

**NOSTEROID YALLIG'LANISHGA QARSHI DORI VOSITALARINING
XAVFSIZ QO'LLANILISHI: GASTROINTESTINAL VA YURAK-QON TOMIR
ASORATLARINING OLDINI OLISH**

Mamanazarova Umida Abdisayit qizi

Muhammadiyeva Muxlisa

Sultanbayeva Ruxsora Xudayshukur qizi

Samarqand davlat tibiiyot universiteti talabalari

+998885791618 / umidamamanazarova24@gmail.com

Samarqand, O'zbekiston

**ИНФОРМАЦИЯ О
СТАТЬЕ**

АННОТАЦИЯ:

ИСТОРИЯ СТАТЬИ:

Received:19.10.2026

Revised: 20.10.2026

Accepted:21.10.2026

**КЛЮЧЕВЫЕ
СЛОВА:**

nosteroid yallig'lanishga qarshi dori vositalari, NYAQV, gastrointestinal asoratlar, peptik yara, me'da-ichak qon ketishi, yurak-qon tomir xavfi, COX-1, COX-2, proton pompa ingibitorlari, gastroproteksiya, arterial gipertenziya, buyrak faoliyati, dori vositalari xavfsizligi.

Nosteroid yallig'lanishga qarshi dori vositalari (NYAQV) og'riq, yallig'lanish va isitmani kamaytirish maqsadida klinik amaliyotda keng qo'llaniladi. Ularning terapevtik samaradorligiga qaramay, gastrointestinal tizim, yurak-qon tomir tizimi va buyraklarga salbiy ta'sir ko'rsatishi klinik farmakologiyaning muhim muammolaridan biri hisoblanadi. NYAQV bilan bog'liq eng jiddiy asoratlar qatoriga me'da va o'n ikki barmoq ichak yaralari, gastrointestinal qon ketishi, arterial bosimning oshishi, suyuqlik tutilishi, yurak yetishmovchiligining zo'rayishi, miokard infarkti va insult xavfining ortishi kiradi. Bunday asoratlar preparatning farmakologik xususiyatlari bilan bir qatorda, doza, davolash davomiyligi, bemorning yoshi, hamroh kasalliklari va bir vaqtda qabul qilinayotgan boshqa dori vositalariga ham bog'liq. Maqolaning maqsadi NYAQVning gastrointestinal va yurak-qon tomir xavflarini shakllantiruvchi mexanizmlarni tahlil qilish hamda xavfsiz farmakoterapiyaning klinik tamoyillarini yoritishdan iborat. Maqolada siklooksigenaza-1 va siklooksigenaza-2 fermentlarini ingibitsiya qilish mexanizmi, gastrointestinal shilliq qavat himoyasining susayishi, trombositlar faoliyati va buyrak gemodinamikasidagi o'zgarishlar ko'rib chiqiladi. Shuningdek, bemorning individual xavf profilini baholash, proton pompa ingibitorlari

yordamida gastroproteksiya, selektiv COX-2 ingibitorlarini tanlash, arterial bosim va buyrak faoliyatini monitoring qilish masalalari yoritiladi. Tahlil natijalari NYAQVni xavfsiz qo'llashda yagona universal preparat tanlashdan ko'ra, gastrointestinal, yurak-qon tomir va buyrak xavflarini birgalikda baholash muhimligini ko'rsatadi. Eng kam samarali dozani eng qisqa zarur muddat qo'llash, bir nechta NYAQVni bir vaqtda buyurmaslik, gastroproteksiyaning tegishli xavf omillari mavjud bemorlarda qo'llash va davolash zaruratini muntazam qayta baholash asoratlari ehtimolini kamaytirishga xizmat qiladi.

Kirish: Nosteroid yallig'lanishga qarshi dori vositalari og'riq sindromi va yallig'lanish bilan kechadigan ko'plab kasalliklarda, jumladan, osteoartroz, revmatoid artritis, mushak-skelet tizimi shikastlanishlari va ayrim o'tkir og'riqli holatlarda keng qo'llaniladi. Ibuprofen, naproksen, diklofenak, ketoprofen, indometatsin va selektiv COX-2 ingibitori bo'lgan selekoksib ushbu guruhning klinik amaliyotda uchraydigan vakillaridir. Preparatlar og'riq va yallig'lanishni kamaytirish orqali bemorning funksional holatini yaxshilashi mumkin, biroq ularning xavfsizlik profili bir xil emas. NYAQVning asosiy farmakologik ta'siri prostaglandinlar sintezida ishtirok etadigan siklooksigenaza (COX) fermentlarini ingibitsiya qilish bilan bog'liq. Ushbu mexanizm yallig'lanish va og'riqni kamaytirishga yordam bersada, fiziologik himoya vazifasini bajaruvchi prostaglandinlar miqdorining pasayishiga ham olib kelishi mumkin. Natijada me'da-ichak shilliq qavatining himoyasi susayishi, buyrak perfuziyasi o'zgarishi, natriy va suv tutilishi hamda ayrim bemorlarda yurak-qon tomir asoratlari xavfining oshishi kuzatiladi [1, 2]. NYAQV bilan bog'liq xavf, ayniqsa, keksa yoshdagi bemorlarda, ilgari peptik yara yoki gastrointestinal qon ketishi bo'lgan shaxslarda, arterial gipertenziya, yurak yetishmovchiligi yoki surunkali buyrak kasalligi mavjud bemorlarda muhim ahamiyatga ega. Antikoagulyantlar, antitrombotsitar preparatlar, glukokortikoidlar va ayrim antidepressantlar bilan birgalikda qo'llash gastrointestinal qon ketishi xavfini yanada oshirishi mumkin [1, 3]. Shu sababli NYAQVni buyurishdan oldin kutilayotgan terapevtik foyda va mumkin bo'lgan zarar o'rtasidagi nisbatni baholash, individual xavf omillarini aniqlash va xavfsizlik monitoringini rejalashtirish talab etiladi. Mazkur maqolaning maqsadi NYAQVning asosiy gastrointestinal va yurak-qon tomir asoratlari tahlil qilish hamda ularning oldini olishga qaratilgan dalillarga asoslangan klinik yondashuvlarni umumlashtirishdan iborat.

Adabiyotlar tahlili: NYAQV

xavfsizligiga oid ilmiy manbalarda gastrointestinal, yurak-qon tomir va buyrak xavflarini alohida emas, balki o'zaro bog'liq holda baholash zarurligi ta'kidlanadi. Coxib and traditional NSAID Trialists' Collaboration tomonidan o'tkazilgan meta-tahlilda turli NYAQVlarning yuqori gastrointestinal va tomir bilan bog'liq xavflari preparat turi hamda dozasiga qarab farq qilishi ko'rsatilgan [2]. Bu natijalar preparat tanlashda faqat og'riq qoldiruvchi samaradorlikka tayanish yetarli emasligini ko'rsatadi. Xalqaro ko'p tarmoqli tavsiyalarda NYAQV buyurishdan oldin arterial bosimni o'lchash, yurak-qon tomir kasalliklari va buyrak faoliyatini baholash, gastrointestinal qon ketishi xavfini aniqlash tavsiya etiladi. Yuqori gastrointestinal xavf mavjud bo'lganda proton pompa ingibitori (PPI) bilan gastroproteksiya yoki tegishli holatlarda selektiv COX-2 ingibitoridan foydalanish ko'rib chiqiladi. Biroq yurak-qon tomir xavfi yuqori bo'lgan bemorlarda tizimli NYAQVdan imkon qadar voz kechish afzal hisoblanadi [1]. Proton pompa ingibitorlari NYAQV bilan bog'liq yuqori gastrointestinal asoratlari, xususan, me'da va o'n ikki barmoq ichak yaralari xavfini kamaytirishda muhim o'rin tutadi. Shunga qaramay, ular yurak-qon tomir yoki buyrak asoratlari oldini olmaydi hamda pastki gastrointestinal tizimni to'liq himoya qilmaydi. Shu sababli gastroproteksiya NYAQV xavfsizligining faqat bitta tarkibiy qismi sifatida qaralishi lozim [1, 3]. Adabiyotlar tahlili asosida NYAQV xavfsizligini ta'minlashning asosiy yo'nalishlari quyidagicha umumlashtiriladi: individual xavf profilini baholash, eng kam samarali dozani eng qisqa muddat qo'llash, dori o'zaro ta'sirlarini tekshirish, zarur holatlarda gastroproteksiya va davolash davomida arterial bosim hamda buyrak faoliyatini nazorat qilish.

Asosiy qism: NYAQVning yallig'lanishga qarshi, og'riq qoldiruvchi va isitma tushiruvchi ta'siri araxidon kislotasidan prostaglandinlar hosil bo'lishida ishtirok etuvchi COX fermentlarini ingibitsiya qilish bilan bog'liq. COX-1 ko'plab to'qimalarda doimiy faoliyat ko'rsatib, me'da shilliq qavatining himoyasi, trombositlar faoliyati va buyrak qon aylanishini tartibga solishda ishtirok etadi. COX-2 esa yallig'lanish jarayonida kuchliroq faollashishi mumkin, lekin bu ferment ham buyrak va qon tomirlar faoliyatida fiziologik ahamiyatga ega. An'anaviy, naselektiv NYAQVlar COX-1 va COX-2 ni turli darajada ingibitsiya qiladi. COX-2 ga selektiv preparatlar esa asosan shu fermentga ta'sir ko'rsatadi. Selektivlik gastrointestinal xavfni kamaytirishi mumkin, biroq yurak-qon tomir xavfini avtomatik ravishda bartaraf etmaydi. Demak, preparatning selektivligi xavfsizlikni baholashda muhim, lekin yagona mezon emas [2, 4]. NYAQV bilan bog'liq gastrointestinal asoratlari dispepsiya va qorin sohasidagi noqulaylikdan tortib, me'da yoki o'n ikki barmoq ichak yarasi, qon ketishi va kam hollarda perforatsiyagacha yetishi mumkin. Asosiy patogenetik mexanizm — himoya prostaglandinlari sintezining kamayishi natijasida shilliq qavat qon bilan ta'minlanishi, bikarbonat va shilliq sekretsiyasi hamda epiteliy tiklanishining susayishidir. Muhim jihatlardan biri shundaki, og'ir gastrointestinal shikastlanish har doim ham oldindan sezilarli dispeptik belgilar bilan namoyon bo'lmaydi. Shu sababli bemorda og'riq yoki jig'ildon qaynashi yo'qligi yara yoki qon ketishi xavfi mavjud emasligini anglatmaydi [3].

Gastrointestinal xavfni oshiruvchi asosiy omillar quyidagilardan iborat:

- avvalgi peptik yara yoki gastrointestinal qon ketishi;
- keksa yosh, ayniqsa boshqa xavf omillari bilan birgalikda;
- NYAQVni yuqori dozada yoki uzoq muddat qabul qilish;
- antikoagulyantlar, antitrombotsitar preparatlar yoki tizimli glukokortikoidlar bilan birgalikda qo'llash;
- ayrim selektiv serotonin qayta qabul qilinish ingibitorlari bilan birga qabul qilish;
- bir vaqtning o'zida bir nechta NYAQVdan foydalanish.

Proton pompa ingibitorlari bilan gastroproteksiya. Yuqori gastrointestinal xavfga ega bemorda NYAQV qo'llash zarurati saqlanib qolsa, PPI buyurish masalasi ko'rib chiqiladi. Omeprazol, pantoprazol va boshqa PPI preparatlari me'da kislotasi sekretsijasini kamaytirib, yuqori gastrointestinal yaralar va ularning ayrim asoratlari xavfini pasaytirishga yordam beradi. Preparatni tanlashda boshqa dorilar bilan o'zaro ta'sir, davolash davomiyligi va bemorning individual xususiyatlari hisobga olinadi. Oldin yara yoki qon ketishi bo'lgan bemorda NYAQVni imkon qadar chetlab o'tish kerak. Agar yallig'lanishga qarshi davolash zarur bo'lsa, gastrointestinal va yurak-qon tomir xavflari birgalikda baholanib, tegishli holatda COX-2 selektiv preparati va PPI kombinatsiyasi ko'rib chiqilishi mumkin. Biroq bunday kombinatsiya ham barcha xavflarni yo'qotmaydi [1, 3].

Helicobacter pylori omili. Peptik yara tarixi yoki uzoq muddatli NYAQVga ehtiyoj bo'lgan ayrim bemorlarda *H. pylori* infeksiyasini aniqlash va ijobiy natijada eradikatsiya qilish klinik jihatdan muhim bo'lishi mumkin. Ammo infeksiyani davolash NYAQVga bog'liq xavfni to'liq bartaraf etmaydi; gastroproteksiya va dori tanlash zarurati alohida baholanadi.

Pastki gastrointestinal tizim. PPI me'da va o'n ikki barmoq ichakdagi kislota bilan bog'liq shikastlanishlar xavfini kamaytirishi mumkin, ammo ingichka va yo'g'on ichakdagi barcha NYAQVga bog'liq shikastlanishlarni oldini olmaydi. Shuning uchun gastroproteksiya mavjudligi preparatni cheklanmagan muddat yoki yuqori dozada qo'llash uchun asos bo'la olmaydi. NYAQV qo'llash ayrim bemorlarda arterial bosim oshishi, organizmda natriy va suv tutilishi, shishlar, yurak yetishmovchiligining zo'rayishi va trombotik yurak-qon tomir hodisalari xavfining ortishi bilan bog'liq. Bu ta'sirlar prostaglandinlar sintezining o'zgarishi, buyrak qon oqimiga ta'sir va tomirlar faoliyatidagi muvozanatning buzilishi bilan izohlanadi. NYAQV bilan bog'liq yurak-qon tomir xavfi barcha preparatlarda bir xil emas. Xavf doza, davolash davomiyligi va bemorning dastlabki yurak-qon tomir holatiga bog'liq. Miokard infarkti, insult, yurak yetishmovchiligi yoki nazoratsiz arterial gipertenziviyasi bo'lgan bemorlarda tizimli NYAQVni buyurishdan oldin muqobil davolash usullarini ko'rib chiqish zarur [2, 4].

Arterial bosim va suyuqlik muvozanati. NYAQV ayrim antihipertenziv preparatlarning, xususan, ACE ingibitorlari, angiotenzin II retseptor blokatorlari va diuretiklarning ta'sirini susaytirishi mumkin. ACE ingibitori yoki angiotenzin II retseptor blokatori, diuretik va

NYAQVning birgalikda qo'llanishi esa o'tkir buyrak shikastlanishi xavfini oshiradi. Shu sababli arterial bosimni, shishlar mavjudligini, tana vazni dinamikasini va buyrak faoliyatini kuzatish muhimdir [1].

Preparat tanlash. Yurak-qon tomir xavfi yuqori bemorlarda, agar klinik jihatdan mumkin bo'lsa, tizimli NYAQVdan qochish ma'qul. Agar preparat zarur deb topilsa, individual xavf va kutilayotgan foyda asosida tanlov amalga oshiriladi. Ayrim tavsiyalarda naproksen yoki selekoksib muayyan yuqori xavfli klinik vaziyatlarda ko'rib chiqiladi, biroq ularning hech biri barcha bemorlar uchun mutlaq xavfsiz deb hisoblanmaydi. Aspirin kabi antitrombotsitar preparatni qabul qilish ham NYAQVning yurak-qon tomir xavfini to'liq bartaraf etmaydi, aksincha gastrointestinal qon ketishi xavfini oshirishi mumkin [1, 4].

Buyrak prostaglandinlari, ayniqsa qon aylanishi kamaygan holatlarda, buyrak perfuziyasini saqlashda muhim rol o'ynaydi. NYAQV ularning sintezini kamaytirishi natijasida buyrak qon oqimi va glomerulyar filtratsiya pasayishi mumkin. Natijada ayrim bemorlarda kreatinin miqdori oshishi, natriy va suv tutilishi, giperkalemiya yoki o'tkir buyrak shikastlanishi yuzaga kelishi ehtimoli mavjud. Xavf ayniqsa surunkali buyrak kasalligi, suvsizlanish, yurak yetishmovchiligi, jigar sirrozi, katta yosh yoki diuretik va renin-angiotenzin tizimiga ta'sir qiluvchi preparatlar qabul qilish holatlarida yuqori bo'ladi. Bunday bemorlarda NYAQVni qo'llash zarurati sinchiklab baholanadi; muqobil davolash mavjud bo'lsa, unga ustunlik berilishi mumkin. Tizimli NYAQVni boshlashdan oldin xavf omillariga qarab arterial bosim, kreatinin/eGFR va elektrolitlarni tekshirish maqsadga muvofiq. Davolash boshlanganidan yoki doza o'zgartirilganidan keyin qayta tekshiruv muddati bemorning xavfi va davolash davomiyligiga qarab belgilanadi. Uzoq muddat qabul qilayotgan bemorlarda monitoring va davolash zaruratini qayta baholash muntazam davom ettiriladi [1, 4].

NYAQVning xavfsiz qo'llanilishi preparat tanlashdan oldin boshlanadi. Shifokor og'riqning sababini, yallig'lanish darajasini, kutilayotgan davolash davomiyligini va dori vositasiga ehtiyojni aniqlashi lozim. Ayrim holatlarda fizioterapiya, jismoniy faollikni moslashtirish, mahalliy davolash yoki boshqa analgetik yondashuvlar tizimli NYAQVga bo'lgan ehtiyojni kamaytirishi mumkin.

Amaliyotda quyidagi tamoyillar muhim:

1. **Eng kam samarali doza va eng qisqa zarur muddat.** Doza og'riqni nazorat qilish uchun yetarli bo'lishi, davolash davomiyligi esa muntazam qayta ko'rib chiqilishi kerak.

2. **Bir vaqtning o'zida bir nechta NYAQVni qo'llamaslik.** Ikki yoki undan ortiq tizimli NYAQVni birgalikda qabul qilish odatda terapevtik foydani sezilarli oshirmasdan, nojo'ya ta'sirlar xavfini kuchaytirishi mumkin.

3. **Dori o'zaro ta'sirlarini tekshirish.** Antikoagulyantlar, antitrombotsitar preparatlar, glukokortikoidlar, ayrim antidepressantlar, diuretiklar va ACE ingibitorlari yoki angiotenzin II retseptor blokatorlari bilan birgalikda qo'llashda alohida ehtiyotkorlik talab etiladi.

4. **Xavfga mos gastroproteksiya.** PPI barcha bemorlarga avtomatik tarzda emas, balki gastrointestinal xavf va klinik ehtiyojga muvofiq buyuriladi.

5. **Davolashni muntazam qayta baholash.** Og'riq kamayganida preparatni davom ettirish zarurati tekshiriladi; uzoq muddatli qo'llashda samaradorlik, arterial bosim, buyrak faoliyati va nojo'ya reaksiyalar nazorat qilinadi.

NYAQV qabul qilayotgan bemorga jiddiy nojo'ya reaksiyalarni ko'rsatuvchi belgilar haqida ma'lumot berish muhim. Qora, qatrandek najas, qon qusish yoki kuchli va davomli qorin og'rig'i gastrointestinal qon ketishi yoki boshqa jiddiy asoratni ko'rsatishi mumkin. Ko'krak sohasidagi og'riq, to'satdan nafas qisishi, yuz yoki qo'l-oyoqning bir tomonlama kuchsizligi kabi belgilar esa shoshilinch tibbiy yordamni talab qiladi. Siydik miqdorining sezilarli kamayishi, tez kuchayayotgan shishlar yoki keskin holsizlik ham buyrak faoliyati va suyuqlik muvozanati buzilganidan darak berishi mumkin. Bunday belgilar yuzaga kelganda bemor o'zicha preparat dozasini o'zgartirish yoki boshqa dori qo'shish o'rniga tezkor tibbiy baholanishi kerak.

Muhokama: NYAQVning keng qo'llanilishi ularning samaradorligi va qulayligi bilan izohlanadi, biroq xavfsizlik masalasi ushbu preparatlarni buyurishda hal qiluvchi ahamiyatga ega. Klinik amaliyotda gastrointestinal, yurak-qon tomir va buyrak xavflari ko'pincha bir bemorda birgalikda uchraydi. Masalan, arterial gipertenziya va surunkali buyrak kasalligi bo'lgan bemorda NYAQV nafaqat buyrak faoliyatiga, balki arterial bosim nazoratiga va suyuqlik muvozanatiga ham salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin. Gastroproteksiya gastrointestinal xavfni kamaytirishga yordam bersa-da, yurak-qon tomir va buyrak asoratlarni oldini olmaydi. Xuddi shuningdek, COX-2 selektiv preparatlari ayrim gastrointestinal asoratlarni xavfini pasaytirishi mumkin, ammo ular ham yurak-qon tomir tizimi uchun mutlaq xavfsiz emas. Shu bois bitta xavfni kamaytirish boshqa xavflar nazoratini e'tibordan chetda qoldirish uchun asos bo'lmasligi kerak. NYAQV tanlashda preparatning nomi yoki yallig'lanishga qarshi kuchi bilan cheklanib qolmasdan, bemorning individual xavf profili va davolash maqsadi hisobga olinishi zarur. Mahalliy shakllar, jumladan, ayrim topikal preparatlar muayyan mushak-skelet tizimi kasalliklarida tizimli ta'sirni kamaytirishga yordam berishi mumkin, biroq ularning ham xavfsizlik cheklovlari mavjud. Davolashni dori vositalari bilan cheklamasdan, kasallik sababiga yo'naltirilgan yondashuv va bemor ta'limi bilan birlashtirish maqsadga muvofiq. Maqolaning cheklovi shundaki, u nashr qilingan klinik tavsiyalar va ilmiy adabiyotlar tahliliga asoslangan bo'lib, mustaqil klinik tadqiqot yoki meta-tahlil natijalarini o'z ichiga olmaydi. Shu sababli xulosalar individual bemor uchun tayyor davolash retsepti sifatida emas, balki xavfsiz farmakoterapiyani rejalashtirishga yordam beruvchi umumlashtirilgan tamoyillar sifatida talqin qilinishi lozim.

Xulosa: Nosteroid yallig'lanishga qarshi dori vositalari og'riq va yallig'lanishni nazorat qilishda muhim o'rin egallaydi, ammo ularning qo'llanilishi gastrointestinal qon ketishi, peptik yara, arterial bosim oshishi, yurak-qon tomir hodisalari va buyrak shikastlanishi xavfi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Asoratlarning oldini olish uchun davolash boshlanishidan

oldin individual xavf omillarini aniqlash, muqobil usullarni ko'rib chiqish, eng kam samarali dozani eng qisqa zarur muddat qo'llash va bir nechta NYAQVni bir vaqtda ishlatmaslik muhimdir. Gastrointestinal xavfi yuqori bemorlarda PPI bilan gastroproteksiya ko'rib chiqiladi, biroq u yurak-qon tomir va buyrak xavflarini bartaraf etmasligi hisobga olinishi kerak. NYAQV bilan davolash davomida arterial bosim, buyrak faoliyati va nojo'ya reaksiyalarni kuzatish, dori vositalari o'rtasidagi o'zaro ta'sirlarni tekshirish hamda davolash zaruratini muntazam qayta baholash tavsiya etiladi. Umuman olganda, xavfsiz NYAQV terapiyasi preparatning o'zini tanlashdan tashqari, bemorga yo'naltirilgan klinik qarorlar va tizimli monitoringga asoslanadi.

Amaliy tavsiyalar:

1. NYAQV buyurishdan oldin bemorning gastrointestinal qon ketishi tarixi, yurak-qon tomir kasalliklari, arterial bosimi, buyrak faoliyati va qabul qilayotgan barcha dori vositalarini baholash lozim.
2. Davolashda eng kam samarali dozani eng qisqa zarur muddat qo'llash va bir vaqtning o'zida ikki yoki undan ortiq tizimli NYAQV ishlatishdan saqlanish tavsiya etiladi.
3. Peptik yara yoki gastrointestinal qon ketishi tarixi, keksa yosh yoki boshqa muhim xavf omillari mavjud bemorlarda NYAQV zarurati qayta ko'rib chiqilib, zarur hollarda gastroproteksiya belgilanadi.
4. Yurak yetishmovchiligi, nazoratsiz arterial gipertenziya yoki surunkali buyrak kasalligi bo'lgan bemorlarda tizimli NYAQVni imkon qadar cheklash, zarurat tug'ilganda arterial bosim, kreatinin/eGFR va elektrolitlarni klinik holatga mos ravishda monitoring qilish kerak.
5. Bemorlar gastrointestinal qon ketishi, ko'krak og'rig'i, to'satdan nafas qisishi, keskin shish yoki siydik miqdorining kamayishi kabi xavfli belgilarni bilishi va ular yuzaga kelganda zudlik bilan tibbiy yordamga murojaat qilishi lozim.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR:

1. Szeto C.C., Machida H., Kanda H., et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/PSN/PoA recommendations. *Gut*. 2020;69(4):617–629. doi:10.1136/gutjnl-2019-319300.
2. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *The Lancet*. 2013;382(9894):769–779. doi:10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
3. Bhala N., Emberson J., Merhi A., et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *The Lancet*. 2013;382(9894):769–779.

4. Practice Advisory on the Appropriate Use of NSAIDs in Primary Care. *Journal of Pain Research*. 2020;13:1925–1939.
5. U.S. Food and Drug Administration. *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs): Drug Safety and Prescribing Information*. Silver Spring, MD: FDA.
6. National Institute for Health and Care Excellence. *Osteoarthritis in Over 16s: Diagnosis and Management*. NICE Guideline NG226. London: NICE; 2022.
7. National Institute for Health and Care Excellence. *Gastro-oesophageal Reflux Disease and Dyspepsia in Adults: Investigation and Management*. Clinical Guideline CG184. London: NICE.
8. Lanza F.L., Chan F.K.L., Quigley E.M.M. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *The American Journal of Gastroenterology*. 2009;104(3):728–738. doi:10.1038/ajg.2009.115.
9. Rostom A., Dube C., Wells G., et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002;(4). doi:10.1002/14651858.CD002296.
10. U.S. Food and Drug Administration. *FDA Strengthens Warning That Non-Aspirin Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Can Cause Heart Attacks or Strokes*. Drug Safety Communication. Silver Spring, MD: FDA; 2015.
11. Warner T.D., Mitchell J.A. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *The FASEB Journal*. 2004;18(7):790–804. doi:10.1096/fj.03-0645rev.
12. Grosser T., Ricciotti E., FitzGerald G.A. The cardiovascular pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2017;38(8):733–748.
13. Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2013;16(5):821–847.
14. U.S. National Library of Medicine. *Naproxen: Prescribing Information*. DailyMed. Bethesda, MD: National Library of Medicine.
15. European Medicines Agency. *Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs): Cardiovascular Safety Review*. Amsterdam: EMA.