

# Кетопрофен лизиновая соль. Новый подход к управлению болью

**Ан. Б. Данилов**, д-р мед наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва  
**И. М. Шугурова**, канд. биол. наук, ИМГ РАН, г. Москва

*Кетопрофен в форме лизиновой соли включен в Клинические рекомендации по рациональному использованию нестероидных противовоспалительных препаратов» [1].*

Боль — клинический симптом многих острых патологических состояний, травм и хронических заболеваний, снижающий качество жизни и негативно влияющий на трудоспособность и социальную активность пациентов. Лечение боли относится к числу первоочередных задач медицинской помощи. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — универсальный инструмент, используемый в клинической практике для купирования острого и хронического болевого синдрома. В 2015 г. группой ведущих российских экспертов были разработаны Рекомендации по рациональному использованию НПВП, включающие алгоритм индивидуального назначения этих препаратов с учетом наличия факторов риска со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС). В 2017 г. Рекомендации были обновлены и дополнены с учетом новых данных, которые расширили представления об эффективности и безопасности различных представителей этой группы лекарственных средств [1].

Современная концепция эффективного и безопасного использования НПВП направлена на снижение риска лекарственных осложнений на фоне терапии основного заболевания. В рамках этой концепции инновационная молекула кетопрофен лизиновая соль (ОКИ) заслуживает особого внимания. По данным клинических и популяционных исследований, кетопрофен в соединении с аминокислотой лизин характеризуется оптимальным соотношением анальгетической и противовоспалительной эффективности, высокой скоростью обезболивания, а также благоприятным профилем безопасности с функцией гастропротекции, что выгодно отличает его от обычного кетопрофена и других представителей группы НПВП [7, 8, 19, 20].

*Показания для назначения НПВП в качестве средства для контроля боли [1]:*

- Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани: остеоартрит, неспецифическая боль в спине, ревматоидный артрит, спондилоартриты, подагра и другие метаболические артропатии, локальное воспаление мягких тканей ревматического характера (тендинит, тендовагинит, бурсит) и др.
- Травмы и иные состояния, сопровождающиеся болью, вызванной повреждением или острым воспалением, в частности, при стоматологических заболеваниях

- Послеоперационная боль
- Почечная и билиарная колика
- Головная боль напряжения и мигрень
- Онкологические заболевания (как компонент паллиативной обезболивающей терапии)

- Гинекологические заболевания, дисменорея

Эффективность различных НПВП при использовании в средних и высоких терапевтических дозах не отличается. Это подтверждают данные многочисленных рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивалось анальгетическое и противовоспалительное действие неселективных и селективных НПВП при травмах, операциях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата [2–4]. И поэтому анализ преимуществ каждого представителя класса НПВП позволяет сделать правильный выбор в назначении индивидуальной схемы фармакотерапии для пациента, нуждающегося в обезболивании.

**Механизм действия кетопрофена.**

**Преимущества лизиновой соли кетопрофена**

Основным механизмом анальгетического и противовоспалительного действия кетопрофена является

## Кетопрофен блокирует все пути воспаления



Рисунок 1. Механизм противовоспалительного и обезболивающего действия кетопрофена [5, 6].

ЦОГ-1 — циклооксигеназа-1; ЦОГ-2 — циклооксигеназа-2; ЛОГ — липоксигеназа.

ся неселективное ингибирование циклооксигеназы (ЦОГ), уменьшающее образование простагландина E2 (ПГЕ2) (рис. 1). Также ингибирующее влияние кетопрофена направлено на липоксигеназный метаболический путь каскада арахидоновой кислоты [5], что приводит к снижению синтеза лейкотриенов. Кетопрофен обладает антибрадикининовой активностью (брадикинин — один из вазоактивных агентов, понижающий порог болевой чувствительности, который также рассматривается как одно из звеньев патогенеза головной боли при мигрени). Под влиянием кетопрофена наблюдается стабилизация мембран лизосом, препятствующая выходу лизосомальных гидролаз, повреждающих ткани; тормозится активность нейтрофилов [5]. Важным является тот факт, что кетопрофен блокирует ПГЕ2 не только на периферии, но и в ЦНС, обеспечивая центральный и периферический механизм обезболивания [6]. Жаропонижающее действие препарата обусловлено угнетением ПГЕ2 в тепловом центре гипоталамуса.

В результате соединения обычного кислотного кетопрофена с аминокислотой лизин образуется кетопрофен лизиновая соль (КЛС) — инновационная молекула с улучшенными свойствами. В сравнении с обычным кетопрофеном, КЛС обладает гораздо более выраженной липофильностью и гидрофильностью, поэтому в 4 раза быстрее всасывается и достигает  $C_{max}$ . В частности, после перорального приема КЛС наблюдалось более быстрое и полное всасывание молекулы с высокой пиковой концентрацией в плазме, достигаемой через 15 мин, по сравнению

с 60 мин после введения кетопрофена [22]. Кроме того, улучшенная растворимость, а также биодоступность КЛС имеет особое преимущество в снижении токсичности молекулы для ЖКТ. Присоединение лизина дает молекуле большую липофильность и гидрофильность, а значит и более быстрое и полное всасывание в ткани и проникновение в очаг воспаления. Если суммировать вышеизложенные тезисы, то присоединение лизина к молекуле кетопрофена дает молекуле следующие эффекты:

- Лучшую всасываемость в ЖКТ, а значит более быстрое действие;
- Гастропротективный эффект;
- Улучшенное проникновение в очаг воспаления.

КЛС быстро проникает через гематоэнцефалический барьер и определяется в спинномозговой жидкости через 15 минут, что благоприятно сказывается на скорости анальгезии, демонстрируя сочетание центрального и периферического механизмов обезболивающего действия [23]. Кроме того, существенно повышается профиль безопасности препарата.

### Оптимальный баланс анальгетической и противовоспалительной эффективности кетопрофена с точки зрения доказательной медицины

В 2019 г. были опубликованы результаты Международного консенсуса ведущих экспертов по лечению боли из Италии, США, Швейцарии, Испании, Франции и Германии — «На пути к эффективному и безопасному лечению воспалительной боли» (Towards

## Кетопрофен обладает наилучшим соотношением противовоспалительной и анальгетической активности

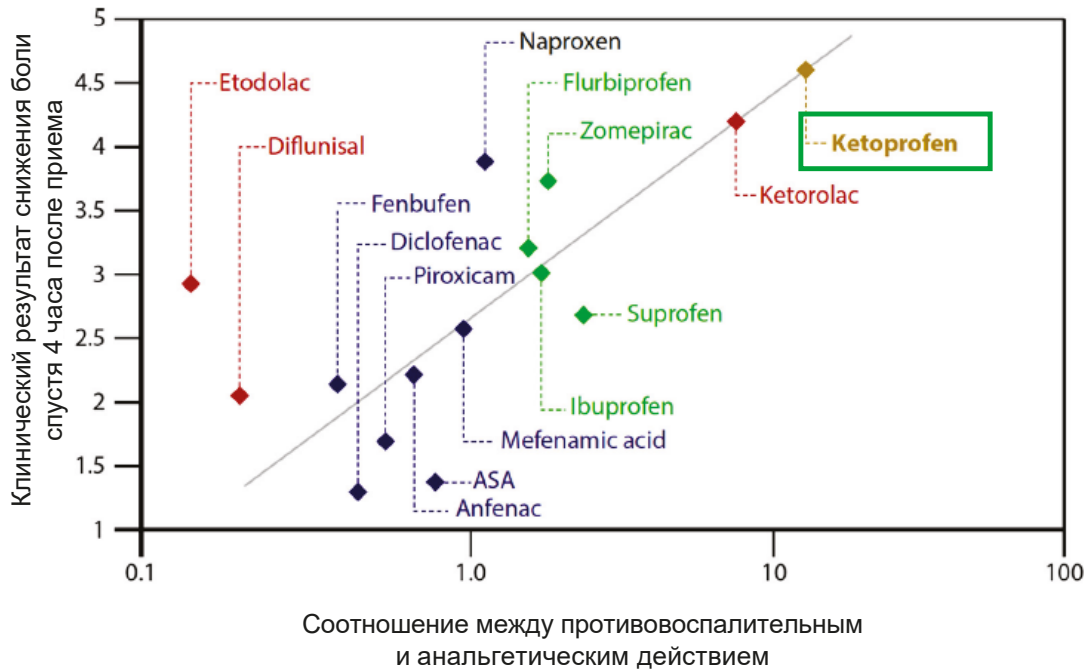


Рисунок 2. Кетопрофен обладает наилучшим соотношением противовоспалительной и анальгетической активности [8].

an Effective and Safe Treatment of Inflammatory Pain: A Delphi-Guided Expert Consensus) [7]. Международная группа экспертов провела независимый качественный систематический поиск литературы с использованием MEDLINE, EMBASE и Кокрейновского центрального регистра контролируемых исследований, получив достоверные доказательства следующего клинического факта — не все НПВП имеют одинаковый профиль эффективности и безопасности. Еще в 1991 г. McCormack K. и Brune K. Сравни-

вали клиническую анальгетическую эффективность и противовоспалительную активность различных НПВП [8]. В этом исследовании были получены следующие результаты — кетопрофен обладает наилучшим соотношением противовоспалительной и анальгетической активности по сравнению с другими НПВП (рис. 2).

Данные, полученные McCormack K. и Brune K. [8], были подтверждены метаанализом, в который включили 13 рандомизированных контролируемых

## Кетопрофен показал самый низкий риск ишемического инсульта в исследовании SOS

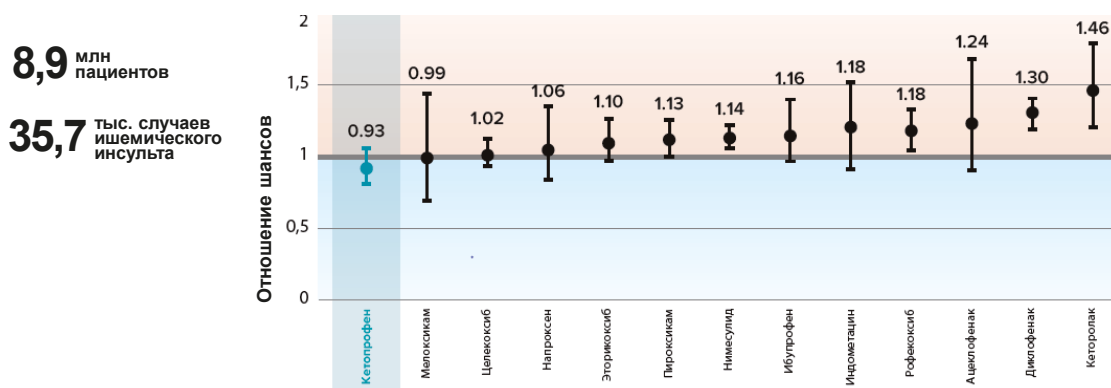


Рисунок 3. Кетопрофен показал самый низкий риск ишемического инсульта в исследовании SOS [19].

## Профиль гастробезопасности кетопрофена лучше даже в сравнении с селективными НПВП

ОБЩЕНАЦИОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ В ФИНЛЯНДИИ (N = 9191)

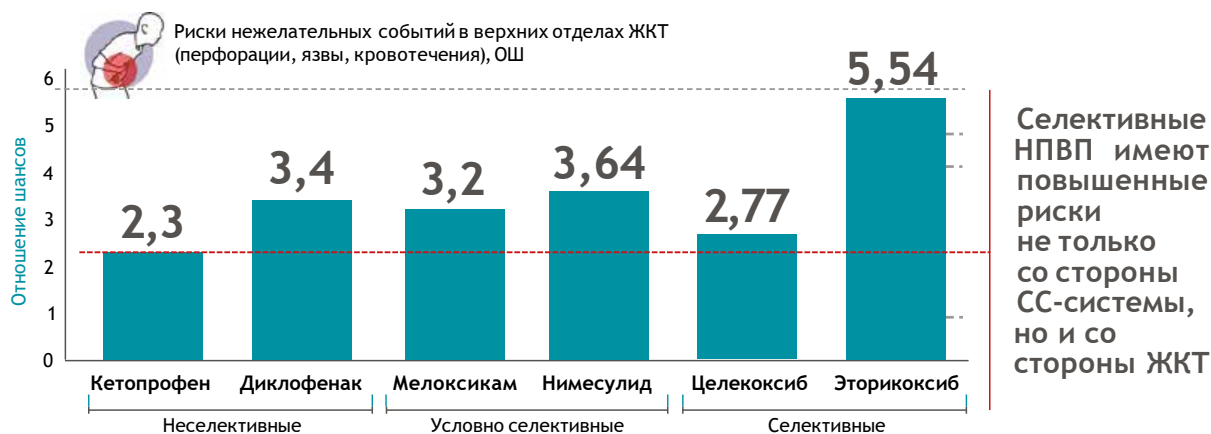


Рисунок 4. Профиль гастробезопасности кетопрофена [20].

исследования [9]. Коллектив авторов метаанализа, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L. и Vagnasco M., привели достоверные доказательства того, что эффективность кетопрофена в облегчении умеренной и сильной боли была значительно выше по сравнению с пациентами, принимавшими ибупрофен и/или диклофенак [9]. Было доказано, что у пациентов с хроническими ревматическими заболеваниями, такими как остеоартрит и ревматоидный артрит, анальгетическая эффективность перорального приема кетопрофена превышает таковую для напроксена и ацетилсалициловой кислоты [9]. В метаанализе Atzeni F. и соавт. 2021 года было также доказано, что кетопрофен оказался более эффективным в лечении ревматоидного артрита, чем ибупрофен [24]. В сравнительном многоцентровом исследовании по оценке эффективности и переносимости кетопрофена и диклофенака натрия у пациентов с острыми ревматическими и травматическими состояниями было продемонстрировано уменьшение болевой симптоматики, при этом полное устранение боли наблюдалось у 25 % пациентов, получавших кетопрофен, и у 10 % пациентов, получавших диклофенак [10]. В многоцентровом двойном слепом исследовании Robbins D. и соавт. с участием 165 пациентов со спортивной травмой было проведено сравнение анальгетической эффективности недели лечения кетопрофеном (50 мг два раза в сутки per os) и ибупрофеном (600 мг два раза в сутки per os). В нем было показано, что ослабление боли на 50 % было достигнуто быстрее и у большей части пациентов, получавших кетопрофен (76 % против 58 %;  $p < 0,05$ ) [11].

Кроме того, в четырех исследованиях [11–14] было также обнаружено, что кетопрофен начинает действовать раньше ибупрофена и диклофенака. В частности, в исследовании Cherubino и соавт. [12] было показано статистически значимое различие начала анальгетического эффекта кетопрофена и диклофенака.

На основании метаанализа 13 рандомизированных исследований был сделан вывод, что кетопрофен эффективнее диклофенака и ибупрофена и врачам следует принимать это во внимание при выборе НПВП [9].

### Профиль безопасности кетопрофена

В 2012 г. были опубликованы результаты масштабного исследования безопасности традиционных НПВП и коксибов с точки зрения наличия факторов риска со стороны ССС и ЖКТ — Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs Final Report Summary, которое финансировалось Европейской комиссией [19]. Было проанализировано 8,9 млн историй болезней пациентов и выявлено 35,7 тыс случаев ишемического инсульта. Кетопрофен продемонстрировал самый низкий риск ишемического инсульта в этом исследовании, которое получило название SOS (рис. 3) [19].

В 2000–2004 гг. Helin-Salmivaara A. и соавт. [20] провели среди жителей Финляндии амбулаторное общенациональное исследование «случай-контроль» на основе данных регистров. Случаи с патологическими явлениями в верхних отделах ЖКТ ( $n = 9191$ ) были взяты из Регистра выписок из больницы и индивидуально сопоставлены с контрольной группой

пой ( $n = 41780$ ) из Регистра населения. Целью этой работы было изучение риска неблагоприятных событий со стороны ЖКТ на фоне применения различных НПВП. Полученные результаты продемонстрировали превосходящую безопасность неселективных НПВП над селективными в плане безопасности ЖКТ. А профиль гастробезопасности кетопрофена оказался лучшим среди всех представителей НПВП с различной степенью селективности к обеим изоформам ЦОГ (рис. 4) [20].

При применении кетопрофена в форме лизиновой соли профиль безопасности препарата имеет тенденцию к улучшению по сравнению с обычным кетопрофеном и даже демонстрирует гастропротективные свойства, подтвержденные в специальном исследовании на экспериментальной модели гастрита (клетки желудка, обработанные этанолом), проведенном Cimini A. и соавт. в 2014 г. [21]. В исследовании тех же авторов 2017 года эти данные были дополнены: присутствие лизина в КЛС определяло значительное увеличение жизнеспособности клеток, противодействующее эффектам этанола, в то время как ибупрофен ухудшал эффекты этанола, еще больше повреждая слизистую. Полученные данные свидетельствуют о гастропротективном действии L-лизина на целостность слизистой оболочки желудка. Такие свойства препарата предпочтительны при длительной противовоспалительной терапии у пациентов с хроническими заболеваниями суставов и позвоночника.

#### Преимущества лизиновой соли кетопрофена в инновационной лекарственной форме

В России КЛС представлен в различных лекарственных формах и известен под торговой маркой ОКИ АКТ производства итальянской фармкомпании Dompe — разработчика молекулы КЛС.

В конце 2021 г. в арсенале российских врачей появилась инновационная лекарственная форма лизиновой соли кетопрофена ОКИ АКТ — гранулы для приема без воды. Это единственный в России НПВП в таком формате [15]. 26 августа 2022 г. Минздравом РФ утверждена обновленная инструкция ОКИ АКТ с расширенным списком показаний к применению: скелетно-мышечная боль, альгодисменорея, зубная боль, в новую редакцию добавлены головная боль и невралгии различного генеза [16]. Новые показания значительно расширяют сферу назначения препарата, так как согласно данным ВОЗ, головную боль, которая нуждается в фармакотерапевтическом купировании, в течение года испытывают до 75 % взрослых [17]. ОКИ АКТ входит в российские и международные рекомендации; доза 25 мг является оптимальной для лечения головной боли напряжения [25, 26].

Благодаря инновационной формуле микрогранулы ОКИ АКТ растворяются во рту слюной и всасываются, достигая терапевтической концентрации в плазме крови через 5 минут, обеспечивая практически молниеносный обезболивающий эффект [18]. Именно по скорости обезболивания пациент оценивает эффективность препарата. Преимуществом новой формы лекарственного средства является мятно-цитрусовый вкус, что способствует формированию у пациентов принципиально нового подхода к управлению болью.

Новая форма препарата — гранулы, растворяющиеся во рту (ОКИ АКТ), открывает дополнительные возможности для терапии различных болевых синдромов. Это КЛС в дозировке 40 мг (соответствует 25 мг обычного кетопрофена). По данным Rapera A. E. и соавт., кетопрофен в низкой дозе 25 мг демонстрирует более высокую эффективность, чем ибупрофен в дозировке 400 мг [18]. Данная форма представляет особый интерес из-за максимально быстрой доставки лекарственного средства к месту воспаления, т. к. путь активного вещества, растворяемого слюной, с одной стороны, сопоставим с сублингвальным, а с другой стороны — и с местным проникновением. Сочетание двух способов доставки является несомненным преимуществом для повышения эффективности терапии. ОКИ АКТ разработан для эпизодического приема и хорошо подходит для пациентов, ведущих активный образ жизни. А возможность принять препарат без воды в любое время, чтобы за 5 минут купировать боль — это новый шаг в индивидуальном управлении болью.

#### Литература

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П., Алексеева Л.И., Абузарова Г.Р., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л., Копенкин С.С., Лиля А.М., Лапина Т.Л. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (прил. 1), с.1-29.
2. Stam W, Jansen J, Taylor S. Efficacy of etoricoxib, celecoxib, lumiracoxib, non-selective NSAIDs, and acetaminophen in osteoarthritis: a mixed treatment comparison. *Open Rheumatol J.* 2012;6:6-20. doi: 10.2174/1874312901206010006. Epub 2012 Apr 3.
3. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jan 23;(1):CD000396.
4. Sieper J, Klopsch T, Richter M, et al. Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2008 Mar;67(3):323-9.
5. Walker JL. Interrelationships of SRS-A production and arachidonic acid metabolism in human lung tissue // *Adv Prostaglandin Thromboxane Res* 1980; 6: 115-9.
6. Diaz-Reval MI, Ventura-Martinez R, Deciga-Campos M, Terron JA, Cabre F, Lopez-Munoz FJ. Evidence for a central mechanism of action of S-(+)-ketoprofen // *Eur J Pharmacol* 2004; 483: 241-8.
7. Varrassi G, Alon E, Bagnasco M, Lanata L, Mayoral-Rojals V, Paladini A, Pergolizzi JV, Perrot S, Scarpignato C, Tölle T. Towards an Effective and Safe Treatment of Inflammatory Pain: A Delphi-Guided Expert Consensus. *Adv Ther.* 2019 Oct;36(10):2618-2637.
8. McCormack K, Brune K. Dissociation between the antinociceptive and anti-inflammatory effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A survey of their analgesic efficacy. *Drugs.* 1991;41(4):533-547.
9. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, Bagnasco M. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31:731-738.

10. Jokhio IA, Siddiqui KA, Waraich T, Abbas M, Ali A: Study of efficacy and tolerance of ketoprofen and diclofenac sodium in the treatment of acute rheumatic and traumatic conditions // *J Pak Med Assoc* 1998; 48: 373–6
11. Robbins D, Taylor MAH, Brown MD, McIlwain H. Ketoprofen versus ibuprofen for acute sports injuries: are there differences between nonsteroidal anti-inflammatory drugs? // *Curr Ther Res* 1990; 48: 780–9.
12. Cherubino P. Effetto antalgicoacuto ketoprofene sale lisinagranulato in bustine verso diclofenac sodicocompresse e placebo in pazienti affetti da lombalgia acuta di origine artrosica non traumatica. Studio in doppio cieco // *Data on file Report KSB0194* 1997.
13. Mehlisch DR. Ketoprofen, ibuprofen and placebo in the treatment of primary dysmenorrhea: a double-blind crossover comparison // *Clin Pharmacol* 1988; 28: S29–33.
14. Saxena RP, Saxena U. A comparative trial of ketoprofen and ibuprofen in patients with rheumatic disease // *Curr Med Res Opin* 1978; 5: 484–8.
15. <https://grls.minzdrav.gov.ru/Default.aspx>, дата доступа 07.09.2023
16. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ОКИ АКТ.
17. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>.
18. Panerai AE, Lanata L, Ferrari M, et al. A new ketoprofen lysine salt formulation: 40 mg orodispersible granules. *Trends Med* 2012; 12(4):159–167.
19. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs Final Report Summary - European Commission – Community Research and Development Information Service [https://cordis.europa.eu/result/rcn/54210\\_en.html](https://cordis.europa.eu/result/rcn/54210_en.html)
20. Helin-Salmivaara A, Saarelainen S, Grönroos JM, Vesalainen R, Klaukka T, Huupponen R. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: a case-control study in a general population. *Scand J Gastroenterol.* 2007 Aug;42(8):923–32.
21. Cimini A., Brandolini L., Gentile R. et al. Gastroprotective effects of L-lysine salification of ketoprofen in ethanol-injured gastric mucosa. *J Cell Physiol.* 2015 Apr;230(4):813–20.
22. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, et al. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? *Reumatismo.* 2010;62(3):172–188.
23. Netter P. et al. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;29(3) 319–321.
24. Atzeni, F., Masala, I.F., Bagnasco, M. et al. Comparison of Efficacy of Ketoprofen and Ibuprofen in Treating Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Ther* 10, 577–588 (2021).
25. Bendtsen L. et al.; *European Journal of neurology* 2010; 17: 1318–1325.
26. МЗ РФ Клинические рекомендации «Головная боль напряжения». КР162. 2021.