

УДК 615.015+616.8-009.7

Н. В. БЕЗДІТКО

/Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, Харків, Україна/

Як досягти швидкого та тривалого знеболювального і протизапального ефекту, або навіть лікарю знання з фармакокінетики?

Резюме

Нестероїдні протизапальні препарати – лікарські засоби, які найчастіше застосовують пацієнти як за призначенням лікаря, так і в межах відповідального самолікування. Саме тому питання ефективності, безпеки та особливості застосування окремих препаратів, що належать до цієї групи, постійно розглядають на семінарах і тренінгах для лікарів та фармацевтів, обговорюють у професійних періодичних виданнях і науково-популярних публікаціях.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, біодоступність, механізм дії

Серед різноманітного кола питань стосовно нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), на жаль, вкрай рідко розглядають особливості фармакокінетики (ФК) окремих лікарських препаратів. Можливо, це пов'язано з тим, що фундаментальні поняття загальної фармакології та їх прикладне значення в клінічній практиці достатньо стисло розглядаються під час вивчення фармакології в медичному університеті, тож, як наслідок, – обмежено використовуються лікарями в їх практичній діяльності. У той самий час не підлягає сумніву класична істина, що якісна клінічна практика базується на науково обґрунтованих теоретичних положеннях.

Розглянемо фармакокінетичні параметри удосконаленої молекули НПЗП кетопрофену – кетопрофену лізінової солі (КЛС). НПЗП застосовують для полегшення болю (аналгезивна), зменшення вираження запалення (протизапальна) та зниження температури тіла при лихоманці (жарознижувальна дія). Загальний механізм дії препаратів групи НПЗП пов'язаний із блокадою ферменту циклооксигенази (ЦОГ), внаслідок чого знижується вироблення простагландинів – групи метаболітів арахідонової кислоти, які відіграють ключову роль у розвитку запалення та відчуття болю [1]. В організмі ЦОГ існує у вигляді двох ізоформ – ЦОГ-1 та ЦОГ-2. ЦОГ-1 є конститутивною – виконує фізіологічно важливі функції та майже завжди наявна в активованому стані в більшості органів. Блокада цієї ізоформи пов'язана з розвитком знеболювального та протизапального ефекту переважно на ранніх стадіях запального процесу. ЦОГ-2 є індукцибельною, тобто починає функціонувати за певних ситуацій, передусім при запаленні. Крім провідної ролі у запальному процесі, ЦОГ-2 також виконує певні важливі фізіологічні функції. Залежно від переважного впливу на ЦОГ-1 та ЦОГ-2 сучасні НПЗП поділяються на неселективні (блокують обидві ізоформи ферменту), селективні (блокують переважно ЦОГ-2 та меншою мірою впливають на ЦОГ-1) та високоселективні (інгібують ЦОГ-2 та практично не діють на ЦОГ-1). Поширений НПЗП парацетамол практично не чинить протизапальної дії, бо впливає на ізоформу ферменту ЦОГ-3, яка знаходиться переважно в центральній нервовій системі (ЦНС) [2].

НПЗП, які застосовують найчастіше, – диклофенак, кетопрофен / КЛС, ібупрофен, напроксен, парацетамол, німесулід [3]. У цій групі молекул кетопрофен займає особливе місце, оскільки має низку відзнак механізму дії (табл. 1), які мають важливе клінічне значення та обґрунтовують виражену протизапальну та знеболювальну дію [4–6]. Механізм дії молекул кетопрофену та КЛС тотожний.

Таблиця 1. Кетопрофен / КЛС: особливості механізму дії та їх клінічне значення

Особливості механізму дії кетопрофену	Клінічне значення
Інгібує обидві ізоформи ЦОГ	Впливає на розвиток запального процесу як на ранніх, так і на більш пізніх стадіях
Є одним з найпотужніших інгібіторів ЦОГ	Виражена протизапальна та знеболювальна дія
Інгібує не тільки ЦОГ, але й фермент ліпооксигеназу, яка забезпечує альтернативний шлях метаболізму арахідонової кислоти з утворенням лейкотрієнів	Зменшуються запальна міграція та активація лейкоцитів, небажана підвищена проникність судин та бронхоспазм (більша безпека застосування) [7]
Інгібує брадікінін (потужний медіатор болю та запалення)	Виражена протизапальна та знеболювальна дія
Сприяє стабілізації лізосомальних мембран і запобігає вивільненню лізосомальних ферментів, які опосередковують руйнування тканин під час запалення	Виражена протизапальна дія
Впливає на центральні механізми передачі та сприйняття больових імпульсів	Виражена знеболювальна дія
Зменшує вироблення больової субстанції P	Виражена знеболювальна дія

Лікарський препарат – це діюча лікарська речовина в певній лікарській формі (таблетка, капсула тощо). Щоб настав очікуваний клінічний ефект, діюча речовина повинна потрапити до органа-мішені. Це досить непростий шлях, який описує ФК. Образно кажучи, ФК – це доля лікарської речовини в організмі людини.

Основні фармакокінетичні показники при пероральному шляху введення – розчинність, всмоктування / біодоступність, розподіл в органах та тканинах, метаболізм та виведення із організму [8, 9].

Розчинність характеризується масою розчиненої речовини, яка припадає на 100 або 1000 г розчинника. Розчинність – один із ключових факторів, що контролюють швидкість та ступінь всмоктування лікарського засобу, а отже – швидкість настання фармакологічного ефекту.

Біодоступність показує, яка частина дози лікарської речовини досягає системного кровообігу та стає доступною в органі-мішені.

Метаболізм – це набір ферментативних реакцій, що змінюють хімічну структуру діючої речовини. Ці реакції спрямовані на перетворення лікарської речовини на сполуку / сполуки, що максимально розчиняються у воді. Добре розчинні у воді метаболіти легко виводяться з організму через нирки.

Виведення лікарської речовини із організму характеризують можливі шляхи (нирки, шлунково-кишковий тракт (ШКТ), легені та ін.) та показник періоду напіввиведення ($T_{1/2}$) – час, протягом якого концентрація діючої речовини в плазмі крові знижується вдвічі, відповідно, значно зменшується вираженість або повністю зникають фармакологічні ефекти.

На ФК впливають як властивості препарату (лікарська форма, склад допоміжних речовин, технологія виробництва), так і індивідуальні особливості пацієнта (вік, стан органів ШКТ, супутні захворювання). Провідну роль у ФК відіграє хімічна структура діючої речовини.

Кетопрофен [2-(3-бензоїлфеніл) пропіонова кислота] – високо-ефективний НПЗП, але має певні фармакокінетичні недоліки. З хімічної точки зору, він так само, як значна кількість інших НПЗП, є слабкою кислотою, тому мінімально розчиняється в кислому середовищі шлунка. Він також погано розчиняється у воді, вкрай обмежено розчиняється в рідинах ШКТ [10, 11]. Погана розчинність кетопрофену призводить до його нерівномірної абсорбції та нестабільної біодоступності у ШКТ. Труднощі виникають і під час виробництва ефективних та безпечних лікарських форм кетопрофену, особливо пероральних [12–14].

КЛС – модифікована молекула кетопрофену, яка розроблена спеціально для поліпшення його ФК властивостей. КЛС має значно кращу розчинність та може всмоктуватися більш повно та швидко. Висока пікова концентрація в сироватці крові досягається **вже через 15 хв після перорального прийому КЛС**, порівняно з 60 хв після прийому кетопрофену [15–18] (рис. 1).

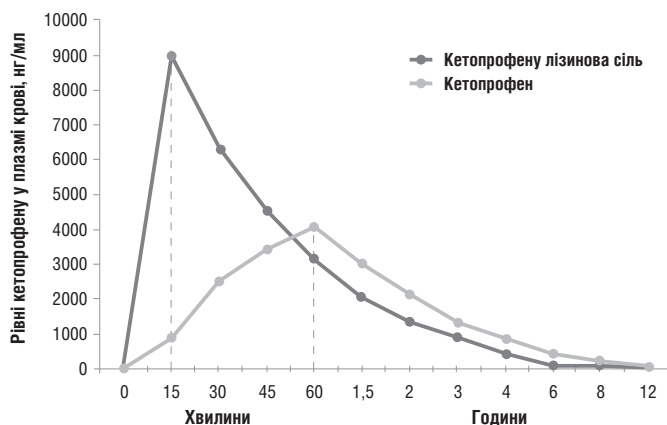


Рис. 1. Рівень кетопрофену в плазмі крові після прийому кетопрофену в капсулах 50 мг і КЛС у саше або краплях 80 мг [16]

Загальний механізм дії обґрунтовує той факт, що протизапальний та знеболювальний ефекти КЛС тотожні кетопрофену. Це дозволяє екстраполювати переваги кетопрофену порівняно з іншими НПЗП на модифіковану молекулу КЛС, але при цьому **дія КЛС настає швидше та триває довше, що підтверджено рядом досліджень [16, 17, 19]**. Крім цього, проведено достатню кількість РКД, в яких дію інших НПЗП порівнювали безпосередньо з КЛС.

У трьох подвійних сліпих РКД за участю 327 пацієнтів КЛС показав вищу ефективність при риніті / тонзиліті, порівняно з німесулідом [20]. Більш значне зниження запальної тріади (біль, набряк та гіперемія) при застосуванні КЛС (80 мг 3 рази на добу) порівняно з німесулідом (100 мг 2 рази на добу) показано в подвійному сліпому клінічному дослідженні за участю 120 пацієнтів з гострими запальними захворюваннями або повторним загостренням захворювань ротової порожнини [21, 22].

За результатами РКД за участю 85 дітей віком 6–14 років КЛС був більш ефективним, ніж парацетамол, навіть у зменшенні вираження післяопераційного болю з більш раннім початком і більшою тривалістю (8 год) знеболювального ефекту в загальній педіатричній хірургії [23].

Нещодавні доклінічні дослідження продемонстрували синергічну дію кетопрофену, лізину та габапентину, високу ефективність та хорошу шлунково-кишкову переносимість цієї комбінації як при гострому, так і при хронічному нейропатичному болю [24].

Метою наступного систематичного огляду літератури та мета-аналізу РКД було порівняння ефективності перорального кетопрофену (50–200 мг/добу) з ефективністю ібупрофену (600–1800 мг/добу) та/або диклофенаку (75–150 мг/добу) у пацієнтів з болем при захворюваннях опорно-рухового апарату, травмах, а також у післяопераційних хворих.

Усього проаналізовано 13 РКД, в яких було залучено 898 пацієнтів. Результати мета-аналізу показали статистично значущу різницю в ефективності на користь кетопрофену, порівняно з ібупрофеном та диклофенаком [25] (рис. 2).

У лікуванні гострого нападу мігрені ефективність кетопрофену не поступається золмітриптану [26], а в лікуванні дисменореї – декскетопрофену [27].

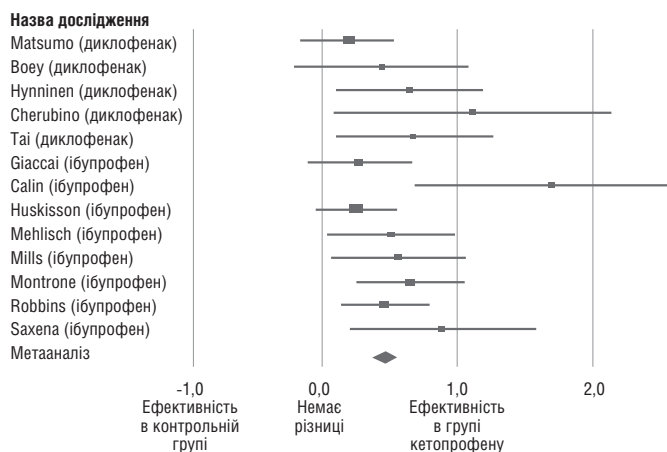


Рис. 2. Мета-аналіз анальгезивної ефективності: величина ефекту кетопрофену проти ібупрофену / диклофенаку [25]

При лікуванні пацієнтів з вертебральним синдромом (люмбаго, деформуючий спондиліт, ішіас) кетопрофен продемонстрував суттєве зменшення вираження болю та підвищення мобільності.

Клінічна ефективність та безпека застосування – дві важливі сторони однієї медалі фармакотерапії. Тому дуже позитивним є факт, що молекула КЛС поєднує виражену клінічну ефективність із суттєво покращеним профілем безпеки.

Вивчення профілю безпеки КЛС *in vitro* на епітеліальних клітинах шлунка людини показало, що КЛС протидіє пошкодженню, викликаному етанолом або НПЗП, шляхом зниження активності медіаторів запалення та підвищення активності гастропротекторних білків – муцину [28]. Це зумовлює підвищення життєздатності клітин слизової оболонки і поліпшення її цілісності [29, 30]. Дослідження *in vivo* підтвердили ці дані та одночасно продемонстрували зменшення можливого негативного впливу НПЗП на нирки. Ці дані підтверджують концепцію про те, що L-лізин може протидіяти стресопосередкованому ураженню ШКТ та нирок [17].

Для препаратів протизапальної та знеболювальної дії важливе значення мають не тільки вираження, а й швидкість розвитку та тривалість збереження клінічного ефекту. Ці властивості характеризують такі показники ФК, як час досягнення максимальної концентрації діючої речовини в плазмі крові (C_{max}) та час збереження в плазмі крові такої концентрації діючої речовини, яка забезпечує виражений клінічний ефект ($T_{1/2}$). Порівняння відповідних ФК параметрів демонструє безумовну перевагу КЛС над іншими поширеними НПЗП (табл. 2).

Таблиця 2. Фармакокінетичні параметри поширених НПЗП

НПЗП	Час досягнення C_{max} , хв (час до розвитку максимального ефекту)	$T_{1/2}$, год (час тривалості вираженого ефекту)
Кетопрофен	1–2 год [11, 16]	1, 1–4 год [11, 16]
КЛС	15 хв [15, 16]	6 год [15, 16]
Парацетамол	1,5 год (60–120 хв) [31, 32]	2–3 год [31, 32]
Ібупрофен	1–2 год [33, 34]	2–4 год [33, 34]
Німесулід	120–180 хв [35, 36]	3, 2–6 год [35, 36]
Напроксен	1–2 год (60–120 хв) [37, 38]	12–15 год [37, 38]
Диклофенак	1–2 год (60–120 хв) [39, 40]	1–2 год (60–120 хв) [39, 40]

До зазначених вище ФК переваг КЛС слід додати його виражену здатність проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр – відповідно, значущо впливати на центральні механізми знеболювання та нейросенсорне запалення [5, 41]. **КЛС також добре проникає в суглобову щілину і може там накопичуватися, що є дуже цінною властивістю при суглобовому больовому синдромі [42]. Розчинність КЛС у ліпідах вища, ніж в ібупрофену та інших НПЗП, тому він здатний добре проникати крізь ліпідні мембрани у верхні дихальні шляхи та тканину мигдаликів.** Механізм дії зумовлений блокуванням прозапальних ферментів у крові ЦОГ, ліпооксигенази – і, як наслідок, пригніченням синтезу медіаторів запалення. Відповідно, накопичення цього препарату в тканинах мигдаликів і синовіальній рідині забезпечує пригнічення високого титру медіаторів запалення в цих тканинах і має вирішальне клінічне значення, а саме: забезпечує ефективність при тонзиліті різного генезу, суглобовому болю. Це обґрунтовує вибір КЛС як оптимальне

рішення для лікування запалення при гострій респіраторній вірусній інфекції, тонзиліті, фарингіті, отиті та синуситі [4, 43].

Таким чином, модифікована молекула кетопрофену – КЛС – має такі особливості:

- виражена протизапальна, знеболювальна та жарознижувальна дія при певних станах вища, ніж у поширених НПЗП;
- покращений профіль безпеки (гастропротекторна дія);
- оптимальний ФК профіль – підвищена розчинність у воді, швидке всмоктування, висока біодоступність та достатній період напіввиведення.

На фармацевтичному ринку України кетопрофену лізинат представлений препаратом Фастенал виробництва Італія / Литва.

Окрім вищезазначених властивостей молекули діючої речовини, препарат Фастенал має **інноваційну лікарську форму (порошок для приготування орального розчину у вигляді двороздільних саше – повна доза дорослим, а половина дози – дітям). Така форма дозволяє застосовувати препарат як у дорослих, так і в дітей (наприклад якщо вся родина захворіла на гостру респіраторну вірусну інфекцію) і уникнути зайвих витрат.**

Препарат застосовують у дітей віком старше 6 років і дорослих при різноманітних гострих та хронічних больових та інфекційно-запальних станах. Спосіб застосування у дорослих – саше по 80 мг (повна доза) розчинити у 100 мл води, перемішати та приймати внутрішньо 3 рази на добу під час їди. У дітей – половина саше (40 мг) 3 рази на добу. Діти віком 6–14 років: вміст ½ двороздільного саше, 40 мг (половина дози) розчинити у 100 мл води, перемішати та приймати внутрішньо 3 рази на добу під час їди.

Для будь-якого лікарського засобу важливою характеристикою є **безпека** застосування. Це особливо актуально у пацієнтів груп ризику. Своєю чергою, вірогідність прояву побічної дії НПЗП у коморбідних пацієнтів (захворювання ШКТ, нирок, похилий вік тощо) так само, як вірогідність взаємодії з іншими ліками (глюкокортикоїди, антикоагулянти, антиагреганти та ін.) залежить від дози. **Інноваційна лікарська форма Фастеналу (двороздільні саше) дозволяє легко здійснювати титрування необхідної індивідуальної дози у пацієнтів групи ризику** – починати призначення з половини дози (40 мг), а за необхідності застосовувати повну дозу (80 мг). Достатня ефективність дози 40 мг доведена в клінічних дослідженнях [44, 45]. У деяких країнах, зокрема в Італії, зареєстрований препарат КЛС з дозуванням 40 мг/саше для дорослих, що призначають 2–3 рази на добу для лікування болю різноманітного походження та лихоманки [46].

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Clinical use of ketoprofen lysine salt: a reappraisal in adolescents with acute respiratory infections / Marsegia G. L. [et al.] // Allergol. Immunopathol. (Madr.). – 2023. – Vol. 51 (6). – P. 76–82.
2. Hunter T. S. Emerging evidence in NSAID pharmacology: important considerations for product selection / T. S. Hunter, C. Robison, P. P. Gerbino // Am. J. Manag. Care. – 2015. – Vol. 21 (7 Suppl.). – S139–S147.
3. Current and emerging COX inhibitors for treating postoperative pain following oral surgery / J. V. Pergolizzi, F. Breve, P. Magnusson [et al.] // Expert Opin. Pharmacother. – 2023. – Vol. 24 (3). – P. 347–358.
4. Panerai A. E. The management of pain-inflammatory conditions / A. E. Panerai // Trends Med. – 2011. – Vol. 11 (4). – P. 163–177.

5. Ligniere G. C. Patologie dolorose muscolo scheletriche / G. C. Ligniere // *Recent Progressi in Medicina*. – 1996. – Vol. 87, Suppl. 3.
6. Brain uptake of ketoprofen-lysine prodrug in rats / M. Gynther [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2010. – Vol. 399 (1–2). – P. 121–128.
7. Dual synergistic inhibition of COX and LOX by potential chemicals from Indian daily spices investigated through detailed computational studies / M. Rudrapal, W. A. Eltayeb, G. Rakshit [et al.] // *Sci. Rep.* – 2023. – Vol. 13. – P. 8656. doi: [org/10.1038/s41598-023-35161-0](https://doi.org/10.1038/s41598-023-35161-0).
8. The Textbook of Pharmaceutical Medicine / J. P. Griffin [et al.] // New Jersey: BMJ Books? 2013. – Online ISBN: 9781118532331.
9. Біофармація: підручник для студентів закладів вищої освіти / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, І. А. Зупанець; за ред. О. І. Тихонова. – 2-е вид., перероб. і доповн. – Харків: НФаУ «Золоті сторінки», 2019. – 224 с.
10. Granero G. E. Rapid in vivo dissolution of ketoprofen: Implications on the biopharmaceutics classification system / G. E. Granero, C. Ramachandran, G. L. Amidon // *Pharmazie*. – 2006. – Vol. 61. – P. 673–676.
11. National Center for Biotechnology Information PubChem Compound Summary for CID 9843941, Ketoprofen. Retrieved June. – 2024. – Vol. 26. – 2024 from pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=Ketoprofen.
12. Solubilization and dissolution of insoluble weak acid, ketoprofen: effects of pH combined with surfactant / J. J. Sheng, N. A. Kasim, R. Chandrasekharan, G. L. Amidon // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2006. – Vol. 29 (3–4). – P. 306–314.
13. Enhancement of ketoprofen dissolution rate by the liquisolid technique: optimization and in vitro and in vivo investigations / S. Devi, S. Kumar, V. Verma [et al.] // *Drug Deliv. Transl. Res. Nov.* – 2022. – Vol. 12 (11). – P. 2693–2707. doi: [10.1007/s13346-022-01120-x](https://doi.org/10.1007/s13346-022-01120-x).
14. Exploration of the Safety and Solubilization, Dissolution, Analgesic Effects of Common Basic Excipients on the NSAID Drug Ketoprofen / H. A. Abou-Taleb, M. E. Shoman, T. S. Makram [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2023. – Vol. 15(2). – P. 713.
15. National Center for Biotechnology Information (2024) PubChem Compound Summary for CID 9843941, Ketoprofen lysine. pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ketoprofen-lysine.
16. Pain and ketoprofen: what is its role in clinical practice? / P. Sarzi-Putini, F. Atzeni, L. Lanata [et al.] // *Reumatismo*. – 2010. – Vol. 62 (3). – P. 172–188.
17. Ketoprofen lysine salt has a better gastrointestinal and renal tolerability than ketoprofen acid: A comparative tolerability study in the Beagle dog / R. Novelli, A. Aramini, S. Boccella [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2022. – Vol. 153. – P. 113336.
18. Towards an Effective and Safe Treatment of Inflammatory Pain: A Delphi-Guided Expert Consensus / G. Varrassi, E. Alon, M. Bagnasco [et al.] // *Adv. Ther.* – 2019. – Vol. 36 (10). – P. 2618–2637.
19. A new ketoprofen lysine salt formulation: 40 mg orodispersible granules / A. Panerai, L. Lanata, M. Ferrari [et al.] // *Trends Med.* – 2012. – Vol. 12 (4). – P. 159–167.
20. Bellussi L. M. Cenacchi Antiphlogistic therapy with ketoprofen lysine salt vs nimesulide in secretive otitis media, rhinitis/rhinosinusitis, pharyngitis/tonsillitis/tracheitis / L. M. Bellussi, C. Biagini, C. V. Calearo // *Otorinolaringol.* – 1996. – Vol. 46. – P. 49–57.
21. Panerai A. E. The management of pain-inflammatory conditions / A. E. Panerai // *Trends Med.* – 2011. – Vol. 11 (4). – P. 163–177.
22. Natale F. Efficacia e tollerabilità di ketoprofene sale di lisina in soluzione per uso orofaringeo nelle affezioni flogistiche del cavo orale / F. Natale, C. de' Lorenzi // *Minerva Stomatol.* – 1997. – Vol. 46 (5). – P. 273–278.
23. Analgesic efficacy and tolerability of ketoprofen lysine salt vs paracetamol in common paediatric surgery. A randomized, single-blind, parallel, multicentre trial / A. Messeri, P. Busoni, B. Nocchioli [et al.] // *Paediatr. Anaesth.* – 2003. – Vol. 13 (7). – P. 574–578.
24. Ketoprofen, lysine and gabapentin co-crystal magnifies synergistic efficacy and tolerability of the constituent drugs: Pre-clinical evidences towards an innovative therapeutic approach for neuroinflammatory pain / A. Aramini, G. Bianchini, S. Lillini [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2023. – Vol. 163. – P. 114845.
25. Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis / P. Sarzi-Putini, F. Atzeni, L. Lanata, M. Bagnasco // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 31 (5). – P. 731–738.
26. Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine. www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.58.11.1660.
27. Comparison of the efficacy and tolerability of dextketoprofen and ketoprofen in the treatment of primary dysmenorrhea. www.epistemonikos.org/documents/42139ec4a933c9d9d9be76b031977f556dcf13da/.
28. Kuczyńska J. Future prospects of ketoprofen in improving the safety of the gastric mucosa / J. Kuczyńska, B. Nieradko-Iwanicka // *Biomed. Pharmacother.* – 2021. – Vol. 139. – P. 111608. doi: [10.1016/j.biopha.2021.111608](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111608).
29. Gastroprotective Effects of L-Lysine Salification of Ketoprofen in Ethanol-Injured Gastric Mucosa / A. Cimini [et al.] // *J. Cell Physiol.* – 2015. – P. 813–830.
30. Differential protein modulation by ketoprofen and ibuprofen underlines different cellular response by gastric epithelium / L. Brandolini, M. d'Angelo, A. Antonosante [et al.] // *J. Cell Physiol.* – 2018. – Vol. 233 (3). – P. 2304–2312.
31. Pharmacokinetics of Oral and Intravenous Paracetamol (Acetaminophen) When Co-Administered with Intravenous Morphine in Healthy Adult Subjects / R. B. Raffa, J. Pawasauskas, J. V. Jr. Pergolizzi [et al.] // *Clin. Drug Investig.* – 2018. – Vol. 38 (3). – P. 259–268.
32. pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=Paracetamol.
33. pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=ibuprofen.
34. compendium.com.ua/akt/73/3138/ibuprofenum/.
35. pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=Nimesulide.
36. compendium.com.ua/akt/78/948/nimesulidum/.
37. pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=Naproxen.
38. compendium.com.ua/akt/78/2969/naproxenum/.
39. compendium.com.ua/akt/68/3170/diclofenacum/.
40. pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=Diclofenac.
41. Protective effect of ketoprofen lysine salt on interleukin-1 β and bradykinin induced inflammatory changes in hamster cheek pouch microcirculation / L. Daffonchio [et al.] // *Inflamm. res.* – 2002. – Vol. 51. – P. 223–228.
42. Ketoprofen lysine in rheumatoid arthritis: efficacy and tolerability of two therapeutic schedules with evaluation of synovial prostaglandin levels / M. Carraba [et al.] // *Curr. Ther. Res.* – 1987. – Vol. 42 (1). – P. 70–76.
43. Strategies tackling viral replication and inflammatory pathways as early pharmacological treatment for SARS-CoV-2 infection: any potential role for Ketoprofen Lysine salt? / D. F. Mariniello [et al.] // *Molecules*. – 2022. – Vol. 28. – P. 8919.
44. Efficacy of ketoprofen lysine salt and paracetamol/acetaminophen to reduce pain during rapid maxillary expansion: A randomized controlled clinical trial / G. Cossellu, V. Lanteri, R. Lione [et al.] // *Int. J. Paediatr. Dent.* – 2019. – Vol. 29 (1). – P. 58–65. doi: [10.1111/ipd.12428](https://doi.org/10.1111/ipd.12428).
45. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paracetamol and ketoprofen lysine salt for pain control in children with pharyngotonsillitis cared by family pediatricians / N. Ruperto, L. Carozzino, R. Jamone [et al.] // *Ital. J. Pediatr.* – 2011. – Vol. 37. – P. 48. doi: [10.1186/1824-7288-37-48](https://doi.org/10.1186/1824-7288-37-48).
46. A Study to Assess Efficacy and Tolerability of Ketoprofen 40 mg Granules vs Placebo (KSL0117). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03836807>.

Summary

How to achieve a quick and long-lasting analgesic and anti-inflammatory effect, or why does a doctor need knowledge of pharmacokinetics?

N. V. Bezditko

Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are the drugs most often used by patients, both as prescribed by a doctor and as part of responsible self-medication. That is why the issues of effectiveness, safety and specifics of the use of individual drugs belonging to this group are constantly considered at seminars and trainings for doctors and pharmacists, discussed in professional periodicals and popular science publications.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, bioavailability, mechanism of action