Этическая экспертиза*

Дизайн исследования одобрен комитетом по этике клинических испытаний УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», протокол № 7 от 02.12.2020.

### *Статистический анализ*

Принципы расчёта размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: для обработки данных использовали программное обеспечение Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и Microsoft

Office Excel 2016 (Microsoft Corporation, США); рассчитывали медиану (25–75% интерквартильный размах) возраста пациентов — Me (25; 75); достоверность различий количественных показателей определяли по критерию Манна–Уитни, частоты качественных признаков — по двухстороннему точному критерию Фишера. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

В ходе исследования мы ретроспективно оценили медицинские карты 28 пациентов, госпитализированных по экстренным показаниям в УЗ ВОКБ с мая по декабрь 2020 г. с изолированными АО. В группу пациентов с иАПФ/БАР-индуцированными АО вошли 15 пациентов (9 мужчин и 6 женщин), которые получали лечение иАПФ/БАР и не имели

других очевидных причин для развития АО. Доля АО, вызванных приёмом иАПФ/БАР, составила 53,6%. Причинно-следственная связь с приёмом иАПФ/БАР, согласно использованному алгоритму Наранжо, расценена как вероятная у 12 (80%) больных, как возможная — у 3 (20%). Возраст больных составил 44–72 года; Me 59 (55; 62) лет. В группу сравнения вошли 13 пациентов (6 мужчин и 7 женщин) в возрасте 19–72 лет; Me 47 (34; 62) лет. Различие по возрасту с группой иАПФ/БАР-индуцированных АО было статистически недостоверно ( $p=0,19$ ). В группе сравнения в 4 из 13 случаев причиной АО были лекарственные средства, в 1/13 — пища; у 8/13 пациентов причина АО не установлена.

### Основные результаты исследования

Характеристика пациентов с иАПФ/БАР-индуцированными АО представлена в табл.

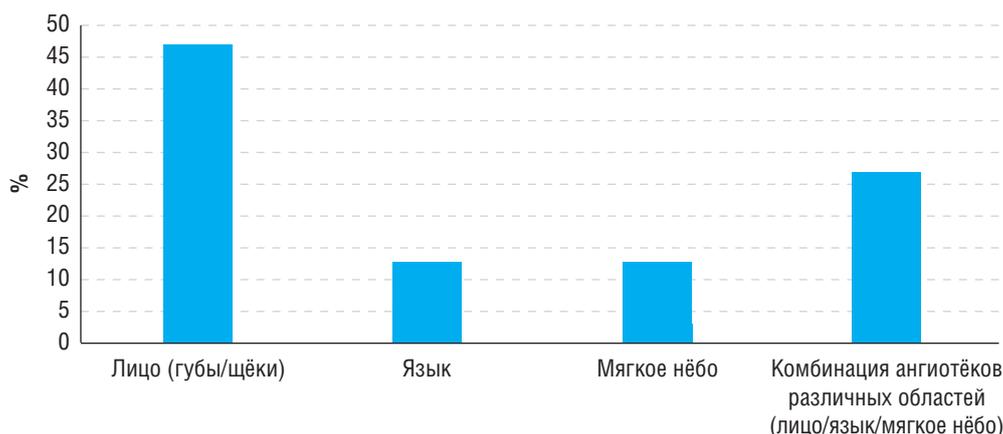
**Таблица. Характеристика пациентов с ангиоотёками, индуцированными приёмом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / блокаторов ангиотензиновых рецепторов**

**Table. Characteristics of patients with angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors / angiotensin receptor blockers**

Локализация АО	РО	иАПФ/ БАР	Режим применения	Сопутствующие ЛС	Эпизоды АО в анамнезе	IgG/IgM к SARS-COV2	ПЦР
Язык, язычок мягкого нёба, губы, щека	Да	Каптоприл + лизиноприл	Однократно	Нет	Да / Лизиноприл	отриц.	отриц.
Губы, щека	Нет	Лизиноприл	Регулярный приём 4 года	Нет	Нет	отриц.	отриц.
Щека	Нет	Эналаприл	1 нед.	Да	Да / Лизиноприл	-	отриц.
Губа, щека	Нет	Эналаприл	Регулярный приём	Да	Да / Эналаприл	отриц.	отриц.
Лицо, язык	Нет	Эналаприл	Регулярный приём	Да	Да	-	полож.
Язык, мягкое нёбо, подъязычная область	Да	Эналаприл	Регулярный приём 6 мес	Да	Нет	отриц.	полож.
Лицо, язык	Нет	Лозартан	Регулярный приём	Нет	Да	отриц.	отриц.
Губы, щека	Нет	Эналаприл	Регулярный приём	Нет	Да	отриц.	отриц.
Лицо	Нет	Периндоприл	Регулярный приём	Да	Да	IgM полож. IgG полож.	отриц.
Язык	Нет	Лозартан	Регулярный приём	Да	Нет	IgM полож. IgG полож.	отриц.
Язычок мягкого нёба	Нет	Каптоприл	Однократно	Да	Да	отриц.	отриц.
Язык	Да	Каптоприл	Однократно	Нет	Нет	отриц.	отриц.
Язычок мягкого нёба	Нет	Каптоприл + лозартан	Регулярный приём лозартана	Да	Нет	отриц.	отриц.
Губы	Нет	Лизиноприл	Регулярный приём	Да	Да	IgM отриц. IgG полож.	отриц.
Лицо	Нет	Лозартан	Регулярный приём	Нет	Нет	-	отриц.

Примечание. АО — ангиоотёк; РО — реанимационное отделение; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БАР — блокаторы ангиотензиновых рецепторов; ЛС — лекарственные средства; ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Note. АО — angioedema; РО — intensive care unit; иАПФ — angiotensin-converting enzyme inhibitors; БАР — angiotensin receptor blockers; ЛС — drugs; ПЦР — polymerase chain reaction.



**Рис. 1.** Локализация ангиоотёка.

**Fig. 1.** Localization of angioedema.

Локализация отёка отмечена в области лица, языка и мягкого нёба (рис. 1). Периферических АО не установлено ни в исследуемой группе, ни в группе сравнения. Частота госпитализаций в реанимационное отделение у пациентов с АО на фоне приёма иАПФ/БАР составила 20% (3/15) и достоверно не отличалась от группы пациентов с изолированными АО, не связанными с приёмом иАПФ/БАР (4/13);  $p=0,67$ . В исследуемой группе повторные эпизоды АО отмечены у 9/15 пациентов, в том числе в 3 случаях, связанных с повторным применением иАПФ; атопию/бронхиальную астму в анамнезе имели 2 пациента из 15; семейный анамнез АО отсутствовал. Все больные получали иАПФ/БАР по поводу артериальной гипертензии, в 7 случаях из 15 применялся режим монотерапии, в 5/15 — комбинированное лечение; 3/15 пациентов использовали иАПФ нерегулярно. Большинство (13; 86,7%) пациентов имели сопутствующие хронические заболевания и в 53,3% случаев получали совместно с антигипертензивными лекарственными средствами препараты других групп. В группе сравнения АО в анамнезе имели 6/13 пациентов; сопутствующую атопию/бронхиальную астму — 3/13; в 1 случае из 13 указан семейный анамнез АО; сопутствующие хронические заболевания отмечены в 11 (84,6%) случаях. Уровень С-реактивного белка определён 23 пациентам из 28. Повышение С-реактивного белка установлено в 43% случаев в группе иАПФ/БАР-индуцированных АО и 22% случаев в группе сравнения ( $p=0,39$ ). Уровень С4 компонента комплемента в исследуемых медицинских картах не определялся.

У всех пациентов взяты мазки из носо- и ротоглотки на COVID-19 методом ПЦР. Определение IgG/IgM к SARS-CoV-2 качественным методом выполнено 23 (82%) больным. В группе пациентов с иАПФ/БАР-индуцированным АО определение

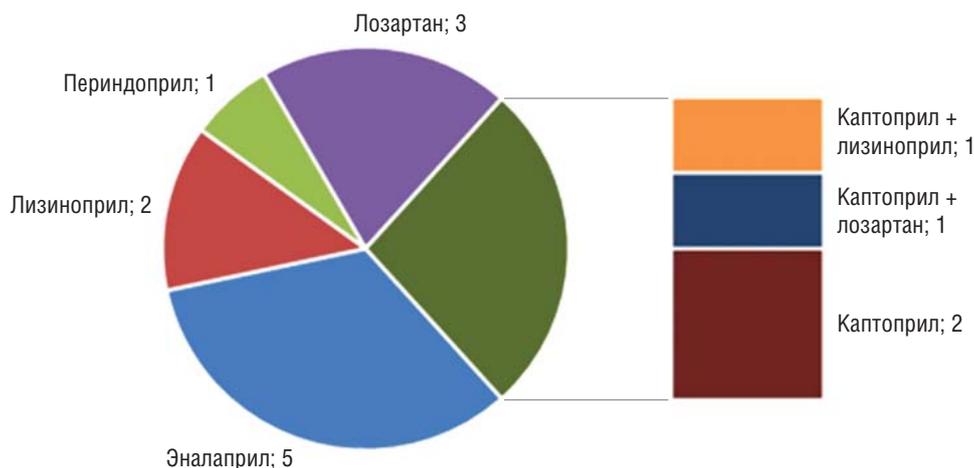
IgG/IgM проведено в 12 случаях из 15. Положительные IgG к SARS-CoV-2 выявлены в 1 случае, IgG и IgM — в 2 (ПЦР-тест отрицательный). В 2 случаях получен положительный результат теста ПЦР и установлен сопутствующий диагноз инфекции COVID-19. Пациенты с АО и COVID-19 не имели повышения температуры тела, изменений на рентгенограмме органов грудной клетки, снижения уровня кислорода в крови; отмечалось лишь повышение С-реактивного белка и в 1 случае повышение уровня D-димера. Локализация АО: лицо, язык, подъязычная область, мягкое нёбо.

В группе сравнения определение IgG/IgM к SARS-CoV-2 выполнено в 11 случаях из 13. Положительные IgG выявлены в 2 случаях, IgM — в 1, IgG и IgM — в 1 (ПЦР-тест отрицательный). У 1 пациента с АО губы и щеки неясной этиологии получен положительный ПЦР-тест и установлен сопутствующий диагноз инфекции COVID-19, бессимптомное течение.

Лечение АО включало парентеральное введение системного глюкокортикоида (дексаметазон), H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов (клемастин, клоропирамин) и в ряде случаев фуросемида. Пациентам с АО на фоне приёма иАПФ/БАР данные группы лекарственных средств отменяли и при необходимости базисной терапии артериальной гипертензии заменяли на антигипертензивные лекарственные средства из группы антагонистов кальция и/или тиазидоподобных диуретиков. Все пациенты имели благоприятный исход АО.

#### *Дополнительные результаты исследования*

Распределение пациентов в зависимости от вида причинно-значимого иАПФ/БАР представлено на рис. 2. Наиболее частой причиной развития АО были эналаприл и каптоприл. В 2 случаях совместно с каптоприлом применялись длительно действующие иАПФ/БАР.



**Рис. 2.** Причинно-значимые ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / блокаторы ангиотензиновых рецепторов.  
**Fig. 2.** Causal angiotensin-converting enzyme inhibitors / angiotensin receptor blockers.

## Обсуждение

### *Резюме основного результата исследования*

иАПФ-индуцированные АО могут иметь жизнеугрожающую локализацию и требовать госпитализации. В качестве возможного триггера развития данного вида АО обсуждается инфекция, вызванная SARS-CoV-2. В нашем исследовании выявлены случаи сочетания АО на фоне приёма иАПФ и инфекции COVID-19 лёгкого течения.

### *Обсуждение основного результата исследования*

АО, индуцированные приёмом иАПФ, могут вызвать нарушение проходимости верхних дыхательных путей и привести к асфиксии. Диагноз иАПФ-индуцированного АО устанавливается на основании клинико-anamnestических данных, диагностические тесты для его подтверждения отсутствуют. До настоящего времени не существует одобренной тактики лекарственной терапии этого вида брадикининовых АО. Таким образом, анализ клинических особенностей, тактики ведения, возможных триггерных факторов АО, вызванных иАПФ/БАР, важен для улучшения диагностики, лечения и предупреждения развития этой потенциально жизнеугрожающей нежелательной реакции. Приём иАПФ является одной из наиболее частых причин развития изолированных АО, требующих неотложной помощи [4]. В нашем исследовании пациенты с АО на фоне приёма иАПФ/БАР составили около половины всех случаев госпитализаций по поводу изолированного АО. Согласно литературным данным, факторами риска иАПФ-индуцированных АО является возраст старше 65 лет и женский пол [5]. В данной работе медиана возраста больных с АО, вызванными иАПФ/БАР, составила 59 лет; распределение по полу показало некоторое преобладание мужчин — 60%, такие результаты могут

быть связаны с небольшим размером группы исследования. Сопоставимые данные представлены в недавно опубликованной работе А. Pfaue и соавт. [23], в которой проводился ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, госпитализированных с изолированными АО в отделение оториноларингологии. Доля пациентов с АО, вызванными лекарственными средствами, блокирующими РААС (иАПФ, БАР и ингибиторы ренина), составила 41% (84 из 203 пациентов), средний возраст 71 год (43–94 года), соотношение женщин и мужчин — 48 и 52% соответственно.

По нашим данным, наиболее частой причиной развития лекарственных АО были эналаприл и каптоприл, что связано, по-видимому, не с особенностями данных молекул, а с частотой их применения. В различных исследованиях соотношение причинно-значимых иАПФ/БАР отличалось в зависимости от региона и времени их проведения [1, 23, 24].

Локализация АО в области лица и полости рта, установленная в нашем исследовании, является характерной для данного вида АО. При изолированном АО язычка мягкого нёба, который отмечен в 2 случаях, необходимо проведение дифференциальной диагностики с отёком язычка вследствие храпа (учитывать наличие храпа, нарушения сна, апноэ) [23]. Жизнеугрожающая локализация АО, потребовавшая госпитализации в реанимационное отделение, установлена у 20% пациентов.

Случаев интубации и трахеостомии не было. Благоприятный исход во всех анализируемых случаях обусловлен, вероятно, своевременной отменой иАПФ/БАР или самостоятельным разрешением АО; также следует учитывать небольшой размер исследуемой группы. В исследовании А. Pfaue и соавт. [23] риск экстренной интубации и/или трахеостомии был в 9 раз выше у пациентов с АО, вызванными лекарственными средствами, блоки-

рующими РААС, в сравнении с пациентами с АО от других причин (отношение шансов 9,077; 95% доверительный интервал 1,072–76,859). Авторы указывают на крайнюю важность осведомлённости врачей, которые работают в отделениях неотложной помощи, о клинической картине и особенностях терапии данного вида АО [23].

В исследуемой группе пациентов с иАПФ/БАР-индуцированными АО отмечена достаточно высокая частота повторных эпизодов (60%), в том числе связанных с повторным применением иАПФ. Наличие рецидивирующих АО у пациентов, получающих иАПФ/БАР, может свидетельствовать о недостаточной информированности врачей о данной нежелательной реакции. Проблема недооценки врачами общей практики (терапевтами) возможности развития брадикининопосредованных АО при терапии иАПФ обсуждается в недавнем исследовании L. Mihaela и соавт. [24].

В исследуемых нами картах стационарного пациента были также указания на факты самолечения, что связано с возможностью безрецептурного отпуска таких лекарственных средств, как каптоприл, эналаприл и лизиноприл. При установлении диагноза АО, вызванного приёмом иАПФ/БАР, важно проинформировать пациента о возможности рецидива отёка, несмотря на отмену иАПФ/БАР, и необходимости обращения за неотложной помощью в таком случае, а также объяснить опасность самолечения. Кроме того, следует учитывать, что иАПФ/БАР могут выступать в роли триггерных факторов при НАО, приобретённых АО с дефицитом/нарушением функциональной активности С1-ингибитора и идиопатических АО. В исследовании Z. Balla и соавт. [25] из 149 больных с рецидивирующими АО на фоне приёма иАПФ у 2 пациентов и ещё 12 членов семей установлен диагноз НАО с дефицитом С1-ингибитора, в 3 случаях обнаружен приобретённый дефицит С1-ингибитора. НАО без дефицита С1-ингибитора являются редкой формой, которая по клинической картине может быть сходной с иАПФ-индуцированными АО, но при этом характерным является наличие семейного анамнеза АО. Для подтверждения диагноза в данном случае требуется генетическое исследование. В Республике Беларусь при наличии клинико-анамнестических данных в качестве скрининга НАО проводится определение С4 компонента комплемента, на республиканском уровне выполняются как иммунологические (измерение уровней С4, С1-ингибитора, С1q, определение функциональной активности С1-ингибитора), так и генетические исследования (секвенирование генов *SERPING1*, *FXII*, *ANGPT1*, *PLG* и др.) [26]. По данным проанализированных нами медицинских карт, случаев направления пациентов в республиканские центры для диагностики НАО

не было. Пациенты с рецидивами АО нуждаются в дальнейшем наблюдении и дообследовании на амбулаторном этапе при необходимости.

Мы не смогли оценить период от начала приёма иАПФ до возникновения АО из-за недостаточности сведений в медицинской документации. Согласно литературным данным, развитие АО возможно как в ранние сроки (первые недели), так и спустя несколько лет от начала терапии [3]. В ретроспективном когортном исследовании A. Vanerji и соавт. [1], включившем 134 945 пациентов, которые получали иАПФ, у 0,7% развился иАПФ-индуцированный АО в течение первых 5 лет приёма, из них лишь у 10% АО возник в первый месяц терапии. Возможность развития АО на фоне длительной терапии иАПФ/БАР затрудняет диагностику, а факторы, способствующие развитию АО, зачастую остаются неясными. Опубликованы исследования, в которых при АО, вызванных применением иАПФ/БАР, отмечено повышение уровня С-реактивного белка и высказано предположение о роли воспалительных стимулов в возникновении или поддержании АО у некоторых пациентов [23, 27].

В декабре 2019 г. в Китае началась эпидемия нового инфекционного заболевания, получившего название COVID-19, вызванного представителем семейства коронавирусов — SARS-CoV-2, которая приобрела мировой масштаб. Эндотелиальная дисфункция и повышенная проницаемость сосудов — характерные патологические признаки COVID-19 [28]. Эти явления могут приводить к увеличению экстравазации жидкости и повышению риска АО. Считается, что защитные эффекты иАПФ/БАР связаны с увеличением экспрессии АПФ2 и ингибированием избыточной активности РААС через уменьшение эффектов АТ II. Связывание SARS-CoV-2 с рецептором АПФ2 может приводить к подавлению поверхностной регуляции АПФ2, снижая его защитные эффекты и усугубляя неблагоприятные эффекты АТ II. Снижение экспрессии АПФ2 нарушает его роль в расщеплении ряда субстратов, включая метаболиты БК [18, 28].

В описанных случаях развития АО на фоне применения иАПФ и инфекции COVID-19 новая коронавирусная инфекция рассматривается как возможный триггерный фактор. Инфицирование SARS-CoV-2 может являться «вторым ударом», который приводит к развитию отёка у пациентов, получающих данную группу лекарственных средств. Тактика ведения заключалась в отмене иАПФ; кроме того, в 2 случаях применялись системные глюкокортикоиды и антигистаминные лекарственные средства [20, 21] и в 1 — транексамовая кислота [18]. Опубликован также случай крапивницы с АО как продромальный симптом инфекции COVID-19. Обсуждается роль гистамина и БК в развитии АО

в данном случае [29]. Течение инфекции COVID-19 характеризуется значительной вариабельностью. В анализируемых нами случаях сочетания иАПФ-индуцированного АО и COVID-19 в клинической картине преобладали симптомы АО. Возможно, признаки инфекции верхних дыхательных путей (ринит, боль в горле) маскировались симптомами отёка слизистой оболочки ротоглотки. В группе сравнения установлен случай сочетания изолированного АО губ и лица с бессимптомным течением COVID-19.

#### Ограничения исследования

Ограничениями данного исследования явились его ретроспективный характер и небольшая продолжительность анализируемого периода.

#### Заключение

иАПФ и БАР в связи с доказанной эффективностью в лечении многих сердечно-сосудистых заболеваний находят широкое применение в клинической практике. До настоящего времени АО, вызванный приёмом иАПФ/БАР, остаётся трудным для диагностики осложнением фармакотерапии с недостаточно изученными механизмами формирования и подходами к лечению. Пациенты с иАПФ-индуцированными АО могут нуждаться в госпитализации для мониторинга проходимости верхних дыхательных путей. Наиболее частой причиной лекарственных АО среди проанализированных случаев были эналаприл и каптоприл. У пациентов с АО на фоне приёма иАПФ выявлены случаи инфекции COVID-19 лёгкого течения с преобладанием в клинической картине симптомов АО с локализацией в области лица, языка, подъязычной области, мягкого нёба.

При развитии АО необходим целенаправленный сбор анамнеза относительно приёма иАПФ/БАР и симптомов COVID-19, а также обследование на инфекцию COVID-19 методом ПЦР.

Вопросы, требующие дополнительных исследований: влияние инфицирования SARS-CoV-2 на уровни БК и его метаболитов; триггерная роль инфекции COVID-19 в развитии АО у пациентов, получающих иАПФ/БАР; рекомендации по ведению пациентов с иАПФ-индуцированными АО и положительным результатом на COVID-19.

#### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов

интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Competing interests.** The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Вклад авторов.** Т.М. Соболенко, О.В. Захарова — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала; Т.М. Соболенко, Н.Р. Прокошина — статистическая обработка данных, редактирование; Т.М. Соболенко, Н.Р. Прокошина, О.В. Захарова — написание текста. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Authors' contribution.** T.M. Sabalenka, V.V. Zakharava — research concept and design, collection and processing of material; T.M. Sabalenka, N.R. Prakoshyna — statistical data processing, editing; T.M. Sabalenka, N.R. Prakoshyna, V.V. Zakharava — text writing. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Banerji A., Blumenthal K.G., Lai K.H., Zhou L. Epidemiology of ACE inhibitor angioedema utilizing a large electronic health record // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017. Vol. 5, N 3. P. 744–749. doi: 10.1016/j.jaip.2017.02.018
- Montinaro V., Cicardi M. ACE inhibitor-mediated angioedema // *Int Immunopharmacol.* 2020. Vol. 78. P. 106081. doi: 10.1016/j.intimp.2019.106081
- Brown T., Gonzalez J., Monteleone C. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a review of the literature // *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017. Vol. 19, N 12. P. 1377–1382. doi: 10.1111/jch.13097
- Banerji A., Clark S., Blanda M., et al. Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008. Vol. 100, N 4. P. 327–332. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60594-7
- Kostis W.J., Shetty M., Chowdhury Y.S., Kostis J.B. ACE inhibitor-induced angioedema: a review // *Curr Hypertens Rep.* 2018. Vol. 20, N 7. P. 55. doi: 10.1007/s11906-018-0859-x
- Соболенко Т.М., Выхристенко Л.Р. Ангионевротический отек при лечении ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента // *Медицинские новости.* 2014. № 6. С. 6–8.
- Kieu M.C., Bangiyev J.N., Thottam P.J., Levy P.D. Predictors of airway intervention in angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema // *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015. Vol. 153, N 4. P. 544–550. doi: 10.1177/0194599815588909
- Gill P., Betschel S.D. The Clinical evaluation of angioedema // *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017. Vol. 37, N 3. P. 449–466. doi: 10.1016/j.iac.2017.04.007

9. Irons B.K., Kumar A. Valsartan-induced angioedema // *Ann Pharmacother.* 2003. Vol. 37, N 7-8. P. 1024–1027. doi: 10.1345/aph.1C520
10. Shino M., Takahashi K., Murata T., et al. Angiotensin II receptor blocker-induced angioedema in the oral floor and epiglottis // *Am J Otolaryngol.* 2011. Vol. 32, N 6. P. 624–626. doi: 10.1016/j.amjoto.2010.11.014
11. Stone C.Jr., Brown N.J. Angiotensin-converting enzyme inhibitor and other drug-associated angioedema // *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017. Vol. 37, N 3. P. 483–495. doi: 10.1016/j.iac.2017.04.006
12. Knecht S.E., Dunn S.P., Macaulay T.E. Angioedema related to angiotensin inhibitors // *J Pharm Pract.* 2014. Vol. 27, N 5. P. 461–465. doi: 10.1177/0897190014546101
13. Long B.J., Koefman A., Gottlieb M. Evaluation and management of angioedema in the emergency department // *West J Emerg Med.* 2019. Vol. 20, N 4. P. 587–600. doi: 10.5811/westjem.2019.5.42650
14. Cicardi M., Aberer W., Banerji A., et al.; HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group // *Allergy.* 2014. Vol. 69, N 5. P. 602–616. doi: 10.1111/all.12380
15. Baş M., Greve J., Stelter K., et al. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema // *N Engl J Med.* 2015. Vol. 327, N 5. P. 418–425. doi: 10.1056/NEJMoa1312524
16. Straka B.T., Ramirez C.E., Byrd J.B., et al. Effect of bradykinin receptor antagonism on ACE inhibitor-associated angioedema // *J Allergy Clin Immunol.* 2017. Vol. 140, N 1. P. 242–428. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.051
17. Sinert R., Levy P., Bernstein J.A., et al.; CAMEO study group. Randomized trial of icatibant for angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced upper airway angioedema // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017. Vol. 5, N 5. P. 1402–1409. doi: 10.1016/j.jaip.2017.03.003
18. Grewal E., Sutarjono B., Mohammed I. Angioedema, ACE inhibitor and COVID-19 // *BMJ Case Rep.* 2020. Vol. 13, N 9. P. e237888. doi: 10.1136/bcr-2020-237888
19. Chung M.K., Karnik S., Saef J., et al. SARS-CoV-2 and ACE2: the biology and clinical data settling the ARB and ACEI controversy // *EBioMedicine.* 2020. Vol. 58. P. 102907. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102907
20. Cohen A.J., DiFrancesco M.F., Solomon S.D., Vaduganathan M. Angioedema in COVID-19 // *Eur Heart J.* 2020. Vol. 41, N 34. P. 3283–3284. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa452
21. Kuzemczak M., Kavvouras C., Alkhalil M., Osten M. ACE inhibitor-related angioedema in a COVID-19 patient—a plausible contribution of the viral infection? [letter] // *Eur J Clin Pharmacol.* 2021. doi: 10.1007/s00228-020-03082-w
22. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions // *Clin Pharmacol Ther.* 1981. Vol. 30, N 2. P. 239–245. doi: 10.1038/clpt.1981.154
23. Pfaue A., Schuler P.J., Mayer B., et al. Clinical features of angioedema induced by renin-angiotensin-aldosterone system inhibition: a retrospective analysis of 84 patients // *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2019. Vol. 9, N 6. P. 453–459. doi: 10.1080/20009666.2019.1698259
24. Mihaela L.P., Florin A.V., Bocsan C., et al. Acquired angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors — experience of a hospital-based allergy center // *Exp Ther Med.* 2020. Vol. 20, N 1. P. 68–72. doi: 10.3892/etm.2020.8474
25. Balla Z., Zsilinszky Z., Pólai Z., et al. The importance of complement testing in acquired angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021. Vol. 9, N 2. P. 947–955. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.052
26. Гурьянова И.Е., Жаранкова Ю.С., Полякова Е.А., и др. Молекулярно-генетическая диагностика врожденного ангионевротического отека // *Весті Національної академії наук України. Серія медичних наук.* 2021. Т. 18, № 1. С. 25–35. doi: 10.29235/1814-6023-2021-18-1-25-35
27. Bas M., Hoffmann T.K., Bier H., Kojda G. Increased C-reactive protein in ACE-inhibitor-induced angioedema // *Br J Clin Pharmacol.* 2005. Vol. 59, N 2. P. 233–238. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02268.x
28. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options // *Cardiovasc Res.* 2020. Vol. 116, N 10. P. 1666–1687. doi: 10.1093/cvr/cvaa106
29. Hassan K. Urticaria and angioedema as a prodromal cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection // *BMJ Case Rep.* 2020. Vol. 13, N 7. P. e236981. doi: 10.1136/bcr-2020-236981

## REFERENCES

1. Banerji A, Blumenthal K, Lai K, Zhou L. Epidemiology of ACE inhibitor angioedema utilizing a large electronic health record. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):744–749. doi: 10.1016/j.jaip.2017.02.018
2. Montinaro V, Cicardi M. ACE inhibitor-mediated angioedema. *Int Immunopharmacol.* 2020;78:106081. doi: 10.1016/j.intimp.2019.106081
3. Brown T, Gonzalez J, Monteleone C. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: A review of the literature. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;19(12):1377–1382. doi: 10.1111/jch.13097
4. Banerji A, Clark S, Blanda M, et al. Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(4):327–332. doi: 10.1016/s1081-1206(10)60594-7
5. Kostis W, Shetty M, Chowdhury Y, Kostis J. ACE inhibitor-induced angioedema: a review. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(7):55. doi: 10.1007/s11906-018-0859-x
6. Sobolenko TM, Vykhristenko LR. Angioedema associated with treatment of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Meditsinskie novosti.* 2014;(6):6–8. (In Russ).
7. Kieu M, Bangiyev J, Thottam P, Levy P. Predictors of airway intervention in angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;153(4):544–550. doi: 10.1177/0194599815588909
8. Gill P, Betschel S. The clinical evaluation of angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(3):449–466. doi: 10.1016/j.iac.2017.04.007
9. Irons B, Kumar A. Valsartan-induced angioedema. *Ann Pharmacother.* 2003;37(7-8):1024–1027. doi: 10.1345/aph.1c520
10. Shino M, Takahashi K, Murata T, et al. Angiotensin II receptor blocker-induced angioedema in the oral floor and epiglottis. *Am J Otolaryngol.* 2011;32(6):624–626. doi: 10.1016/j.amjoto.2010.11.014

11. Stone C, Brown N. Angiotensin-converting enzyme inhibitor and other drug-associated angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(3):483–495. doi: 10.1016/j.iac.2017.04.006
12. Knecht S, Dunn S, Macaulay T. Angioedema related to angiotensin inhibitors. *J Pharm Pract*. 2014;27(5):461–465. doi: 10.1177/0897190014546101
13. Long BJ, Koefman A, Gottlieb M. Evaluation and management of angioedema in the emergency department. *West J Emerg Med*. 2019;20(4):587–600. doi: 10.5811/westjem.2019.5.42650
14. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al.; HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602–616. doi: 10.1111/all.12380
15. Baş M, Greve J, Stelter K, et al. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med*. 2015;372(5):418–425. doi: 10.1056/NEJMoa1312524
16. Straka BT, Ramirez CE, Byrd JB, et al. Effect of bradykinin receptor antagonism on ACE inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):242–248. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.051
17. Sinert R, Levy P, Bernstein JA, et al.; CAMEO study group. Randomized trial of icatibant for angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced upper airway angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1402–1409. doi: 10.1016/j.jaip.2017.03.003
18. Grewal E, Sutarjono B, Mohammed I. Angioedema, ACE inhibitor and COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2020;13(9):e237888. doi: 10.1136/bcr-2020-237888
19. Chung M, Karnik S, Saef J, et al. SARS-CoV-2 and ACE2: the biology and clinical data settling the ARB and ACEI controversy. *EBioMedicine*. 2020;58:102907. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102907
20. Cohen A, DiFrancesco M, Solomon S, Vaduganathan M. Angioedema in COVID-19. *Eur Heart J*. 2020;41(34):3283–3284. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa452
21. Kuzemczak M, Kavvouras C, Alkhalil M, Osten M. ACE inhibitor-related angioedema in a COVID-19 patient—a plausible contribution of the viral infection? [letter]. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021. doi: 10.1007/s00228-020-03082-w
22. Naranjo C, Busto U, Sellers E, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–245. doi: 10.1038/clpt.1981.154
23. Pfaue A, Schuler PJ, Mayer B, et al. Clinical features of angioedema induced by renin-angiotensin-aldosterone system inhibition: a retrospective analysis of 84 patients. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2019;9(6):453–459. doi: 10.1080/20009666.2019.1698259
24. Mihaela LP, Florin AV, Bocsan C, et al. Acquired angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors — experience of a hospital-based allergy center. *Exp Ther Med*. 2020;20(1):68–72. doi: 10.3892/etm.2020.8474
25. Balla Z, Zsilinszky Z, Pólai Z, et al. The importance of complement testing in acquired angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(2):947–955. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.052
26. Guryanova IE, Zharankova YuS, Polyakova EA, et al. Molecular genetic diagnosis of hereditary angioedema. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*. 2021;18(1):25–35. (In Russ). doi: 10.29235/1814-6023-2021-18-1-25-35
27. Bas M, Hoffmann TK, Bier H, Kojda G. Increased C-reactive protein in ACE-inhibitor-induced angioedema. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(2):233–238. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02268.x
28. Guzik T, Mohiddin S, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):1666–1687. doi: 10.1093/cvr/cvaa106
29. Hassan K. Urticaria and angioedema as a prodromal cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. *BMJ Case Rep*. 2020;13(7):e236981. doi: 10.1136/bcr-2020-236981

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Соболенко Татьяна Михайловна**, к.м.н., доцент;  
адрес: Республика Беларусь, 210009, Витебск,  
пр-т Фрунзе, д. 27;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8702-6486>;  
eLibrary SPIN: 9309-5550; e-mail: t.sobolen@tut.by

Соавторы:

**Захарова Ольга Вячеславовна**;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6696-0704>;  
eLibrary SPIN: 8993-3484; e-mail: zakharovkan@mail.ru

**Прокошина Наталья Робертовна**, к.м.н.;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3471-6977>;  
eLibrary SPIN: 4022-5469; e-mail: drnatalipr@gmail.com

## AUTHORS' INFO

Corresponding author:

**Tatiana M. Sabalenka**, MD, Cand. Sci. (Med.),  
Associate Professor; address: 210009, Frunze av., 27,  
Vitebsk, Republic of Belarus;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8702-6486>;  
eLibrary SPIN: 9309-5550; e-mail: t.sobolen@tut.by

Co-authors:

**Volha V. Zakharava**, MD;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6696-0704>;  
eLibrary SPIN: 8993-3484; e-mail: zakharovkan@mail.ru

**Natallia R. Prakoshyna**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3471-6977>;  
eLibrary SPIN: 4022-5469; e-mail: drnatalipr@gmail.com