Журнал «Перспективи та інновації науки»
(Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)
№ 9(55) 2025

УДК 615.212:616.12-085.225

https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-9(55)-2059-2071

Марченко-Толста Катерина Сергіївна асистент кафедри фармакології та фармакотерапії ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, https://orcid.org/0000-0001-7744-5874

Золотайкіна Маргарита Юріївна к.фарм.н., асистент кафедри фармакології та фармакотерапії ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, https://orcid.org/0009-0007-8576-2176

Серединська Наталя Миколаївна д.мед.н., старший науковий співробітник, завідувачка відділу фармакології, завідувачка лабораторією ефекторних органів і систем ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», м. Київ, https://orcid.org/0000-0003-1260-5130

ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОДІЇ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ З АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЮ ТЕРАПІЄЮ: РИЗИКИ УСКЛАДНЕНЬ І КЛІНІЧНІ ОРІЄНТИРИ

Анотація. Зростання поширеності артеріальної гіпертензії супроводжується високим рівнем поліморбідності, що викликає необхідність поєднанням антигіпертензивних препаратів та нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП). Одночасне застосування цих груп препаратів може не лише знижувати ефективність антигіпертензивної терапії, а також підвищувати ризик нефротоксичних, серцево-судинних та гастроінтестинальних ускладнень.

Мета робота – провести аналіз сучасних літературних джерел щодо фармакологічної взаємодії між антигіпертензивними препаратами та НПЗП, з оцінкою впливу на артеріальний тиск, функцію нирок та ризики інших системних ускладнень.

Результати. У статті представлені результати щодо негативного впливу НПЗП на ефективність антигіпертензивної терапії, особливо у групі іАПФ/БРА/β блокаторів. Було вивчено можливі ризики розвитку ускладнень різних НПЗП.

У більшості досліджень показано, що неселективні НПЗП (ібупрофен, напроксен, індометацин) знижують ефективність інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) та блокаторів рецепторів ангіотензину II шляхом пригнічення синтезу простагландинів, що супроводжується середнім підвищенням артеріального тиску на 5–10 мм рт. ст. Індометацин виявився найбільш нефротоксичним, що має ризик розвитку гострої ниркової недостатності у 31 % випадків при комбінації з діуретиками та іАПФ («triple whammy»). Крім того, було вивчено вплив НПЗП на розвиток супутніх серцево-судинних (декомпен-

сація, тахікардія) та шлунково-кишкових (виразки, кровотечі) побічних ефектів. Селективні COX-2 інгібітори (целекоксиб) характеризуються меншим впливом на АТ (+1–2 мм рт. ст.) та нижчим ризиком ГНН, хоча не позбавлені потенційного тромбогенного ефекту. Парацетамол визнано найбільш безпечним анальгетиком у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Було встановлено, що для пацієнтів з гіпертензією необхідно враховувати ризики ускладнень та при лікуванні віддавати перевагу альтернативним препаратам, які не підвищують артеріальний тиск, або посилювати антигіпертензивну терапію, коли неможливо замінити препарати.

Висновки. Неселективні НПЗП значно знижують ефективність гіпотензивної терапії та підвищують ризик системних ускладнень. Оптимізація лікування пацієнтів з АГ потребує уникнення комбінацій із препаратами, які мають високим ризиком ускладнень. Показано, що перевагу слід надавати селективним інгібіторам COX-2, блокаторам кальцієвих каналів або парацетамолу з обов'язковим моніторингом АТ, стану шлунково-кишкового тракту та функцій нирок.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, антигіпертензивні препарати, нестероїдні протизапальні засоби, гостра ниркова недостатність, серцево-судинні захворювання.

Marchenko-Tolsta Kateryna Serhiyivna assistant of the Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Private Higher Educational Institution «Kyiv Medical University», Kyiv, https://orcid.org/0000-0001-7744-5874

Zolotaikina Marharyta Yuriyivna PhD in Pharmacy, assistant of the Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, Private Higher Educational Institution «Kyiv Medical University», Kyiv, https://orcid.org/0009-0007-8576-2176

Seredynskaya Nataliya Mykolayivna doctor of Medical Sciences, senior Researcher, head of the Department of Pharmacology, head of the Laboratory of Effector Organs and Systems, State Institution «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, https://orcid.org/0000-0003-1260-5130

INTERACTION OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS WITH ANTIHYPERTENSIVE THERAPY: RISKS OF COMPLICATIONS AND CLINICAL GUIDELINES

Abstract. The increase in the prevalence of arterial hypertension is accompanied by a high level of polymorbidity, which necessitates the combination of antihypertensive drugs and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The simultaneous use of these groups of drugs may not only reduce the effectiveness of

antihypertensive therapy, but also increase the risk of nephrotoxic, cardiovascular, and gastrointestinal complications.

The aim of this study is to analyze current literature on the pharmacological interaction between antihypertensive drugs and NSAIDs, assessing their impact on blood pressure, kidney function, and the risk of other systemic complications.

Results. The article presents the results regarding the negative impact of NSAIDs on the effectiveness of antihypertensive therapy, especially in the ACE inhibitor/ARB/β-blocker group. The possible risks of developing complications from various NSAIDs were studied.

Most studies have shown that non-selective NSAIDs (ibuprofen, naproxen, indomethacin) reduce the effectiveness of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin II receptor blockers by inhibiting prostaglandin synthesis, accompanied by an average increase in blood pressure of 5–10 mm Hg. Indomethacin was found to be the most nephrotoxic, with a risk of acute renal failure in 31% of cases when combined with diuretics and ACE inhibitors ("triple whammy"). In addition, the effect of NSAIDs on the development of concomitant cardiovascular (decompensation, tachycardia) and gastrointestinal (ulcers, bleeding) side effects was studied. Selective COX-2 inhibitors (celecoxib) are characterized by a smaller effect on blood pressure (+1–2 mm Hg) and a lower risk of acute renal failure, although they are not without a potential thrombogenic effect. Paracetamol is recognized as the safest analgesic in patients with hypertension.

It has been established that for patients with hypertension, it is necessary to consider the risks of complications and, when treating, give preference to alternative drugs that do not increase blood pressure, or intensify antihypertensive therapy when it is impossible to replace drugs.

Conclusions. Non-selective NSAIDs significantly reduce the effectiveness of antihypertensive therapy and increase the risk of systemic complications. Optimization of treatment for patients with AH requires avoiding combinations with drugs that have a high risk of complications. It has been shown that preference should be given to selective COX-2 inhibitors, calcium channel blockers or paracetamol with mandatory monitoring of BP, gastrointestinal tract status, and kidney function.

Keywords: arterial hypertension, antihypertensive drugs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acute renal failure, cardiovascular disease.

Постановка проблеми. Артеріальна гіпертензія продовжує залишатися однією з провідних проблем охорони здоров'я, що обумовлює значну частку захворюваності, смертності та інвалідності, особливо через розвиток серцево-судинних ускладнень (інфаркту міокарда, інсульту, серцевої недостатності) [19].

Антигіпертензивні засоби включають п'ять основних фармакологічних класів: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), β-адреноблокатори, антагоністи кальцію та діуретики [18, 22].

Журнал «Перспективи та інновації науки»
(Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)
№ 9(55) 2025

В наш час все більше пацієнтів мають коморбідні стани, що викликає необхідність одночасного застосування з антигіпертензивними препаратами інших лікарських засобів. Так, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП) широко застосовуються для лікування болю та запалення, але можуть викликати значущі фармакодинамічні взаємодії з антигіпертензивними препаратами. Механізм дії НПЗП полягає у пригніченні циклооксигеназ (COX-1, COX-2), що знижує синтез простагландинів – ключових медіаторів ниркової гемодинаміки та регуляції артеріального тиску (АТ) [8, 11, 12, 18].

Збільшення застосування препаратів, що підвищують артеріальний тиск, особливо серед жінок, викликає занепокоєння щодо контролю артеріального тиску у людей з гіпертензією. Враховуючи відсутність прогресу в покращенні контролю артеріального тиску серед людей з гіпертензією, включаючи тих, хто приймає антигіпертензивні препарати, важливо вивчити фактори, що сприяють зниженню рівня контролю артеріального тиску, включаючи препарати, які можуть підвищувати артеріальний тиск [17]. Розуміння тенденцій щодо призначення одночасно препаратів, що підвищують артеріальний тиск, та антигіпертензивних препаратів може дати уявлення про стратегії, необхідні для покращення лікування та контролю гіпертензії.

Клінічні інструменти підтримки рішень, які проводять скринінг ліків з суперечливими ефектами на артеріальний тиск, можуть сприяти розробці індивідуальних схем лікування артеріального тиску.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Сучасні наукові дослідження все більше спрямовані на вивчення поліморбідних станів пацієнтів при гіпертонії. В роботах Heidenreich P. A. [11], Fan B. [6], Spence J. D. [22], Shen L. [21] вивчається вплив НПЗП на ефективність антигіпертензивної терапії. Науковці Wang K. [25], Mattioli I. [19], Zadeh R. F. [28] показали, комбінація іАПФ/БРА/β блокаторів має особливо негативний вплив на рівень артеріального тиску. В інших дослідження Heerspink, H. J. L. [10], Kim H. [15], Ghouse J. [7] встановлено, що зростає ризик ниркових ускладнень при комбінованому застосуванні атигіпертензивних препаратів з діуретиками. Тоді як, Mattioli I. [19], Leete J. [18], Ikdahl E. [12], Theken K. N. [24] показали переваги використання селективних COX-2 інгібіторів, що чинять мінімальним впливом на артеріальний тиск, однак мають потенційних кардіоваскулярні побічні ефекти. Для зниження ризиків ускладнень та підвищення ефективності лікування поліморбітних станів необхідно переходити на персоналізований підхід із встановлення особливостей кожного пацієнта.

Мета робота – аналіз сучасних літературних джерел щодо фармакологічної взаємодії між антигіпертензивними препаратами та НПЗП, з оцінкою впливу на артеріальний тиск, функцію нирок та ризики інших системних ускладнень.

Виклад основного матеріалу.

Антигіпертензивна терапія є базовою стратегією зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань, проте її ефективність може бути

суттєво знижена при одночасному застосуванні НПЗП, особливо неселективного типу. Неселективні НПЗП (ібупрофен, напроксен, індометацин) спричиняють статистично значне підвищення АТ, переважно через пригнічення синтезу простагландинів, що опосередковує ниркову вазоконстрикцію та затримку натрію. Найбільш агресивний профіль спостерігається в індометацину. Тоді як, селективні інгібітори COX-2, зокрема целекоксиб, мають менш виражений вплив на АТ і можуть розглядатися як більш безпечна альтернатива за умови відсутності підвищеного кардіоваскулярного ризику. При призначенні НПЗП пацієнтам з артеріальною гіпертензією доцільно індивідуалізувати терапевтичний підхід з урахуванням супутніх захворювань, потенційної токсичності та характеру антигіпертензивної терапії.

Останні дослідження підтверджують, що НПЗП пригнічують синтез простагландинів, викликають функціональні порушення нирок та знижують ефективність антигіпертензивної терапії, зокрема іАПФ та БРА (табл. 1) [10, 24, 25].

Таблиця 1

Вплив різних класів НПЗП на ефективність антигіпертензивної терапії

НПЗП	Підвищення АТ (середнє)	Вплив на ефективність іАПФ/БРА	Рекомендації щодо застосування
Неселективні (ібупрофен, напроксен)	+3-6 мм рт. ст.	Значне зниження ефективності	Обмежити або уникати при АГ
Селективні COX-2 інгібітори (целекоксиб)	+1-2 мм рт. ст.	Мінімальний вплив	Можна використовувати з моніторингом АТ
Індометацин	+9-10 мм рт. ст.	Значне пригнічення дії	Не рекомендується
Парацетамол (анальгетик)	0 мм рт. ст.	Відсутній	Безпечна альтернатива

Результати порівняльного аналізу свідчать про суттєві відмінності у ступені впливу різних класів НПЗП на рівень АТ та ефективність антигіпертензивних препаратів. Зокрема, неселективні НПЗП, такі як ібупрофен та напроксен, спричиняють помірне підвищення АТ. Підвищення АТ при використанні НПЗП було вивчено в метааналізі Wang та ін. (2023) [25] та показано, що серед пацієнтів з АГ, які приймають ібупрофен або напроксен, відзначається підвищення систолічного АТ на +3,1 мм рт. ст. порівняно з парацетамолом, особливо у хворих, які одержують β-блокатори (підвищення до +5,8 мм рт. ст.). Водночас ці препарати продемонстрували значне зниження ефективності іАПФ та БРА, що є клінічно важливим для пацієнтів з артеріальною гіпертензією [25].

У проспективному дослідженні Heerspink H. J. L. та ін. (2024) встановлено, що комбінація іАПФ/БРА із НПЗП призводить до зростання систолічного АТ на 5–8 мм рт. ст., тоді як антагоністи кальцію надають стабільний гемодинамічний профіль за такої комбінації [10].

Журнал «Перспективи та інновації науки»
(Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)
№ 9(55) 2025

У проспективному когортному дослідженні Theken, K. N. Та ін. (2024), що оцінювало цефекоксиб (celecoxib), встановлено лише незначне підвищення АТ (~+1,8 мм рт. ст.), що значно менше, ніж при ібупрофені або напроксені (проте 8%) довготривалому застосуванні селективного інгібітора COX-2 [24]. При цьому фармакодинамічна взаємодія з іАПФ та БРА є мінімальною, що дозволяє розглядати ці препарати як умовно безпечні альтернативи за умови ретельного моніторингу [12].

Слід зазначити, що найвищий вплив на рівень АТ спостерігається при застосуванні індометацину, який зумовлює підвищення АТ до +9–10 мм рт. ст. і потужно блокує вазодилатуючий ефект іАПФ У контексті доказової фармакотерапії його застосування при супутній гіпертензії не рекомендоване [19].

Для порівняння, парацетамол, що є анальгетиком, не чинить суттєвого впливу на АТ і не взаємодіє з антигіпертензивними засобами, тому залишається пріоритетним засобом для симптоматичного знеболення у пацієнтів з артеріальною гіпертензією [6, 27].

Аналіз даних наукової літератури свідчить про суттєві ризики ускладнень, які пов’язані із застосуванням НПЗП у пацієнтів, які отримують антигіпертензивну терапію. Було встановлено, що різні класи НПЗП демонструють неоднаковий профіль безпеки щодо ниркової, серцево-судинної та гастроінтестинальної токсичності (табл. 2).

Таблиця 2

Ускладнення, які пов’язані із застосуванням НПЗП при антигіпертензивній терапії

НПЗП	Ускладнення з боку нирок	Серцево-судинні ускладнення	Шлунково-кишкові ускладнення	Рекомендації
Індометацин	ГНН (до 31% у комбінації)	Підвищення АТ, ризик серцевої декомпенсації	Виражений гастротоксичний ефект, ризик виразок	Не рекомендується при АГ та ГНН
Ібупрофен	Порушення клубочкової фільтрації, помірний ризик ГНН	Підвищення АТ, можлива тахікардія	Помірна гастротоксичність	Обмежене застосування з моніторингом
Напроксен	Помірний ризик ГНН	Підвищення АТ, збільшення об'єму циркулюючої крові	Високий ризик шлунково-кишкових кровотеч	Застосовувати обережно, короткий курс
Целекоксиб (селективний COX-2)	Низький ризик ГНН	Можливий ризик тромбозів, але нижчий за ібупрофен	Низький ризик ГКК	Може застосовуватися при контролі АТ
Парацетамол	Не виявлено	Безпечний профіль	Відсутній вплив	Безпечна альтернатива

При призначенні НПЗП пацієнтам з артеріальною гіпертензією доцільно індивідуалізувати терапевтичну стратегію з урахуванням супутніх захворювань, потенційної токсичності та характеру антигіпертензивної терапії [10, 21, 28]. При цьому слід враховувати не лише клінічний стан пацієнта, а й фармакогенетичні фактори та ризики можливих ускладнень [3, 4, 7].

Особливо небезпечними виявляються комбінації трьох класів: іАПФ або БРА, діуретик та НПЗП – так звана «тріада» або «triple whammy», що значно підвищує ризик гострої ниркової недостатності [6, 10]. Найвищий ризик розвитку гострої ниркової недостатності було встановлено при застосуванні індометацину та при комбінації іАПФ/БРА з діуретиками [18, 19]. Клінічні дослідження повідомляють, що використання НПЗП супроводжується підвищенням систолічного АТ на 5–10 мм рт. іАПФ/БРА, що веде до вазоконстрикції ниркових артеріол, затримки натрію та зменшення фільтрації [11, 12]. В роботі Mattioli та ін. (2023) виявили, що 58,8 % з пацієнтів, що зверталися з цим синдромом до відділення невідкладної допомоги, потребували госпіталізації, а ризик гострої ниркової недостатності зростав на 31 % у перші 30 днів терапії [19].

Також, препарати із середнім ризиком, такі як ібупрофен або напроксен, потребують контролю функції нірок, особливо в осіб із хронічними захворюваннями. Для запобігання ускладненням рекомендовано попередньо визначити рівень креатиніну та ШКФ у пацієнтів, які отримують іАПФ/БРА та діуретик, та уникати призначення НПЗП. У разі необхідності застосовувати найнижчі ефективні дози протягом короткого терміну з моніторингом функції нирок [18, 25, 26].

Крім нефротоксичності, НПЗП здатні викликати серцево-судинні (підвищення АТ, сердечна декомпенсація) та шлунково-кишкові ускладнення (виразки, кровотечі), що особливо небезпечно у пацієнтів з поліморбідною патологією. Індометацин не рекомендований для пацієнтів з артеріальною гіпертензією через високі ризики ниркових та серцево-судинних ускладнень [14, 15]. Селективні COX-2 інгібітори (наприклад, целекоксиб) вважаються безпечнішими з точки зору впливу на АТ, однак не позбавлені кардіоваскулярних ризиків. Підвищення АТ за участю целекоксибу виявилося приблизно у 10 % пацієнтів, що було статистично нижчим, ніж при ібупрофені або напроксені [14]. Інші метааналізи демонструють, що при оптимальному дозуванні ризик серцево-судинних ускладнень значно менший, ніж при застосуванні неселективних НПЗП [16].

Індометацин, ібупрофен та напроксен здатні викликати суттєве підвищення АТ, збільшення об’єму крові, що циркулює та навіть провокувати серцеву декомпенсацію у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю [5, 6]. Селективні COX-2 інгібітори, зокрема целекоксиб, демонструють відносно стабільний гемодинамічний профіль, однак не позбавлені ризику тромбозів, особливо при тривалому застосуванні [24]. Неселективні НПЗП (ібупрофен,

Журнал «Перспективи та інновації науки»
(Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)
№ 9(55) 2025

напроксен) можуть бути застосовані лише за умови короткочасного курсу з моніторингом АТ, функції нирок та стану шлунково-кишкового тракту [20].

Найвищий ризик гастроінтестинальної токсичності спостерігається при застосуванні напроксену та індометацину, які значно підвищують імовірність розвитку ерозій, виразок та шлунково-кишкових кровотеч [8, 23]. Селективні інгібітори COX-2 натомість демонструють значно нижчий рівень гастротоксичності, що робить групою вибором для пацієнтів із високим ризиком шлунково-кишкових ускладнень [22].

Целекоксиб може розглядатися як відносно безпечна альтернатива у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, за умови виключення супутнього високого кардіоваскулярного ризику [1, 2, 5].

Парацетамол залишається одним із безпечних анальгетичних засобів у пацієнтів, які отримують антигіпертензивну терапію [6, 27].

Отримані результати вказують, що одночасно застосування НПЗП з антигіпертензивною терапією потребує особливої обережності через ризик розвитку гострої ниркової недостатності, серцево-судинних та шлунково-кишкових ускладнень. Так званий синдром «triple whammy» (іАПФ/БРА + діуретик + НПЗП) є фактором ризику розвитку гострої ниркової недостатності, особливо в осіб похилого віку та за наявності супутньої патології [16, 18, 19].

Серед НПЗП, найагресивніший профіль має індометацин, який продемонстрував найвищу нефро- та кардіотоксичність [14, 15]. Його застосування асоціюється із суттєвим підвищенням АТ, затримкою натрію та об’ємом циркулюючої рідини [12], а також із підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень [11]. Тоді як, целекоксиб, як представник селективних інгібіторів COX-2, продемонстрував нижчий ризик щодо ниркових та шлунково-кишкових ускладнень, особливо у короткотривалій терапії, що підтверджується даними дослідження Theken та ін. (2024) [24]. Однак його застосування повинно бути обмежене у пацієнтів із високим ризиком тромбоутворення [22].

В сучасних рекомендаціях наголошується на важливості регулярного моніторингу сироваткового креатиніну та ШКФ при комбінованому призначенні НПЗП [7, 10, 14]. Щодо метаболічного профілю, дослідження Yao et al. (2021) [27] показали перевагу БРА над іАПФ щодо чутливості до інсуліну, що є важливим при виборі антигіпертензивної терапії для пацієнтів із метаболічним синдромом. Водночас, Fan та ін. (2024) у своєму дослідженні підтвердили зв’язок між прийомом НПЗП та підвищеним АТ на популяційному рівні [6]. Окрему увагу варто приділяти пацієнтам у важкому стані, де неправильне ведення терапії, особливо у критичних станах чи перед хірургічними втручаннями, може ускладнити перебіг [5, 9, 13].

Отже, результати підкреслюють необхідність мультидисциплінарного підходу до призначення НПЗП, особливо у пацієнтів з поліморбідністю. При призначенні НПЗП слід враховувати можливі ризики ускладнень. При назначенні НПЗП пацієнтам з АГ доцільно ретельно оцінювати фонову

антигіпертензивну терапію, уникати потенційно небезпечних комбінацій, проводити моніторинг АТ, рівня креатиніну, перевагу надавати селективним або альтернативним аналгетикам.

Висновки.

Антигіпертензивна терапія допомагає знизити ризик серцево-судинних захворювань, проте її ефективність може бути знижена при одночасному застосуванні НПЗП, особливо неселективного типу. Найбільший ризик мають індометацин, ібупрофен та напроксен через вплив на синтез простагландинів, що сприяє порушенню функції нирок. Альтернативним антигіпертензивним препаратом з НПЗП є блокатор кальцієвих каналів, які є ефективними за рахунок їх механізму дії. Тоді як, селективні інгібітори COX-2, такі як целекоксиб, можуть бути безпечнішою альтернативою за відсутності високого кардіоваскулярного ризику. Найвищий ризик розвитку гострої ниркової недостатності встановлений при застосуванні комбінації іАПФ/БРА, діуретика та НПЗП (triple whammy). Цей механізм має бути врахований при прийнятті клінічних рішень. Результати проведеного огляду підтверджують необхідність індивідуального підходу до призначення НПЗП у пацієнтів з артеріальною гіпертензією для запобігання ускладнень.

Література:

1. Acharya K. R., Gregory K. S., Sturrock E. D. Advances in the structural basis for angiotensin-1 converting enzyme (ACE) inhibitors. Bioscience reports. 2024. Vol. 44(8). P. BSR20240130. https://doi.org/10.1042/BSR20240130.

2. Adetunji J. A., Ogunyemi O. M., Gyebi G. A., Adewumi A. E., Olaiya C. O. Atomistic simulations suggest dietary flavonoids from Beta vulgaris (beet) as promising inhibitors of human angiotensin-converting enzyme and 2-alpha-adrenergic receptors in hypertension. Bioinformatics advances. 2023. Vol. 3(1). P. vbad133. https://doi.org/10.1093/bioadv/vbad133.

3. Ahmad F., Karim A., Khan J., Qaisar R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors attenuate circulating CAF22 and physical decline in congestive heart failure: Diagnostic implications of CAF22. British journal of clinical pharmacology. 2025. Vol. 91(2). P. 409–419. https://doi.org/10.1111/bcp.16252.

4. Ahmad H., Khan H., Haque S., Ahmad S., Srivastava N., Khan A. Angiotensin-Converting Enzyme and Hypertension: A Systemic Analysis of Various ACE Inhibitors, Their Side Effects, and Bioactive Peptides as a Putative Therapy for Hypertension. Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS. 2023. Vol. 2023. P 7890188. https://doi.org/10.1155/2023/7890188.

5. Ahmed M., Fatima E., Shafiq A., Ahsan A., Zulfiqar E., et al. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin aldosterone system inhibitors before non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. Journal of clinical anesthesia. 2024. Vol. 99. P. 111679. https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2024.111679.

6. Fan B., Zhang J., Zhao J. V. Systematic review of Mendelian randomization studies on antihypertensive drugs. BMC medicine. 2024. Vol. 22(1). P. 547. https://doi.org/10.1186/s12916-024-03760-x.

7. Ghouse J., Ahlberg G., Andreasen L., Banasik K., Brunak S., et al. Association of Variants Near the Bradykinin Receptor B2 Gene With Angioedema in Patients Taking ACE Inhibitors. Journal of the American College of Cardiology. 2021. Vol. 78(7). P. 696–709. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.054.

8. Ha M. W., Paek S. M. Recent Advances in the Synthesis of Ibuprofen and Naproxen. Molecules (Basel, Switzerland). 2021. Vol. 26(16). P. 4792. https://doi.org/10.3390/molecules 26164792.

9. Haluska A. D., Davis A., Tarabishy N., Pena M. E. Use of Naloxone in Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Overdose: A Case Report. The Journal of emergency medicine. 2023. Vol. 64(3). P. 397–399. https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2022.12.010.

10. Heerspink H. J. L., Eddington D., Chaudhari J., Estacio R., Imai E., et al. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials for implications of acute treatment effects on glomerular filtration rate for long-term kidney protection. Kidney international. 2024. Vol. 106(4). P. 688–698. https://doi.org/10.1016/j.kint.2024.05.024.

11. Heidenreich P. A., Bozkurt B., Aguilar D., Allen L. A., Byun J. J., et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022. Vol. 145(18). P. e895–e1032. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063.

12. Ikdahl E., Kerola A., Sollerud E., Semb A. G. Cardiovascular Implications of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: A Comprehensive Review, with Emphasis on Patients with Rheumatoid Arthritis. European cardiology. 2024. Vol. 19. P. e27. https://doi.org/10.15420/ ecr.2024.24.

13. Keller J. H., Kendric K. J., LeSaint K. T. A Case Report of Angiotensin II Use in the Treatment of Refractory Shock due to Amlodipine and Lisinopril Toxicity. Case reports in critical care. 2024. Vol. 2024. P. 7543758. https://doi.org/10.1155/crcc/7543758.

14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney international. 2024. Vol. 105(4S). P. S117–S314. https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018.

15. Kim H., Lefebvre F., Hoa S., Hudson M. Mortality and morbidity in scleroderma renal crisis: A systematic literature review. Journal of scleroderma and related disorders. 2021. Vol. 6(1). P. 21–36. https://doi.org/10.1177/2397198320920422.

16. Krecak I., Morić Perić M., Zekanović I., Holik H., Coha, B., et al. Beneficial effect of ACE inhibitors on kidney function in polycythemia vera. Wiener klinische Wochenschrift. 2021. Vol. 133(15-16). P. 808–815. https://doi.org/10.1007/s00508-021-01812-3.

17. Kumar A., Therrien N. L., Ogwuegbu J. I., Lee J. S., Wall H. K., et al. Blood Pressure-Elevating and Antihypertensive Medication Prescription Trends. Hypertension (Dallas, Tex.: 1979). 2025. Vol. 82(6). P. 1106–1115. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.24316.

18. Leete J., Wang C., López-Hernández F. J., Layton A. T. Determining risk factors for triple whammy acute kidney injury. Mathematical biosciences. 2022. Vol. 347. P. 108809. https://doi.org/ 10.1016/j.mbs.2022.108809.

19. Mattioli I., Bettiol A., Crescioli G., Bonaiuti R., Mannaioni G., et al. Hospitalisations Related to the Combination of ACE Inhibitors and/or Angiotensin Receptor Blockers with Diuretics and NSAIDs: A Post Hoc Analysis on the Risks Associated with Triple Whammy. Healthcare (Basel, Switzerland). 2023. Vol. 11(2). P. 238. https://doi.org/10.3390/healthcare11020238.

20. Mohamed Pakkir Maideen N., Balasubramanian R., Muthusamy S., Nallasamy V. An Overview of Clinically Imperative and Pharmacodynamically Significant Drug Interactions of Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) Blockers. Current cardiology reviews. 2022. Vol. 18(6). P. e110522204611. https://doi.org/10.2174/1573403X18666220511152330.

21. Shen L., Lee M. M. Y., Jhund P. S., Granger C. B., Anand I. S., et al. Revisiting Race and the Benefit of RAS Blockade in Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. JAMA. 2024. Vol. 331(24). P. 2094–2104. https://doi.org/10.1001/jama.2024.6774.

22. Spence J. D., Grosser T., FitzGerald G. A. Acetaminophen, Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, and Hypertension. Hypertension (Dallas,Tex.: 1979). 2022. Vol. 79(9). P. 1922–1926. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19315

23. Stepanov Yu. M., Mosiychuk L. M., Tatarchuk O. M., Shevtsova O. M., Petishko O. P. Effects of visceral obesity on cytokine and hormonal regulation in patients with gastroesophageal reflux disease. Гастоентерологія. 2023. Vol. 57(3). P. 135-140. https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.3.2023.551.

24. Theken K. N., Ghosh S., Skarke C., Fries S., Lahens N. F., et al. Degree of Cyclooxygenase-2 Inhibition Modulates Blood Pressure Response to Celecoxib and Naproxen. medRxiv: the preprint server for health sciences. 2024. Vol. 2024. ttps://doi.org/10.1101/2024.05.30.24308244.

25. Wang K., Geiger H., McMahon A. Tranexamic acid for ACE inhibitor induced angioedema. The American journal of emergency medicine. 2021. Vol. 43. P. 292.e5–292.e7. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.10.029.

26. Wu Z., Yao T., Wang Z., Liu B., Wu N., et al. Association between angiotensin-converting enzyme inhibitors and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. British journal of cancer. 2023. Vol. 128(2). P. 168–176. https://doi.org/10.1038/s41416-022-02029-5.

27. Yao J., Fan S., Shi X., Gong X., Zhao J., Fan G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin II receptor blockers on insulin sensitivity in hypertensive patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. PloS one. 2021. Vol. 16(7). P. e0253492. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253492.

28. Zadeh R. F., Masoumi S., Jafari N., Rabori V. S., Heidari-Soureshjani S. The Relationship between Using Renin-Angiotensin System Inhibitors with Mortality of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Current cardiology reviews. 2025. Vol. 21(1). P. e1573403X326428. https://doi.org/10.2174/011573403X326428240902114410.

References:

1. Acharya, K. R., Gregory, K. S., & Sturrock, E. D. (2024). Advances in the structural basis for angiotensin-1 converting enzyme (ACE) inhibitors. *Bioscience reports, 44*(8), BSR20240130. https://doi.org/10.1042/BSR20240130.

2. Adetunji, J. A., Ogunyemi, O. M., Gyebi, G. A., Adewumi, A. E., & Olaiya, C. O. (2023). Atomistic simulations suggest dietary flavonoids from Beta vulgaris (beet) as promising inhibitors of human angiotensin-converting enzyme and 2-alpha-adrenergic receptors in hypertension. *Bioinformatics advances, 3*(1), vbad133. https://doi.org/10.1093/bioadv/vbad133.

3. Ahmad, F., Karim, A., Khan, J., & Qaisar, R. (2025). Angiotensin-converting enzyme inhibitors attenuate circulating CAF22 and physical decline in congestive heart failure: Diagnostic implications of CAF22. *British journal of clinical pharmacology*, *91*(2), 409–419. https://doi.org/10.1111/bcp.16252.

4. Ahmad, H., Khan, H., Haque, S., Ahmad, S., Srivastava, N., & Khan, A. (2023). Angiotensin-Converting Enzyme and Hypertension: A Systemic Analysis of Various ACE Inhibitors, Their Side Effects, and Bioactive Peptides as a Putative Therapy for Hypertension. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS, 2023*, 7890188. https://doi.org/10.1155/2023/7890188.

5. Ahmed, M., Fatima, E., Shafiq, A., Ahsan, A., Zulfiqar, E., Masood, F., Ahmed, R., Yasmin, F., & Asghar, M. S. (2024). Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin aldosterone system inhibitors before non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical anesthesia, 99*, 111679. https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2024.111679.

6. Fan, B., Zhang, J., & Zhao, J. V. (2024). Systematic review of Mendelian randomization studies on antihypertensive drugs. *BMC medicine, 22*(1), 547. https://doi.org/10.1186/s12916-024-03760-x.

7. Ghouse, J., Ahlberg, G., Andreasen, L., Banasik, K., Brunak, S., Schwinn, M., Larsen, I. H., Petersen, O., Sørensen, E., Ullum, H., Rasmussen, E. R., Eriksson, N., Hallberg, P., Wadelius, M., Bundgaard, H., & Olesen, M. S. (2021). Association of Variants Near the Bradykinin Receptor B2 Gene With Angioedema in Patients Taking ACE Inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology, 78*(7), 696–709. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.054.

8. Ha, M. W., & Paek, S. M. (2021). Recent Advances in the Synthesis of Ibuprofen and Naproxen. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *26*(16), 4792. https://doi.org/10.3390/molecules 26164792.

9. Haluska, A. D., Davis, A., Tarabishy, N., & Pena, M. E. (2023). Use of Naloxone in Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Overdose: A Case Report. *The Journal of emergency medicine*, *64*(3), 397–399. https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2022.12.010.

10. Heerspink, H. J. L., Eddington, D., Chaudhari, J., Estacio, R., Imai, E., Goicoechea, M., Hannedouche, T., Haynes, R., Jafar, T. H., Johnson, D. W., van Kruijsdijk, R. C. M., Lewis, J. B., Li, P. K. T., Neuen, B. L., Perrone, R. D., Ruggenenti, P., Wanner, C., Woodward, M., Xie, D., Greene, T., … Inker, L. A. (2024). A meta-analysis of randomized controlled clinical trials for implications of acute treatment effects on glomerular filtration rate for long-term kidney protection. *Kidney international*, *106*(4), 688–698. https://doi.org/10.1016/j.kint.2024.05.024.

11. Heidenreich, P. A., Bozkurt, B., Aguilar, D., Allen, L. A., Byun, J. J., Colvin, M. M., Deswal, A., Drazner, M. H., Dunlay, S. M., Evers, L. R., Fang, J. C., Fedson, S. E., Fonarow, G. C., Hayek, S. S., Hernandez, A. F., Khazanie, P., Kittleson, M. M., Lee, C. S., Link, M. S., Milano, C. A., … ACC/AHA Joint Committee Members (2022). 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, *145*(18), e895–e1032. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063.

12. Ikdahl, E., Kerola, A., Sollerud, E., & Semb, A. G. (2024). Cardiovascular Implications of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: A Comprehensive Review, with Emphasis on Patients with Rheumatoid Arthritis. *European cardiology*, *19*, e27. https://doi.org/10.15420/ecr.2024.24.

13. Keller, J. H., Kendric, K. J., & LeSaint, K. T. (2024). A Case Report of Angiotensin II Use in the Treatment of Refractory Shock due to Amlodipine and Lisinopril Toxicity. *Case reports in critical care*, *2024*, 7543758. https://doi.org/10.1155/crcc/7543758.

14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group (2024). KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international*, *105*(4S), S117–S314. https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018.

15. Kim, H., Lefebvre, F., Hoa, S., & Hudson, M. (2021). Mortality and morbidity in scleroderma renal crisis: A systematic literature review. *Journal of scleroderma and related disorders*, *6*(1), 21–36. https://doi.org/10.1177/2397198320920422.

16. Krecak, I., Morić Perić, M., Zekanović, I., Holik, H., Coha, B., Gverić-Krečak, V., & Lucijanić, M. (2021). Beneficial effect of ACE inhibitors on kidney function in polycythemia vera. *Wiener klinische Wochenschrift*, *133*(15-16), 808–815. https://doi.org/10.1007/s00508-021-01812-3.

17. Kumar, A., Therrien, N. L., Ogwuegbu, J. I., Lee, J. S., Wall, H. K., Flack, J. M., & Jackson, S. L. (2025). Blood Pressure-Elevating and Antihypertensive Medication Prescription Trends. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, *82*(6), 1106–1115. https://doi.org/10.1161/ HYPERTENSIONAHA.124.24316.

18. Leete, J., Wang, C., López-Hernández, F. J., & Layton, A. T. (2022). Determining risk factors for triple whammy acute kidney injury. *Mathematical biosciences*, *347*, 108809. https://doi.org/10.1016/j.mbs.2022.108809.

19. Mattioli, I., Bettiol, A., Crescioli, G., Bonaiuti, R., Mannaioni, G., Vannacci, A., Lombardi, N., & MEREAFaPS Study Group (2023). Hospitalisations Related to the Combination of ACE Inhibitors and/or Angiotensin Receptor Blockers with Diuretics and NSAIDs: A Post Hoc Analysis on the Risks Associated with Triple Whammy. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, *11*(2), 238. https://doi.org/10.3390/healthcare11020238.

20. Mohamed Pakkir Maideen, N., Balasubramanian, R., Muthusamy, S., & Nallasamy, V. (2022). An Overview of Clinically Imperative and Pharmacodynamically Significant Drug Interactions of Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) Blockers. *Current cardiology reviews*, *18*(6), e110522204611. https://doi.org/10.2174/1573403X18666220511152330.

21. Shen, L., Lee, M. M. Y., Jhund, P. S., Granger, C. B., Anand, I. S., Maggioni, A. P., Pfeffer, M. A., Solomon, S. D., Swedberg, K., Yusuf, S., & McMurray, J. J. V. (2024). Revisiting Race and the Benefit of RAS Blockade in Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA*, *331*(24), 2094–2104. https://doi.org/10.1001/jama.2024.6774.

22. Spence, J. D., Grosser, T., & FitzGerald, G. A. (2022). Acetaminophen, Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, and Hypertension. *Hypertension (Dallas,Tex: 1979)*, *79*(9), 1922–1926. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19315

23. Stepanov, Yu. M., Mosiychuk, L. M., Tatarchuk, O. M., Shevtsova, O. M., & Petishko, O. P. (2023). Effects of visceral obesity on cytokine and hormonal regulation in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, *57*(3), 135-140. DOI:10.22141/2308-2097.57.3.2023.551.

24. Theken, K. N., Ghosh, S., Skarke, C., Fries, S., Lahens, N. F., Sarantopoulou, D., Grant, G. R., FitzGerald, G. A., & Grosser, T. (2024). Degree of Cyclooxygenase-2 Inhibition Modulates Blood Pressure Response to Celecoxib and Naproxen. *medRxiv: the preprint server for health sciences*, *2024*.05.30.24308244. ttps://doi.org/10.1101/2024.05.30.24308244.

25. Wang, K., Geiger, H., & McMahon, A. (2021). Tranexamic acid for ACE inhibitor induced angioedema. *The American journal of emergency medicine*, *43*, 292.e5–292.e7. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.10.029.

26. Wu, Z., Yao, T., Wang, Z., Liu, B., Wu, N., Lu, M., & Shen, N. (2023). Association between angiotensin-converting enzyme inhibitors and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *British journal of cancer*, *128*(2), 168–176. https://doi.org/10.1038/s41416-022-02029-5.

27. Yao, J., Fan, S., Shi, X., Gong, X., Zhao, J., & Fan, G. (2021). Angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin II receptor blockers on insulin sensitivity in hypertensive patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one*, *16*(7), e0253492. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253492.

28. Zadeh, R. F., Masoumi, S., Jafari, N., Rabori, V. S., & Heidari-Soureshjani, S. (2025). The Relationship between Using Renin-Angiotensin System Inhibitors with Mortality of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Current cardiology reviews*, *21*(1), e1573403X326428. https://doi.org/10.2174/011573403X326428240902114410.