

Центральные нежелательные реакции НПВС



А. П. Переверзев

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – группа лекарственных средств (ЛС), применяемая с целью анальгезии, борьбы с воспалением, пирексией, а также обладающих в разной степени выраженности антиагрегантной активностью. НПВС широко применяются в лечении остеоартрита, скелетно-мышечной боли, подагры и других патологических состояний, однако прием этих лекарственных препаратов ассоциирован с риском развития нежелательных реакций, в том числе серьезных и с летальным исходом, например желудочно-кишечного кровотечения, развившегося на фоне гастро- или энтеропатии, инфаркта миокарда или инсульта. Многие представители НПВС могут также проникать через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему и вызывать нежелательные реакции, которые по ошибке могут быть приняты специалистами практического здравоохранения за манифестацию нового или обострение (недостаточную эффективность лечения) уже имеющегося заболевания, но не ассоциироваться с приемом НПВС, что, в свою очередь, приведет к ошибкам в тактике лечения, дополнительному назначению ЛС и повышению риска развития осложнений. Целью данной статьи является информирование специалистов практического здравоохранения о потенциальных рисках развития НР со стороны центральной нервной системы (в том числе психиатрических), вызванных приемом НПВС, что, по мнению автора, будет способствовать повышению эффективности и безопасности терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нестероидные противовоспалительные средства, НПВС, нежелательные реакции, центральная нервная система, безопасность.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Central adverse drug reactions of NSAIDs

A. P. Pereverzev

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is a group of drugs used for analgesia, antinflammatory, antipyretical properties, and antiplatelet effects. NSAIDs are widely used in the treatment of osteoarthritis, musculoskeletal pain, gout and other pathological conditions, however, their use is associated with the risk of developing adverse drug reactions, including serious and fatal ones, for example, gastrointestinal bleeding, or myocardial infarction and stroke. Many NSAIDs can also cross the blood-brain barrier and cause central adverse drug reactions that can be mistaken by practical health care professionals for the manifestation of a new pathologies or insufficient effectiveness of treatment of an existing disease, but not with the use of NSAIDs, that may lead to errors in treatment tactics, additional prescription of drugs and an increased risk of complications. The purpose of this article is to inform practical health care professionals about the potential risks of central adverse drug reactions (including psychiatric ones) of NSAIDs, and thus, to increase the effectiveness and safety of therapy.

KEY WORDS: non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs, adverse drug reactions, central nervous system, safety.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Funding. The study was performed without external funding.

Введение

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – группа лекарственных средств (ЛС), применяемых с целью анальгезии, борьбы с воспалением, пирексией, а также обладающих в разной степени выраженности антиагрегантной активностью [1].

НПВС широко применяются в лечении остеоартрита [2–4], скелетно-мышечной боли [5], подагры [6] и других патологических состояний, однако прием этих лекарственных препаратов ассоциирован с риском развития нежелательных реакций, в том числе серьезных и с летальным исходом.

Например, хорошо известно, что прием НПВС – не-селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) и высокоселективных ингибиторов ЦОГ-1 ассоциирован с поражением слизистой желудка и других отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), таких как гастропатии, энтерит, колит и др., а высокоселективных ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов) – с риском поражения сердечно-сосудистой системы, в том числе инфарктом миокарда, артериальной

гипертензией и др. осложнениями [1, 7]. Так, по сравнению с плацебо, прием рофекоксиба ассоциирован с самым высоким риском развития инфаркта миокарда (отношение риска инфаркта миокарда среди пациентов, принимающих НПВС, к риску для группы контроля [ОР] = 2,12; 95%-ный доверительный интервал [ДИ]: 1,26–3,56) и люмираксикс (2,00; 0,71–6,21) [8]. Для эторикоксиба скорректированное отношение шансов (ОШ) развития острого инфаркта миокарда для пациентов, принимающих данный ЛП, составляет 1,52 (95 % ДИ: 1,24–1,87) [9].

Однако НПВС могут иметь токсическое воздействие на органы и ткани. Так, многие представители НПВС могут хорошо проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в центральную нервную систему и вызывать нежелательные реакции (НР), которые по ошибке могут быть приняты специалистами практического здравоохранения за манифестацию нового или обострение (недостаточную эффективность лечения) уже имеющегося заболевания, но не ассоциироваться с приемом НПВС, что,

в свою очередь, приведет к ошибкам в тактике лечения, дополнительному назначению ЛС и повышению риска развития осложнений.

Целью данной статьи является информирование специалистов практического здравоохранения о потенциальных рисках развития НР со стороны центральной нервной системы (в том числе психиатрических), вызванных приемом НПВС.

Гипомания

N. S. Mahajan и соавт. [10] описаны три случая гипомании у пациентов с биполярным расстройством в стадии ремиссии (получали лития карбонат / вальпроаты) после приема *нимесулида*, *эторикоксиба* и *целекоксиба*. НПВС были назначены в связи нейромышечной патологией (конкретная нозология авторами не уточняется). Симптомы гипомании развились в течение 3 дней после приема НПВП и исчезали после прекращения их приема. Повторное назначение нимесулида, эторикоксиба и целекоксиба приводило к повторному появлению симптомов гипомании и их исчезновению в течение 2 дней после повторной отмены [10].

Возможным объяснением этого явления является воздействие НПВП на вещество Р (ВР), которое участвует в возникновении тревоги и ноцицепции через активацию NK1R (рецептор нейрокина 1) [11–14].

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 снижают уровни ВР и, таким образом, косвенно модулируют активность моноаминергической системы, тем самым вызывая повышение уровней моноаминов и гипоманию [11–14].

Другими потенциальными механизмами изменения активности ВР являются изменения путей передачи сигнала и CREB (цАМФ-зависимый транскрипционный фактор) [15].

Тонико-клонические судороги

Valentina Arnao и соавт. [16] описали клинический случай генерализованных тонико-клонических судорог у мужчины 61 года после приема эторикоксиба в дозе 90 мг в сутки в течение 3 дней по поводу люмбаго. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) выявлены признаки генерализованного и неспецифического замедления электрической активности. Нейровизуализация и анализ крови не выявили каких-либо патологических изменений. Пациент отрицал депривацию сна, прием алкоголя или психоактивных веществ. После отмены эторикоксиба и назначения леветирацетама повторных эпизодов судорог не отмечалось, и через два месяца после этого электрическая активность мозга нормализовалась. Леветирацетам был отменен.

По данным авторов статьи, в литературе отсутствуют описания иных случаев судорог, вызванных приемом эторикоксиба, однако Агентством по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) за январь 2004 – октябрь 2012 года зарегистрировано три случая судорог у пациентов, принимавших эторикоксиб [16].

В литературе также описаны случаи развития судорог у людей на фоне приема индометацина, диклофенака, ибупрофена и мефеномовой кислоты [17–20].

В экспериментальных работах *in vivo* на моделях животных на фоне введения летальных доз пентетразола (вещество, вызывающее генерализованные судороги) у мышей развивались судороги, сопровождавшиеся выраженным увеличением уровней простагландина и тромбосана [21]. Когда введению пентетразола предшествовало введение ибупрофена, диклофенака и индометацина, латентный период до начала судорог сокращался, несмотря на более низкие измеренные уровни простагландина и тромбосана [21].

Потенциальный механизм развития судорог на фоне приема НПВС не изучен.

Асептический менингит

Асептический менингит является редким осложнением терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), чаще всего развивающимся у пациентов с сопутствующими коллагенозами или аутоиммунными заболеваниями [22].

L. M. Sylvia и соавт. [22] описали клинический случай асептического менингита у 21-летнего мужчины, ассоциированного с приемом напроксена и циклобензаприна, назначенных по поводу спазмов мышц шеи и ассоциированных с ними головных болей. Через неделю после начала терапии пациент пожаловался на ухудшение головной боли, ригидность мышц шеи, лихорадку (38,8 °C), периодические тошноту и рвоту.

Исследование спинномозговой жидкости показало изменения, соответствующие клинической картине менингита (лейкоциты [WBC] 1618/мм³, 93 % полиморфноядерные лейкоциты, 7 % лимфоциты; эритроциты 80/мм³).

Мужчина отрицал изменения зрения. Характерная кожная сыпь или патологические изменения слизистой полости рта отсутствовали.

Пациент не принимал иных ЛС, кроме назначенных по поводу спазма мышц шеи.

Прием НПВС был продолжен, и назначена эмпирическая терапия бензилпенициллином в течение 3 дней, на фоне которой менингеальная симптоматика сохранялась.

После получения отрицательных результатов бактериального посева спинномозговой жидкости прием всех ЛС был прекращен, и в течение 4 дней произошел полный регресс симптоматики.

Авторы статьи сообщают также о еще трех случаях асептического менингита, ассоциированных с приемом напроксена, которые были зарегистрированы в базе данных Syntex Laboratories [22].

B. B. Weksler и соавт. [23] описали три рецидивирующих эпизода асептического менингита в течение 2 лет у 37-летней белой женщины с СКВ после периодического приема напроксена.

В первый эпизод пациентка обратилась за медицинской помощью с жалобами на тошноту, рвоту, боль в спине с последующим развитием лихорадки, головной боли, ригидности мышц шеи и диффузной сыпью.

Таблица 1

Систематизация информации о случаях развития состояний, сопровождающихся когнитивными нарушениями на фоне [45–49]

Автор(ы), год	(N случаев)	Возраст	Препарата (N случаев)	Клинические проявления (n случаев)
Goodwin и Regan (1982)	8	67–82	Напроксен (4), ибупрофен (4)	Забывчивость (4), неспособность сосредоточиться (3), депрессия (3), паранойя (2), раздражительность (1), дезориентация (1)
Browning (1996)	4	42–67	Напроксен (4), диклофенак (2), ибупрофен (4)	Депрессия (4), паранойя (3), гипомания (1)
Jiang and Chan (1999)	5	37–57	Напроксен (3), ибупрофен (2), сулиндак (1) диклофенак (1), пироксикам (1)	Депрессия (4), паранойя (1), гипомания (1)

Примечание: в скобках указано количество пациентов; у некоторых пациентов развилось более одной НР или принимали более одного НПВП.

В анализе спинномозговой жидкости отмечались характерные для менингита изменения.

Пациентке были назначены эмпирическая антибактериальная терапия и метилпреднизолона сукцинат. Клинические проявления исчезли через неделю.

В дальнейшем пациентка перенесла еще два аналогичных эпизода менингита, после чего наконец была установлена причинно-следственная связь между приемом напроксена и развитием асептического менингита. Напроксен был отменен, и повторных эпизодов менингита не наблюдалось [23].

В общей сложности при подготовке данной статьи выявлено более 17 описанных случаев развития асептического менингита на фоне приема и других НПВС, в том числе ибупрофена, толметина и сулиндака [24–38].

Точный механизм развития асептического менингита на фоне приема НПВС не установлен. Подавление активности циклооксигеназы и простагландинов маловероятно является причиной развития асептического менингита, поскольку пациенты, у которых асептический менингит развивается на фоне приема какого-то одного конкретного НПВП, зачастую могут принимать другие НПВП без рецидива клинических проявлений менингита [39–44].

Наиболее вероятным в основе НПВП-ассоциированного асептического менингита лежат реакции гиперчувствительности, однако отсутствие клинических данных о сопутствующих крапивнице, зуде и бронхоспазме делает маловероятной IgE-опосредованную реакцию гиперчувствительности первого типа [39–44]. Тем не менее быстрый (от нескольких минут до часов) рецидив менингеальной симптоматики после повторного введения препарата и ее постепенный (в течение нескольких дней) после прекращения приема НПВП регресс подтверждают гипотезу об аллергическом генезе асептического менингита [39–44]. При повторном приеме симптоматика обычно носит более тяжелый характер [39–44].

Когнитивные нарушения

В процессе подготовки данной статьи было выявлено три проспективных и ретроспективных исследования (табл. 1) описывающих различные формы когнитивных нарушений (снижение памяти, неспособность сконцентрироваться и т.д.), ассоциированные с приемом ибупрофена, напроксена, диклофенака, пироксикама и других НПВП [45–49].

Одним из возможных механизмов развития когнитивных нарушений на фоне приема НПВП является способность некоторых представителей (например, эторикоксиба [50]) блокировать холинорецепторы в центральной нервной системе (антихолинергическая активность), что может приводить к развитию беспокойства, дезориентации, спутанности сознания, ажитации, галлюцинаций, бреда, атаксии, мышечных судорог, гиперрефлексии, когнитивных нарушений, нарушению когнитивных функций и другим осложнениям [50–54].

В клинических рекомендациях «Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста» [55] отмечается, что когнитивные нарушения могут быть прямым следствием приема ЛС с антихолинергической активностью, и подчеркивается важность их выявления в схемах фармакотерапии и, по возможности, отмена или замена на ЛС без АХН у лиц с когнитивными расстройствами [55].

Оценить степень выраженности антихолинергической нагрузки (АХН) можно с помощью специальных шкал, например АСВ [55, 56] где 1 балл означает слабую АХН, а 3 балла – выраженную АХН [55, 56].

Установлено, что наличие уже 1 балла АХН ассоциировано с уменьшением на треть баллов, набираемых пациентом по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) пациента за 2 года и увеличением смертности от всех причин на 26 % [56, 57].

В другом исследовании [56, 58] было показано, что у пациентов с 1 баллом АХН риск выявления когнитивного дефицита был в 1,45 раза выше, чем у пациентов с 0 баллов, а при наличии 3 баллов авторы наблюдали по крайней мере одну антихолинергическую НР [56, 58].

Для эторикоксиба степень выраженности АХН составляет 1 балл по шкале АСВ [50], а в официальной инструкции по медицинскому применению указаны такие возможные нежелательные реакции, как тревога, депрессия, нарушения концентрации, спутанность сознания и беспокойство, которые потенциально могут быть объяснены его способностью хорошо проникать через ГЭБ и блокировать холинорецепторы [59].

Делирий

Делирий – серьезная, потенциально жизнеугрожающая НР, которая может быть ассоциирована с приемом некоторых НПВС, особенно тех, которые хорошо проникают через ГЭБ [60].

Например, в базе данных eHealthme, 87 из 18488 сообщений о НР на диклофенак за период 1997–2018 годов содержали информацию о развитии делирия [61–65].

ЛС	Потенциальный механизм НР	Описание НР (серьезность)
Ацеклофенак, диклофенак	Угнетение синтеза простагландинов	Бессонница, седация (с), необычные сновидения
Напроксен, сулиндак		Бессонница, седация (с)
Дексипрофен, декскетопрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен		Бессонница, седация (с)
Эторикоксиб	Ингибирование ЦОГ-2	Бессонница, седация (с)
Целекоксиб, парекоксиб	Ингибирование ЦОГ-2	Бессонница
Парацетамол	Ингибирование ЦОГ-3	

Примечание: (с) – серьезная НР.

Другими частыми психическими НР, ассоциированными с применением диклофенака, которые потенциально могут быть признаками лекарственного делирия, являются дезориентация, беспокойство, ажитация, психоз, изменения личности, тревога, депрессия [61–65].

Потенциальными механизмами развития диклофенак-ассоциированного делирия являются:

- активация микроглии через цГМФ и NO;
- модуляция NMDA-рецепторов;
- модуляция воспалительного процесса диклофенаком за счет частичного агонизма или антагонизма к PPAR-гамма-рецепторам [61–65].

Важно отметить, что диклофенак является одним из метаболитов ацеклофенака [59, 66, 67]. Сам по себе ацеклофенак обладает низкой фармакологической активностью, и его фармакологические эффекты реализуются преимущественно за счет активных метаболитов – диклофенака и 4'-гидроксидиклофенака [59, 66, 67]. Таким образом, следует помнить о потенциальной необходимости соблюдать бдительность и, при необходимости, проводить скрининг делирия у пациентов, принимающих ацеклофенак, особенно имеющих факторы риска развития делирия (длительная иммобилизация, болевой синдром, дегидратация) [68].

Прием НПВП и нарушения сна

Лекарственные, в том числе НПВС-индуцированные расстройства сна, являются частым, но недостаточно эффективно выявляемым клиническим состоянием. Точных эпидемиологических данных нет, но частота развития бессонницы на фоне применения некоторых ЛС может варьировать от 1 до 55 % [69].

По данным Sebastiaan Overeem и соавт. [70], большое количество ЛС, в том числе диклофенак, ацеклофенак, эторикоксиб и др., ассоциированы с риском развития различных нарушений сна (табл. 2).

В статье «Лекарственно-индуцированная инсомния у пациентов пожилого и старческого возраста» О.Д. Остроумовой и соавт. [69] уточняется, что в основе НПВС-индуцированных нарушений сна лежит не сама блокада ЦОГ в ЦНС, но ингибирование синтеза простагландинов (особенно простагландина D2), снижение секреции мелатонина и изменение температуры тела [69].

Нейропротективные эффекты некоторых НПВС

В предыдущих абзацах данной статьи обсуждались потенциальные негативные последствия применения НПВС со стороны ЦНС, однако экспериментальные данные свидетельствуют о том, что некоторые представители НПВС обладают нейропротективными эффектами, например мелоксикам.

Так, в работе P. Goverdhan и соавт. [71] на модели животных (мыши) изучалось влияние мелоксикама, селегилина и одновременного приема этих препаратов на вызванные скополамином нарушения обучения и памяти у мышей.

Для оценки параметров обучения и памяти были проведены тест с прямоугольным лабиринтом, тест в водном лабиринте Морриса, двигательная активность и тест на восхождение на шест.

Также оценивались различные биохимические параметры (ацетилхолинэстераза, 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил, анализ веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, активность каталазы и др.).

Было показано, что мелоксикам, селегилин и совместное введение этих препаратов было ассоциировано с улучшением когнитивных функций, антиамнестическими эффектами и статистически значимо ($p < 0,001$) улучшало память за счет ингибирования перекисного окисления липидов, увеличения эндогенных антиоксидантных ферментов и снижения активности ацетилхолинэстеразы в головном мозге [71].

В исследовании H. Li и соавт. [72] было показано, что мелоксикам значительно улучшал функцию нейронов и когнитивные функции, а также способствовал значительному снижению уровней воспалительных цитокинов у крыс с сахарным диабетом за счет механизмов, опосредованных COX2-PGE 2-EPs-cAMP/PKA [72].

В третьем исследовании [73] изучался терапевтический потенциал нанокапсул, нагруженных мелоксикамом (M-NC), в лечении нарушений памяти, вызванных β -амилоидом (β) на мышах, а также оценивалась активность Na^+ , K^+ -АТФазы в гиппокампе. Было выявлено, что введение M-NC способствовало улучшению поведенческих и биохимических показателей, а также улучшению памяти, по всей видимости, за счет механизмов, задействующих Na^+ , K^+ -АТФазу.

Так, в тесте избегания удара электрическим током после обучения введение β приводило к уменьшению латентного

периода до перемещения экспериментальных животных на поверхность, где им наносился удар электрическим током. Введение М-НС статистически значимо увеличивало латентное время до перемещения мышей, что было подтверждено результатами двустороннего дисперсионного анализа ($F_{1,20} = 24,37; p < 0,0001$).

Введение животным аβ снижало активность Na^+ , K^+ -АТФазы в гиппокампе мышей на 36 %, а прием М-НС также статистически достоверно способствовало восстановлению активности Na^+ , K^+ -АТФазы в гиппокампе ($F_{1,16} = 13,18; p < 0,01$) [73].

В четвертой работе [74] нейропротективное действие мелоксикама изучалось на модели диффузного повреждения головного мозга у крыс линии Sprague – Dawley. Было показано, что введение мелоксикама улучшает неврологический статус у крыс с травматическим повреждением мозга, уменьшение отека головного мозга, уменьшением экстравазации и сохранению целостности ГЭБ.

Прием мелоксикама также значительно снизил повышенные за счет травмы уровни малонового диальдегида (50 нмоль/г в группе крыс с травмой против 35 нмоль/г в группе крыс с травмой, которым вводили мелоксикам; $p < 0,001$), миелопероксидазы (~7,0 U/г в группе крыс с травмой против ~5,9 U/г в группе крыс с травмой, которым вводили мелоксикам, $p < 0,050$) и восстанавливал содержание глутатиона (1,0 мкмоль/г в группе крыс с травмой против ~1,4 мкмоль/г в группе крыс с травмой, которым вводили мелоксикам; $p < 0,001$) в головном мозге, что свидетельствует о его антиоксидантном действии и защите нейронов от повреждения вследствие оксидативного стресса [74].

Заключение

Прием многих НПВС ассоциирован с риском развития НР (в том числе серьезных и потенциально жизнеугрожающих) со стороны ЦНС и психики. Специалистам практического здравоохранения рекомендуется соблюдать бдительность и регулярно мониторировать состояние пациентов на предмет потенциальных осложнений, вызванных приемом НПВС.

Среди всех НПВС выделяется мелоксикам (Мовалис®, «Берингер Ингельхайм Интернешнл»), который способен оказывать нейропротекторный эффект, сохраняя проницаемость ГЭБ, улучшать когнитивные функции и защищать нейроны головного мозга.

Список литературы / References

1. Е. А. Ушколова, С. К. Зырянов, А. П. Переверзев. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств: Учеб. пособие. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. 368 с.: ил. + 12 с. цв. вкл.
E. A. Ushkalova, S. K. Zyryanov, A. P. Pereverzev. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Textbook. Moscow: LLC «Medical Information Agency», 2018. 368 p.: ill. + 12 p. color incl.
2. Алексеева Л. И., Таскина Е. А., Кашеварова Н. Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019; 13 (2): 9–21.
Alekseeva L. I., Taskina E. A., Kashevarova N. G. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors and progression, clinical picture, diagnosis, treatment. Modern Rheumatology. 2019; 13 (2): 9–21.
3. Официальный сайт Европейского общества по изучению клинических и экономических аспектов остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (European Society for Clinical and Economic

Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO). Available at: <https://www.esceo.org> (дата обращения 25.11.2021).
European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Available at: <https://www.esceo.org> (date of access 25.11.2021).

4. Официальный сайт Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (European League Against Rheumatism, EULAR) Available at: <https://www.eular.org> (дата обращения 25.11.2021).
European League Against Rheumatism (EULAR) Available at: <https://www.eular.org> (date of access 25.11.2021).
5. Проект клинических рекомендаций «Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины» Available at: https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/BS_POIB_2020.pdf (дата обращения 25.11.2021).
Draft clinical guidelines «Diagnosis and treatment of musculoskeletal (nonspecific) pain in the lower back» Available at: https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/BS_POIB_2020.pdf (date of access 25.11.2021).
6. Клинические рекомендации «Податра» (утв. Минздравом России) Available at: <https://www.consultant.ru> (дата обращения 25.11.2021).
Clinical guidelines «Gout» (approved by the Ministry of Health of Russia) Available at: <https://www.consultant.ru> (date of treatment 11/25/2021).
7. А. П. Переверзев, О. Д. Остроумова. Лекарственно-индуцированные поражения желудочно-кишечного тракта. Часть 1. Типы и патофизиологические механизмы поражения. Терапия. 2020; 6: 171–183. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.6.171-183>
A. P. Pereverzev, O. D. Ostroumova. Drug-induced lesions of the gastrointestinal tract. Part 1. Types and pathophysiological mechanisms of damage. Therapy. 2020; 6: 171–183. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.6.171-183>
8. Trelle S., Reichenbach S., Wandel S., Hildebrand P., Tschannen B., Villiger P. M., Egger M., Jüni P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. BMJ. 2011, Jan 11; 342: c7086. DOI: [10.1136/bmj.c7086](https://doi.org/10.1136/bmj.c7086).
9. Thöne K., Kollhorst B., Schink T. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use and the Risk of Acute Myocardial Infarction in the General German Population: A Nested Case-Control Study. Drugs Real World Outcomes. 2017 Sep; 4 (3): 127–137. DOI: [10.1007/s40801-017-0113-x](https://doi.org/10.1007/s40801-017-0113-x).
10. Mahajan N. S., Mahajan R., Mittal R. NSAID induced hypomania in stable bipolar disorder. Indian J Psychiatry. 2012; 54 (3): 293. DOI: [10.4103/0019-5545.102452](https://doi.org/10.4103/0019-5545.102452).
11. Herpfer I., Lieb K. Substance P receptor antagonists in psychiatry: Rationale for development and therapeutic potential. CNS Drugs 2005; 19: 275–93.
12. Ifiikhar K., Siddiq A., Baig S. G., Zehra S. Substance P: A neuropeptide involved in the psychopathology of anxiety disorders. Neuropeptides. 2020 Feb; 79: 101993. DOI: [10.1016/j.npep.2019.101993](https://doi.org/10.1016/j.npep.2019.101993).
13. Vellani V., Franchi S., Prandini M., Moretti S., Castelli M., Giacomoni C., Sacerdote P. Effects of NSAIDs and paracetamol (acetaminophen) on protein kinase C epsilon translocation and on substance P synthesis and release in cultured sensory neurons. J Pain Res. 2013; 6: 111–20. DOI: [10.2147/JPR.S36916](https://doi.org/10.2147/JPR.S36916).
14. Jin-Li Guo, Yi-Ting Yue, Hong Cheng, Yong-Bo Huang, Wen-Bin Li, Xian-Yan Yan, Chao-Na Gao, Xiu-Juan Guo. The effects of three kinds of non-steroidal anti-inflammatory drugs on postoperative pain and on the serum levels of tumour necrosis factor-α and substance P in paediatric patients following orthopaedic hip surgery. Archives of Medical Science. 2020. DOI: [10.5114/aoms.2020.96992](https://doi.org/10.5114/aoms.2020.96992).
15. Young L. T., Bezchlibnyk Y. B., Chen B., Wang J. F., MacQueen G. M., Amygdala cyclic adenosine monophosphate response element binding protein phosphorylation in patients with mood disorders: Effects of diagnosis, suicide, and drug treatment. Biol Psychiatry. 2004; 55: 570–7.
16. Amao V., Riolo M., Fierro B., Arido P. Seizure following the Use of the COX-2 Inhibitor Etoricoxib. Hindawi. Case Reports in Neurological Medicine. Volume 2017, Article ID 1410759, 3 pages. <https://doi.org/10.1155/2017/1410759>
17. Sánchez-Hernández M. C., Delgado J., Navarro A. M., Orta J. C., Hernández M., Conde J. Seizures induced by NSAID. Allergy. 1999 Jan; 54 (1): 90–1. DOI: [10.1034/j.1398-9995.1999.00931.x](https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.1999.00931.x).
18. Reynolds J. E. Mefenamic acid. In: Martindale: the extra pharmacopoeia. London: Pharmaceutical Press, 1982: 262–263.
19. Hoppman A., Peden J. G., Ober S. K. Central nervous system side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Arch Intern Med 1991; 151: 1309–1313.
20. Sanchez-Valiente S. Encefalopatía mioclonica originada por el tratamiento con Diclofenac. Rev Neurol 1995; PQ: 1226–1227.
21. Reid E., Winnicka L., Chawla S., Thomas S. V. NSAID-Induced Seizures After an Intentional Overdose. Am J Respir Crit Care Med 2019; 199: A4836
22. Sylvia L. M., Forlenza S. W., Brocavich J. M. Aseptic meningitis associated with naproxen [letter]. Drug Intell Clin Pharm 1988; 22: 399–401.
23. Weksler B. B., Lehany A. M. Naproxen-induced recurrent aseptic meningitis. Drug Intell Clin Pharm 1991; 25: 1183–4.
24. Peck M. G., Joyner P. U. Ibuprofen-associated aseptic meningitis. Clin Pharm. 1982 Nov-Dec; 1 (6): 561–5.
25. Bernstein R. F. Ibuprofen-related meningitis in mixed connective tissue disease. Ann Intern Med. 1980 Feb; 92 (2 Pt 1): 206–7. DOI: [10.7326/0003-4819-92-2-206](https://doi.org/10.7326/0003-4819-92-2-206).
26. Giansiracusa D. F., Blumberg S., Kantrowitz F. G. Aseptic meningitis associated with ibuprofen. Arch Intern Med. 1980 Nov; 140 (11): 1553.
27. Finch W. R., Strotman M. P. Acute adverse reactions to ibuprofen in systemic lupus erythematosus. JAMA. 1979 Jun 15; 241 (24): 2616–8.
28. Samuelson C. O. Jr, Williams H. J. Ibuprofen-associated aseptic meningitis in systemic lupus erythematosus. West J Med. 1979 Jul; 131 (1): 57–9.
29. Wasner C. K. Ibuprofen, meningitis, and systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 1978 Summer; 5 (2): 162–4.
30. Widener H. L., Littman B. H. Ibuprofen-induced meningitis in systemic lupus erythematosus. JAMA. 1978 Mar 13; 239 (11): 1062–4.



МОВАЛИС®

МЕЛОКСИКАМ

Двойной удар по воспалению и боли

Благодаря фокусному воздействию на ключевые этапы воспалительного каскада:^{1,2}



Продemonстрировано
преимущество
подавление
Циклооксигеназы-2



Продemonстрировано
окончательное
подавление синтеза
основного медиатора
воспаления
Простагладина E₂



25 лет
МОВАЛИС®
УСПЕХА В РОССИИ



000 «Берингер Ингельхайм»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
телефон +7 (495) 544-50-44
www.boehringer-ingelheim.com

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л. Терапевтический архив.
2016;12:159-168.
2. Xu S, Rouzer CA, Marnett L.J. IUBMB Life. 2014
Dec;66(12):803-811.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Мовалис® (MOVALIS®).

МНН: мелоксикам. **Лекарственная форма:** таблетки 7,5 мг или 15,0 мг (П N012978/01); раствор для внутримышечного введения 15 мг (П N014482/01).
Фармакотерапевтическая группа: нестероидный противовоспалительный препарат — НПВП. **Код АТХ:** M01AC06. **Показания.** *Таблетки:* симптоматическое лечение: остеоартрит (артроз; дегенеративные заболевания суставов), в том числе с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит; ювенильный ревматоидный артрит (у пациентов с массой тела ≥ 60 кг); другие воспалительные и дегенеративные заболевания костно-мышечной системы, такие как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит) и другие, сопровождающиеся болью. *Раствор:* стартовая терапия и краткосрочное симптоматическое лечение при: остеоартрите (артроз; дегенеративные заболевания суставов); ревматоидном артрите; анкилозирующем спондилите; других воспалительных и дегенеративных заболеваниях костно-мышечной системы, таких как артропатии, дорсопатии (например, ишиас, боль внизу спины, плечевой периартрит), сопровождающихся болью. **Способ применения и дозы:** максимальная рекомендуемая суточная доза — 15 мг, при ювенильном ревматоидном артрите — 7,5 мг в сутки. **Противопоказания (перечень всех противопоказаний представлен в инструкции по медицинскому применению):** гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам препарата; полное или неполное сочетание бронхальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, ангионевротического отека или крапивницы, вызванных непереносимостью ацетилсалициловой кислоты или других НПВП из-за существующей вероятности перекрестной чувствительности (в том числе в анамнезе); эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или недавно перенесенные; воспалительные заболевания кишечника — болезнь Крона или язвенный колит в стадии обострения; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (если не проводится гемодиализ, клиренс креатинина менее 30 мл/мин, а также при подтвержденной гиперкалиемии), активное желудочно-кишечное кровотечение, недавно перенесенные цереброваскулярные кровотечения или установленный диагноз заболеваний свертывающей системы крови; выраженная неконтролируемая сердечная недостаточность; беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (для раствора для в/м введения). **Побочные эффекты:** анемия; другие реакции гиперчувствительности немедленного типа; головная боль; головокружение; сонливость; изменение настроения; вертиго; боль в животе; диспепсия; диарея; тошнота; рвота; скрытое или явное желудочно-кишечное кровотечение; гастрит; стоматит; запор; вздутие живота; отрыжка; транзиторные изменения показателей функции печени (например, повышение активности трансаминаз или концентрации билирубина); ангионевротический отек; зуд; кожная сыпь; повышение артериального давления, чувство «прилива» крови к лицу; изменение показателей функции почек (повышение уровня креатинина и/или мочевины в сыворотке крови). **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Условия хранения:** в защищенном от света месте, при температуре не выше 30 °С (раствор для в/м введения), при температуре не выше 25 °С (таблетки). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

PC-RU-101407 от 01.12.2020

31. Bouland D.L., Specht N.L., Hegstad D.R. Ibuprofen and aseptic meningitis. *Ann Intern Med.* 1986 May; 104 (5): 731. DOI: 10.7326/0003-4819-104-5-731_1.
32. Perera D.R., Seiffert A.K., Greeley H.M. Ibuprofen and meningoencephalitis. *Ann Intern Med.* 1984 Apr; 100 (4): 619. DOI: 10.7326/0003-4819-100-4-619_2.
33. Lawson J.M., Grady M.J. Ibuprofen-induced aseptic meningitis in a previously healthy patient. *West J Med.* 1985 Sep; 143 (3): 386-7.
34. Katona B.G., Wigley F.M., Walters J.K., Caspi M. Aseptic meningitis from over-the-counter ibuprofen. *Lancet.* 1988 Jan 2-9; 1 (8575-6): 59. DOI: 10.1016/S0140-6736(88)91040-9.
35. Jensen S., Glud T.K., Bacher T., Ersgaard H. Ibuprofen-induced meningitis in a male with systemic lupus erythematosus. *Acta Med Scand.* 1987; 221 (5): 509-11. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1987.tb01289.x.
36. Ruppert G.B., Barth W.F. Tolmetin-induced aseptic meningitis. *JAMA.* 1981 Jan 2; 245 (1): 67-8.
37. Ballas Z.K., Donta S.T. Sulindac-induced aseptic meningitis. *Arch Intern Med.* 1982 Jan; 142 (1): 165-6.
38. von Reyn C.F. Recurrent aseptic meningitis due to sulindac. *Ann Intern Med.* 1983 Sep; 99 (3): 343-4. DOI: 10.7326/0003-4819-99-3-343.
39. Yasuda Y., Akiguchi I., Kameyama M. Sulindac-induced aseptic meningitis in mixed connective tissue disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 1989; 91 (3): 257-60. DOI: 10.1016/0303-8467(89)90121-2.
40. Greenberg G.N. Recurrent sulindac-induced aseptic meningitis in a patient tolerant to other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *South Med J* 1988; 81: 1463-4.
41. Hoppmann R.A., Peden J.G., Ober S.K. Central nervous system side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1309-13.
42. Marinac J.S. Drug- and chemical-induced aseptic meningitis: a review of the literature. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 813-22.
43. Batfouni M. Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais [Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cardiovascular, cerebrovascular and renal effects]. *Arq Bras Cardiol.* 2010 Apr; 94 (4): 556-63. Portuguese. DOI: 10.1590/S0066-782X2010000400019.
44. Yelehe-Okouma M., Czml-Garon J., Pape E., Petitpain N., Gillet P. Drug-induced aseptic meningitis: a mini-review. *Fundam Clin Pharmacol.* 2018 Jun; 32 (3): 252-260. DOI: 10.1111/fcp.12349.
45. Goodwin J.S., Regan M. Cognitive dysfunction associated with naproxen and ibuprofen in the elderly. *Arthritis Rheum.* 1982 Aug; 25 (8): 1013-5. DOI: 10.1002/art.1780250817.
46. Browning C.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and severe psychiatric side effects. *Int J Psychiatry Med* 1996; 26 (1): 25-34.
47. Jiang H.K., Chang D.M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs with adverse psychiatric reactions: five case reports. *Clin Rheumatol* 1999; 18 (4): 339-45.
48. Onder G., Pellicciotti F., Gambassi G., Bernabei R. NSAID-related psychiatric adverse events: who is at risk? *Drugs.* 2004; 64 (23): 2619-27. DOI: 10.2165/00003495-200464230-00001.
49. Wysebeck A.J., Klein Z., Mane R. Assessment of cognitive function in elderly patients treated with naproxen: a prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1988; 6 (4): 399-400.
50. Kiesel E.K., Hopf Y.M., Drey M. An anticholinergic burden score for German prescribers: score development. *BMC Geriatr.* 2018 Oct 11; 18 (1): 239. DOI: 10.1186/s12877-018-0929-6.
51. G.M. Rosa et al. 2013 Informa UK, Ltd. ISSN 1474-0338, e-ISSN 1744-764X.
52. Cook S., Togni M., Schaub M., Wessner P., Hess O.M. High heart rate: a cardiovascular risk factor? *Eur Heart J.* 2006 Oct; 27 (20): 2387-93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl259.
53. Majercak I. The use of heart rate variability in cardiology. *Bratisl Lek Listy* 2002; 103: 368-77.
54. Полипрагматизм в клинической практике: проблема и решения. Учебное пособие. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: ЦОП «Профессия». 2018. 272 с., ил. Polypharmacy in Clinical Practice: Problem and Solutions. Tutorial. 2nd ed., Rev. and add. SPb.: TsOP «Professiya». 2018. 272 p., Ill.
55. Клинические рекомендации. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru> (дата обращения 25.11.2021).
56. Clinical guidelines. Cognitive disorders in elderly and senile people. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru> (date of treatment 11/25/2021).
57. Методические руководства «Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста» Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru> (дата обращения 25.11.2021).
- Methodological guidelines «Pharmacotherapy in elderly and senile persons» Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru> (date of treatment 11/25/2021).
58. Camahan R.M., Lund B.C., Perry P.J., Pollock B.G., Culp K.R. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol.* 2006; 46: 1481-6.
59. Han L., McCusker J., Cole M., Abrahamowicz M., Primeau F., Elie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med* 2001; 161 (8): 1099-105.
60. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 25.11.2021).
61. State Register of Medicines of the Ministry of Health of Russia. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru> (date of treatment 11/25/2021).
62. Alagiakrishnan K., Wiens C.A. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgrad Med J.* 2004; 80 (945): 388-393. DOI: 10.1136/pgmj.2003.017236.
63. Gupta D., Javali M., Pradeep R., Mehta A., Acharya P.T., Srinivasa R. Acute confusional state induced by diclofenac: Report and review of literature. *Neural India [serial online]* 2019 [cited 2021 Nov 8]; 67: 858-61. Available from: <https://www.neurologyindia.com/text.asp?2019/67/3/858/263243>
64. Okumura A., Fukumoto Y., Hayakawa F., Nakano T., Higuchi K., Kamiya H., et al. Antipyretics and delirious behavior during febrile illness. *Pediatr Int* 2006; 48: 40-3.
65. Jain R., Agarwal A., Navjeet K. Delirium in immediate postoperative period in a patient operated for laparoscopic cholecystectomy: A case report. *J Anesth Crit Care Open Access* 2017; 8: 00314.
66. Faaij R.A., Ziere G., Zietse R., Van der Cammen T.J. Delirium due to a drug-drug interaction of lithium and an NSAID. *J Nutr Health Aging* 2009; 13: 275-6.
67. eHealthMe. Diclofenac sodium and Delirium – from FDA reports. Available from: <https://www.ehealthme.com/ds/diclofenac-sodium/delirium/>
68. Электронный ресурс для специалистов практического здравоохранения Drugbank. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06736>. (дата обращения 25.11.2021).
- An electronic resource for practical health care professionals Drugbank. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06736>. (date of treatment 11/25/2021).
69. Электронный ресурс для специалистов практического здравоохранения Drug-safety-update. Available at: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/aceclofenac-preservex-updated-cardiovascular-advice-in-line-with-diclofenac-and-cox-2-inhibitors> (дата обращения 25.11.2021).
- Electronic resource for practical healthcare professionals Drug-safety-update. Available at: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/aceclofenac-preservex-updated-cardiovascular-advice-in-line-with-diclofenac-and-cox-2-inhibitors> (accessed 11/25/2021).
70. Клинический протокол «Ведение пациентов пожилого и старческого возраста с высоким риском развития делирия при оказании медицинской помощи в стационарных условиях». Available at: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2019-9/116006-vedenie_pacientov_s_riskom_delirya.pdf (дата обращения 25.11.2021).
- Clinical protocol «Management of elderly and senile patients with a high risk of developing delirium in the provision of medical care in inpatient conditions.» Available at: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2019-9/116006-vedenie_pacientov_s_riskom_delirya.pdf (date accessed 11/25/2021).
71. Остроумова О.Д., Исаев Р.И., Переверзев А.П. Лекарственно-индуцированная инсомния у пациентов пожилого и старческого возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119 (8): 142-152.
- Ostroumova O.D., Isaev R.I., Pereverzev A.P. Drug-induced insomnia in elderly and senile patients. *Journal of Neurology and Psychiatry.* S.S. Korsakov. 2019; 119 (8): 142-152.
72. Overeem S., Reading P. Sleep Disorders in Neurology: A Practical Approach. 2018. 360 p. DOI: 10.1002/9781118777251.
73. Goverdhan P., Sravanthi A., Mamatha T. Neuroprotective effects of meloxicam and selegiline in scopolamine-induced cognitive impairment and oxidative stress. *Int J Alzheimers Dis.* 2012; 2012: 974013. DOI: 10.1155/2012/974013.
74. Li H., Luo Y., Xu Y., Yang L., Hu C., Chen Q., Yang Y., Ma J., Zhang J., Xia H., Li Y., Yang J. Meloxicam Improves Cognitive Impairment of Diabetic Rats through COX2-PGE2-EPs-cAMP/pPKA Pathway. *Mol Pharm.* 2018 Sep 4; 15 (9): 4121-4131. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00532.
75. Janiski F.R., Alves C.B., Ferreira C.F. et al. Meloxicam-loaded nanocapsules as an alternative to improve memory decline in an Alzheimer's disease model in mice: involvement of Na⁺, K⁺-ATPase. *Metab Brain Dis* 31, 793-802 (2016). <https://doi.org/10.1007/s10111-016-9812-3>
76. Hakan T., Toklu H.Z., Biber N., Ozeven H., Solakoglu S., Demirturk P., Aker F.V. Effect of COX-2 inhibitor meloxicam against traumatic brain injury-induced biochemical, histopathological changes and blood-brain barrier permeability. *Neural Res.* 2010 Jul; 32 (6): 629-35. DOI: 10.1179/016164109X1246612122731.

Статья поступила / Received 08.12.21
Получена после рецензирования / Revised 12.12.21
Принята к публикации / Accepted 12.12.21

Сведения об авторе

Переверзев Антон Павлович, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Для переписки: E-mail: terapia_polimorbid@rmapo.ru

Для цитирования: Переверзев А.П. Центральные нежелательные реакции НПВС. Медицинский алфавит. 2021; (36): 18-24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-36-18-24>

About author

Pereverzev Anton P., PhD Med, associate professor at Dept of Therapy and Polymorbid Pathology.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

For correspondence: E-mail: terapia_polimorbid@rmapo.ru

For citation: Pereverzev A.P. Central adverse drug reactions of NSAIDs. *Medical alpha-bef.* 2021; (36):18-24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-36-18-24>

