

Кетопрофен: сравнительный анализ фармакокинетики у человека и животных (обзор)

Е.М. Петрова[✉], В.М. Косман, М.В. Карлина, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров

Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ»,
ул. Заводская, д. 3, к. 245, Всеволожский р-н, г.п. Кузьмолловский,
Ленинградская обл., 188663, Российская Федерация

✉ Петрова Елизавета Михайловна petrova.em@doclinika.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Кетопрофен — представитель группы нестероидных противовоспалительных препаратов, обладающий анальгетической, противовоспалительной и жаропонижающей активностью. Фармакокинетика кетопрофена сравнительно хорошо охарактеризована на различных моделях *in vivo*. Поскольку потенциал создания лекарственных форм кетопрофена не исчерпан и изучение фармакокинетики способствует качественной фармацевтической разработке, актуальна сравнительная оценка соответствующих данных у животных и человека.

ЦЕЛЬ. Выявление релевантных видов животных для доклинических исследований различных лекарственных форм кетопрофена путем обобщения данных о биоаналитических методиках для оценки фармакокинетики препарата и сравнения фармакокинетических параметров на разных тест-системах.

ОБСУЖДЕНИЕ. Для анализа кетопрофена в биоматериале наиболее часто используют метод обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым или масс-спектрометрическим детектированием и элюенты на основе ацетонитрила или метанола и различных буферных растворов. Фармакокинетика кетопрофена изучена на животных разного филогенетического типа и на людях с использованием различных лекарственных форм (растворы для инъекций, таблетки, пастообразные формы и др.) и соответствующих им путей введения (внутривенное, внутримышечное, пероральное, трансдермальное). Отмечена высокая биодоступность препарата при разных путях введения. Сопоставимый диапазон максимальных концентраций ($C_{\max}$) при близких дозах и схожие значения временных фармакокинетических параметров (времени достижения максимальной концентрации, $T_{\max}$, периода полувыведения, $T_{1/2}$, и среднего времени удержания препарата в организме, MRT) при трех основных путях введения (пероральном, внутривенном и внутримышечном) у человека с соответствующими параметрами у крыс, кошек и собак позволили предположить релевантность этих тест-систем при изучении фармакокинетики препаратов кетопрофена.

ВЫВОДЫ. Результаты проведенного анализа позволили предположить, что релевантными тест-системами при изучении фармакокинетики кетопрофена, по крайней мере при пероральном, внутривенном и внутримышечном путях введения, могут быть грызуны и крупные животные (кошки, собаки). На примере кетопрофена показана целесообразность сбора и обобщения разнородных фармакокинетических данных, а также сложность их сопоставления в связи с вариабельностью тест-систем, объектов исследования, дозировок и путей введения.

Ключевые слова: кетопрофен; фармакокинетика; человек; животные; крысы; кошки; собаки; высокоэффективная жидкостная хроматография; безопасность лекарственных средств; доклинические исследования; описательный обзор

Для цитирования: Петрова Е.М., Косман В.М., Карлина М.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Кетопрофен: сравнительный анализ фармакокинетики у человека и животных (обзор). *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-497>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Е.М. Петрова, В.М. Косман, М.В. Карлина, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров, 2025

Ketoprofen Comparative Pharmacokinetics Analysis in Humans and Animals: A Review

Elizaveta M. Petrova✉, Vera M. Kosman, Marina V. Karlina, Marina N. Makarova, Valery G. Makarov

Research-and-manufacturing company "HOME OF PHARMACY",
3/245 Zavodskaya St., Kuzmolovsky urban-type settlement, Vsevolozhsky district, Leningrad region 188663,
Russian Federation

✉ Elizaveta M. Petrova petrova.em@doclinika.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Ketoprofen is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) with pronounced analgesic, anti-inflammatory and antipyretic effect. Ketoprofen pharmacokinetics is comparatively well described in various *in vivo* models. Since it is potentially possible to create new dosage forms of ketoprofen, with pharmacokinetics studies contributing to high-quality pharmaceutical development, a comparative assessment is relevant for the data on animals and humans.

AIM. This study aimed to identify animal species relevant for preclinical studies of different ketoprofen dosage forms by summarising bioanalytical methods used to assess pharmacokinetics and by comparing different test systems.

DISCUSSION. Reversed-phase high-performance liquid chromatography with ultraviolet/mass spectrometric detection and acetonitrile or methanol-based eluents in various buffer solutions is the most ubiquitous method for ketoprofen analysis in biomaterials. Ketoprofen pharmacokinetics was studied in humans and animals of several phylogenetic species using various dosage forms (injectable solutions, tablets, paste forms, etc.) and the relevant administration (intravenous, intramuscular, oral, transdermal). High drug bioavailability was noted for different routes. Maximum concentration (C_{max}) range at similar doses and similar time parameters (time to maximum concentration, T_{max} , half-life, $T_{1/2}$ and mean residence time, MRT) for the three main administration routes (oral, intravenous and intramuscular) was comparable in humans and rats, cats, and dogs; thus these test systems were suggested for pharmacokinetics studies of ketoprofen preparations.

CONCLUSIONS. The analysis suggested that rats and larger animals (cats, dogs) can serve as test systems in ketoprofen pharmacokinetics studies, at least for oral, intravenous, and intramuscular administration. Using ketoprofen as an example, the study showed feasibility of integrating heterogeneous pharmacokinetic data, as well as comparison challenges due to variable test systems, study objects, dosages, and administration routes.

Keywords: ketoprofen; pharmacokinetics; human; animals; rats; cats; dogs; high-performance liquid chromatography; drug safety; preclinical studies; narrative review

For citation: Petrova E.M., Kosman V.M., Karlina M.V., Makarova M.N., Makarov V.G. Ketoprofen comparative pharmacokinetics analysis in humans and animals: A review. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-497>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Кетопрофен — эффективный нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) с высокой анальгетической, противовоспалительной, жаропонижающей активностью¹ и одним из наиболее благоприятных среди НПВП общим профилем безопасности (включая низкий риск повреждения желудочно-кишечного тракта) [1]. По химической структуре кетопрофен ((2R,S)-2-(3-бензоилфенил)пропановая кис-

лота) является производным арилпропионовой кислоты с сильными кислотными свойствами (показатель кислотности pKa 3–5) и высокой липофильностью, что обеспечивает легкость проникновения через гематоэнцефалический барьер. Кетопрофен представляет собой рацемат [2, 3], в котором активный S(+)-энантиомер обладает лучшей переносимостью, чем рацемическая смесь, при этом оба энантиомера демонстрируют сходные фармакокинетические

¹ <https://grls.rosminzdrav.ru/>

параметры и не взаимодействуют друг с другом, что позволяет использовать нестереоспецифические анализы для оценки их фармакокинетики [2–4].

Механизм действия кетопрофена связан с неселективным ингибированием активности двух изоформ циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), что нарушает образование простагландинов E₂ и I₂ из арахидоновой кислоты за счет синтеза нестабильных циклических эндопероксидов [5, 6].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы лекарственные формы кетопрофена для приема внутрь (наиболее распространенный способ применения), парентерального (внутримышечного, внутривенного) и местного применения. После приема внутрь кетопрофен практически полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность препарата составляет 90% с достижением максимальной концентрации в плазме крови через 1–2 ч (таблетки с обычным высвобождением) или 6–8 ч (таблетки с модифицированным высвобождением). Анальгетический эффект появляется примерно через 30 мин и продолжается до 6 ч после приема одной дозы (100 мг/таблетка). Кетопрофен на 99% связывается с белками плазмы, преимущественно с альбумином [3, 7]. Легко проникает через гистогематические барьеры и распределяется в ткани и органы. Хорошо проникает в полость сустава, его концентрация в синовиальной жидкости несколько ниже, чем в плазме, но она сохраняется более длительно (до 30 ч). Период полувыведения кетопрофена после перорального применения составляет около 6,5 ч, препарат выводится в основном с мочой в виде метаболитов, практически не накапливается в организме [3, 7].

Основные противопоказания определяются физиологическими мишенями, на которые действует кетопрофен. Он ингибирует агрегацию тромбоцитов, что, в свою очередь, повышает риск кровотечений и обуславливает группу противопоказаний, связанных с кровопотерей: анемия, коагулопатия, текущее кровотечение, гемофилия, язва желудка, язвенный колит, тромбоцитопения. Препарат снижает уровень простагландинов, что может вызвать нарушение кровотока в почках и ухудшение почечной функции. Поэтому кетопрофен противопоказан к применению при почечной недостаточности, тяжелой артериальной гипертензии, сердечной недостаточности с отеком легких, а также при отеке легких на фоне гипоальбуминемии [8].

В целом кетопрофен является широко используемым и сравнительно хорошо охарактеризованным фармакологически активным соединением. Фармакокинетические параметры монопрепаратов и комбинированных лекарственных форм кетопрофена для различных путей введения изучены на многих биологических моделях. Однако интерес к данному объекту со стороны ученых, врачей и фармацевтов не ослабевает, о чем свидетельствует значительное количество научных публикаций: по данным PubMed в период 2015–2024 гг. кетопрофену ежегодно было посвящено примерно 100 публикаций (поисковый запрос: ketoprofen). Кроме того, появляются новые вспомогательные вещества для разработки лекарственных форм, которые позволяют изменять биологическую доступность, контролировать скорость наступления фармакологического эффекта, создавать системы доставки [9–11].

Таким образом, потенциал создания лекарственных форм кетопрофена не исчерпан. Данные о фармакологической активности и фармакокинетических параметрах активной фармацевтической субстанции и готовых лекарственных форм составляют основу создания эффективного и безопасного лекарственного препарата, а корректный выбор тест-системы в доклинических исследованиях обеспечивает безопасность и снижает риски клинических исследований. В связи с этим представляется целесообразным провести сравнительную оценку данных по фармакокинетике кетопрофена у лабораторных животных и человека.

Цель работы — выявление релевантных видов животных для доклинических исследований различных лекарственных форм кетопрофена путем обобщения данных о биоаналитических методиках для оценки фармакокинетики препарата и сравнения фармакокинетических параметров на разных тест-системах.

Поиск публикаций выполняли в базах данных PubMed, Web of Science (авторизованный доступ), eLIBRARY.RU, поисковой системе Google Scholar. В обзор включали полнотекстовые публикации на русском и английском языках, доступные для поиска по состоянию на март 2025 г., которые содержали данные о фармакокинетических параметрах кетопрофена. Включение в рассмотрение публикаций результатов исследований с середины 1980-х годов (период начала активного изучения фармакокинетики большинства лекарственных веществ с применением современных физико-химических методов) позволило

максимально полно оценить исследуемую нами область. Ключевые слова для поисковых запросов: кетопрофен/ketoprofen, фармакокинетика/pharmacokinetics, человек/human, животные/animals.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Аналитические условия

Ключевым аспектом получения надежных фармакокинетических данных является наличие аналитических методик для количественной оценки целевых соединений в биоматериале. Обзор публикаций, касающихся выбора аналитического подхода определения концентрации кетопрофена в биоматериале [2, 12–27], показал, что наиболее часто исследователи применяют обращенно-фазовую (ОФ) высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) с ультрафиолетовым (УФ) или масс-спектрометрическим (МС) детектированием (*табл. 1*, опубликована на сайте журнала²).

В качестве элюентов в большинстве случаев использовали ацетонитрил или метанол, а также различные буферные растворы, что согласуется со сделанным ранее авторами заключением о том, что сочетания такого рода оптимальны в ВЭЖХ [12]. Концентрация препарата в плазме крови сравнительно высокая (на уровне нескольких мкг/мл), что позволяет получать интенсивный и селективный сигнал, а использование для количественного анализа кетопрофена ОФ-ВЭЖХ с УФ-детектированием обеспечивает достаточную чувствительность биоаналитических методик с применением доступного оборудования.

Объекты и тест-системы

Из доступных данных литературы (*табл. 2*) очевидно, что фармакокинетика кетопрофена изучена на животных разного филогенетического типа [2, 13, 19, 24, 26, 28–30, 34, 36] и на людях [15, 16, 31, 32, 35]. Для введения препарата использовали различные лекарственные формы и соответствующие им пути введения: растворы для инъекций (внутривенно, внутримышечно), таблетки, сироп (перорально или внутрижелудочно), пастообразные формы (перорально, трансдермально). Кетопрофен широко используют в ветеринарной практике, что объясняет разнообразие биологических моделей в изучении его фармакокинетики: помимо традиционных для доклинических исследований грызунов

(мыши, крысы) доступны данные для более высокоорганизованных домашних (кошки, собаки, являются одновременно лабораторными) и сельскохозяйственных животных (ослы, овцы, лошади, коровы, свиньи), а также других более редких видов (ламы, верблюды, игуаны, рыбы). Задачей таких исследований во многих случаях были не доклинические исследования препаратов для медицинского применения у человека, а исследования на целевых видах животных. В целом преобладают исследования препаратов для ветеринарного применения, преимущественно в форме раствора для инъекций. В ряде случаев исследования охватывали группы разных возрастов (как для человека, так и для некоторых видов животных), что предположительно позволит оценить влияние возраста на фармакокинетику рассматриваемого соединения.

Фармакокинетические параметры

Пути введения

Следует отметить, что абсолютные значения фармакокинетических параметров вариabельны, что обусловлено использованием различных тест-систем, доз и способов введения препаратов, но общие закономерности изменения этих параметров, характерные для различных путей введения, сохраняются. Для определения потенциально релевантных тест-систем в *таблицах 3–6* данные о фармакокинетических параметрах кетопрофена, полученные разными исследователями, сгруппированы в соответствии с путями введения. Данные по фармакокинетики кетопрофена у человека, полученные при разных путях введения, представлены в *таблице 7*.

При пероральном применении (*табл. 3, 7*) можно отметить схожие значения времени достижения максимальной концентрации препарата в крови (T_{max}): около 0,5–1 ч для человека (взрослых и детей) [15, 16, 32, 37], крыс, кошек, собак и лошадей [2, 19, 29, 30]. Период полувыведения ($T_{1/2}$) в интервале около 1,5–2,5 ч характерен для человека, мышей и собак [2, 16, 26, 31, 32] (в работе [30] приведены значения около 0,1–0,2 ч для лошадей, которые представляются аномально низкими). Схожие значения среднего времени удержания препарата в организме (MRT) выявлены для человека и собак (около 2,5–3 ч) [2, 32]. Значения максимальной концентрации кетопрофена в крови (C_{max}) были

² <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-497-tabl>

Таблица 2. Сведения о фармакокинетических исследованиях кетопрофена

Table 2. Data on pharmacokinetic ketoprofen studies

Объект исследования <i>Research object</i>	Тест-система <i>Test system</i>	Доза <i>Dose</i>	Источник <i>Source</i>
Пероральное введение / <i>Oral administration</i>			
Кетопрофен (Wuxue Xunda Pharmaceutical co. LTD, Китай) <i>Ketoprofen (Wuxue Xunda Pharmaceutical co. LTD, China)</i>	Мыши <i>Mice</i>	12 мг/кг <i>12 mg/kg</i>	[26]
10% раствор кетопрофена (Sigma Chemical company, США) в этаноле <i>10% ketoprofen solution (Sigma Chemical company, USA) in ethanol</i>	Крысы <i>Rats</i>	3,2 мг/кг <i>3.2mg/kg</i>	[28]
Кетопрофен (Sigma Chemical company, США) <i>Ketoprofen (Sigma Chemical company, USA)</i>	Крысы <i>Rats</i>	1 мг/кг <i>1 mg/kg</i>	[19]
Кетопрофен, 1% раствор для инъекций, таблетки, 5 мг для ветеринарного применения (Merial Animal Health, Великобритания) <i>1% solution for injection, 5 mg tablets for veterinary use (Merial Animal Health, UK)</i>	Кошки <i>Cats</i>	1 мг/кг <i>1 mg/kg</i>	[29]
Enantyum®, таблетки 25 мг, Menarini S.A., Барселона, Испания <i>Enantyum®, 25 mg/tablet, Menarini S.A., Barcelona, Spain</i>	Собаки <i>Dogs</i>	3 мг/кг <i>3 mg/kg</i>	[2]
Ketofen®, раствор для инъекций 100 мг/мл, для ветеринарного применения (Zoetis, США) Паста с содержанием кетопрофена 30 мг/мл <i>Ketofen®, solution for injection, 100 mg/ml, for veterinary use (Zoetis, USA)</i> <i>Ketoprofen-containing paste, 30 mg/ml</i>	Лошади <i>Horses</i>	2,2 мг/кг <i>2.2 mg/kg</i>	[30]
Ketofen®, таблетки 100 мг (Loemmers Laboratory, Уругвай) <i>Ketofen® tablets, 100 mg (Loemmers Laboratory, Uruguay)</i>	Человек (19–41 г.) <i>Human (19-41 y.o.)</i>	1 табл. (100 мг) на прием <i>1 tablet (100 mg) per dose</i>	[15]
Ketorin, таблетки 25 мг (Orion, Финляндия) <i>Ketorin tablets, 25 mg (Orion, Finland)</i>	Человек (дети) <i>Children</i>	12,5 мг на прием <i>12.5 mg per dose</i> 25 мг на прием <i>25 mg per dose</i>	[16]
Кетопрофен, сироп 1 мг/мл (Rhône-Poulenc Rorer, Antony Cedex, Франция) <i>Syrup, 1 mg/ml (Rhône-Poulenc Rorer, Antony Cedex, France)</i>	Человек (дети от 6 мес. до 7 лет) <i>Young children (6 months to 7 years)</i>	0,5 мг/кг <i>0.5 mg/kg</i>	[31]
Refastin®, таблетки 100 мг (Polpharma, Польша) <i>Refastin®, tablets, 100 mg (Polpharma, Poland)</i>	Человек <i>Human</i>	1 табл. (100 мг) на прием <i>1 tablet (100 mg) per dose</i>	[32]
Внутривенное введение / <i>Intravenous administration</i>			
Кетопрофен, водный раствор, доведенный до pH 7,5–8,0 (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) <i>Ketoprofen, aqueous solution, diluted to pH 7.5-8.0 (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO)</i>	Крысы (5 и 24 мес.) <i>Rats (5 months and 24 months)</i>	2,5 мг/кг <i>2.5 mg/kg</i> 10 мг/кг <i>10 mg/kg</i>	[33]
Кетопрофен, 1% раствор для инъекций, таблетки, 5 мг для ветеринарного применения (Merial Animal Health, Великобритания) <i>Ketoprofen, 1% solution for injection, 5 mg tablets for veterinary use (Merial Animal Health, UK)</i>	Кошки <i>Cats</i>	2 мг/кг <i>2 mg/kg</i>	[29]
Enantyum®, 50 мг/2 мл/ампула Menarini S.A., Барселона, Испания <i>Enantyum®, 50 mg/2 ml/ampoule Menarini S.A., Barcelona, Spain</i>	Собаки <i>Dogs</i>	1 мг/кг <i>1 mg/kg</i>	[2]
Кетопрофен, раствор для инъекций 100 мг/мл (BOVA compositeing, Австралия) <i>Ketoprofen, solution for injection, 100 mg/ml (BOVA compositeing, Australia)</i>	Собаки <i>Dogs</i>	1 мг/кг <i>1 mg/kg</i>	[27]
Кетопрофен, раствор для инъекций <i>Ketoprofen, solution for injection</i>	Овцы <i>Sheep</i>	3 мг/кг <i>3 mg/kg</i>	[13]
Ketoject®, раствор для инъекций 100 мг/мл, для ветеринарного применения (Selmore Pharmaceutical Limited, Lahore, Пакистан) <i>Ketoject®, solution for injection, 100 mg/ml, for veterinary use (Selmore Pharmaceutical Limited, Lahore, Pakistan)</i>	Ослы <i>Donkeys</i>	3 мг/кг <i>3 mg/kg</i>	[14]
Кетопрофен, раствор для инъекций 100 мг/мл, для ветеринарного применения (Merial SAS, Франция) <i>Ketoprofen, solution for injection, 100 mg/ml, for veterinary use (Merial SAS, France)</i>	Новорожденные свиньи (6 и 21 сут) <i>Newborn piglets (6 days and 21 days)</i>	6 мг/кг <i>6 mg/kg</i>	[21]

Продолжение таблицы 2
Table 2 (continued)

Объект исследования <i>Research object</i>	Тест-система <i>Test system</i>	Доза <i>Dose</i>	Источник <i>Source</i>
Ketofen®, раствор для инъекций 100 мг/мл, для ветеринарного применения (Zoetis, США) Паста с содержанием кетопрофена 30 мг/мл <i>Ketofen®, solution for injection, 100 mg/ml, for veterinary use (Zoetis, USA)</i> <i>Ketoprofen-containing paste, 30 mg/ml</i>	Лошади <i>Horses</i>	2,2 мг/кг <i>2.2 mg/kg</i>	[30]
Ketofen®, раствор для инъекций 100 мг/мл, для ветеринарного применения (Fort Dodge, США) <i>Ketofen®, solution for injection, 100 mg/ml, for veterinary use (Fort Dodge, USA)</i>	Ламы <i>Lamas</i>	4,4 мг/кг <i>4.4 mg/kg</i>	[17]
Кетопрофен, раствор для инъекций 100 мг/мл, для ветеринарного применения (Nature Vet Limited, Австралия) <i>Ketoprofen, solution for injection, 100 mg/ml, for veterinary use (Nature Vet Limited, Australia)</i>	Верблюды <i>Camels</i>	2 мг/кг <i>2 mg/kg</i>	[18]
Кетопрофен (Aveco Company, Fort Dodge, США) <i>Ketoprofen (Ketofen; Aveco Company, Fort Dodge, USA)</i>	Зеленая игуана <i>Green iguana</i>	2 мг/кг <i>2 mg/kg</i>	[24]
Кетофен, раствор для инъекций 100 мг/мл (Zoetis, США) <i>Ketophene, solution for injection, 100 mg/ml (Zoetis, USA)</i>	Нильская тилапия <i>Oreochromis niloticus</i>	8 мг/кг <i>8 mg/kg</i>	[34]
Ketonal®, раствор для инъекций <i>Ketonal®, solution for injection</i>	Человек <i>Human</i>	100 мг <i>100 mg</i>	[35]
Внутримышечное введение / <i>Intramuscular administration</i>			
Ketofen® 10% раствор для инъекций, для ветеринарного применения (CEVA, Болгария) и Ketofen® (Zoetis, США) <i>Ketofen®, 10% solution for injection, for veterinary use (CEVA, Bulgaria) and Ketofen® (Zoetis, USA)</i>	Коровы <i>Cows</i>	3 мг/кг <i>3 mg/kg</i>	[36]
Ketofen®, раствор для инъекций 100 мг/мл (Zoetis, США) <i>Ketofen®, solution for injection, 100 mg/ml (Zoetis, USA)</i>	Новорожденные свиньи (6±1 сут) <i>Newborn piglets (6±1 day)</i>	3 мг/кг <i>3 mg/kg</i>	[22]
Кетопрофен (Aveco Company, Fort Dodge, США) <i>Ketoprofen (Ketofen; Aveco Company, Fort Dodge, USA)</i>	Зеленая игуана <i>Green iguana</i>	2 мг/кг <i>2 mg/kg</i>	[24]
Кетофен, раствор для инъекций 100 мг/мл (Zoetis, США) <i>Ketophene, solution for injection, 100 mg/ml (Zoetis, USA)</i>	Радужная форель <i>Oncorhynchus mykiss</i>	3 мг/кг <i>3 mg/kg</i>	[34]
Ketorin, раствор для инъекций 50 мг/мл (Orion, Финляндия) <i>Ketorin, 50 mg/ml solution for injection (Orion, Finland)</i>	Человек (дети) <i>Children</i>	1 мг/кг <i>1 mg/kg</i>	[16]
Иные пути введения / <i>Other administration routes</i>			
Кетопрофен, 1% раствор для инъекций, для ветеринарного применения (Merial Animal Health, Великобритания) <i>1% solution for injection, for veterinary use (Merial Animal Health, UK)</i>	Кошки <i>Cats</i>	2 мг/кг <i>2 mg/kg</i> Подкожно <i>Subcutaneous</i>	[20]
3% гель с кетопрофеном <i>3% Ketoprofen Gel</i>	Крысы <i>Rats</i>	24 мг/кг <i>24 mg/kg</i> Трансдермально <i>Transdermal</i>	[23]
Наносистема кетопрофена для ингаляционного введения, лабораторный образец <i>Inhalation nanosystem, laboratory sample</i>	Крысы <i>Rats</i>	8 мг/кг <i>8 mg/kg</i> Эндотрахеально <i>Endotracheal</i>	[25]
Ketofen® 10% раствор для инъекций, для ветеринарного применения (CEVA, Болгария) и Ketofen® (Zoetis, США) <i>Ketofen® 10% solution for injection, for veterinary use (CEVA, Bulgaria) and Ketofen® (Zoetis, USA)</i>	Коровы <i>Cows</i>	3 мг/кг <i>3 mg/kg</i> Подкожно <i>Subcutaneous</i>	[36]
Кетопрофен, раствор для инъекций 100 мг/мл (BOVA compositeing, Австралия) <i>Solution for injection, 100 mg/ml (BOVA compositeing, Australia)</i>	Собаки <i>Dogs</i>	10 мг/кг <i>10 mg/kg</i> Трансдермально <i>Transdermal</i>	[27]

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Таблица 3. Фармакокинетические параметры кетопрофена при пероральном введении*

Table 3. Ketoprofen pharmacokinetic parameters for oral administration*

Тест-система <i>Test system</i>	Доза, мг/кг <i>Dose, mg/kg</i>	T_{max}^* , ч T_{max}^* , h	$T_{1/2}^*$, ч $T_{1/2}^*$, h	C_{max}^* , мкг/мл C_{max}^* , mcg/mL	AUC_{0-t}^* , мкг×ч/мл AUC_{0-t}^* , mcg×h/mL	MRT, ч <i>MRT, h</i>	Источник <i>Source</i>
Мыши, ♂ <i>Mice, ♂</i>	12	1,98±0,04	1,23±0,37	8,59±0,62	21,18±7,95	–	[26]
Крысы, ♂ <i>Rats, ♂</i>	1	1,0	–	1,62	11,64	–	[19]
Кошки, ♂ и ♀ <i>Cats, ♂ and ♀</i>	1	S(+)-KTP 0,95 R(-)-KTP 0,57	–	2,47	6,36	–	[29]
				1,22	1,83		
Собаки, ♂ <i>Dogs, ♂</i>	1	0,79±0,10	2,48	4,91±0,76	9,28±2,00	2,88±0,58	[2]
	3	0,83±0,13	1,94	12,47±0,62	29,10±5,69	2,58±0,32	
Лошади, ♂ и ♀ <i>Horses, ♂ and ♀</i>	2,2	R(-)-KTP 0,34±0,05	0,10±0,02	1,23±0,54	1,78±0,19	–	[30]
		S(+)-KTP 0,55±0,06	0,17±0,03	1,80±0,56	3,04±0,32		

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. T_{max} – время достижения максимальной концентрации препарата в крови; $T_{1/2}$ – период полувыведения; C_{max} – максимальная концентрация; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация–время» от введения препарата до момента последней количественно определяемой концентрации; MRT – среднее время удержания препарата в организме; «–» – нет данных; S(+)-KTP – оптический изомер S(+)-кетопрофен; R(-)-KTP – оптический изомер R(-)-кетопрофен.

* Данные представлены в формате и с количеством значащих цифр, указанным авторами исследований. Внутривенное введение для грызунов (мыши, крысы) считают эквивалентным пероральному.

Note. T_{max} , time to maximum drug concentration; $T_{1/2}$, half-life; C_{max} , maximum concentration; AUC_{0-t} , area under the concentration-time curve from drug administration to the last quantitated concentration; MRT, mean body residence time; –, no data; S(+)-KTP, optical isomer of S(+)-ketoprofen; R(-)-KTP, optical isomer of R(-)-ketoprofen. Intragastric injection was assumed to equal oral administration.

* The table data are presented in the format and with the number of significant digits specified by the authors of the studies.

сравнительно близкими (одного порядка, от 1,22 до 8,58 мкг/мл) при введении кетопрофена в дозах 1–2,2 мг/кг крысам, собакам, кошкам, лошадям [2, 19, 29, 30] и при применении в дозе 1,7 мг/кг у человека [15, 32, 37].

Изучение фармакокинетических параметров кетопрофена при внутривенном введении (табл. 4, 7) проводили с использованием крыс, кошек, кроликов, собак, лам, верблюдов, овец, ослов, свиней, зеленой игуаны [2, 13, 14, 17, 18, 21, 22, 24, 27, 38–41], а также для человека [35, 38, 39, 42]. Сопоставление данных затруднительно из-за вариабельности объектов исследования (препараты разных производителей) и доз, но в большинстве случаев (кошки, собаки, верблюды, овцы, игуаны, свиньи, крысы) $T_{1/2}$ близок к 2–3 ч [2, 13, 16, 18, 21, 24, 29, 41]; более высокие значения $T_{1/2}$ выявлены для лам – около 5,5 ч [17] и в одном исследовании для крыс (молодых и старых животных) – около 10–11 ч [33]. Схожие значения параметра MRT 1,5–2,5 ч показаны в исследованиях для кошек, кроликов, собак, верблюдов, овец, ослов и человека [2, 13,

14, 18, 29, 35, 39]. При внутримышечном введении кетопрофена (табл. 5, 7) характерны короткий $T_{1/2}$ 1,5–3 ч [13, 22, 40] и значения MRT в диапазоне 2,5–5 ч [22, 40].

Результаты проведенного анализа позволяют предположить, что основные фармакокинетические параметры инъекционных форм кетопрофена при внутривенном и внутримышечном введении схожи. В целом для трех основных путей введения (перорального, внутривенного, внутримышечного) характерна не только высокая биодоступность, но и сопоставимые значения временных фармакокинетических параметров, что отмечено авторами работ [3, 7] и в инструкциях по медицинскому применению препаратов кетопрофена, первыми (наиболее давно) зарегистрированных в Российской Федерации для применения у человека³.

В литературе представлены результаты изучения фармакокинетики кетопрофена при трансдермальном введении крысам и собакам, при эндотрахеальном введении крысам и подкожном введении кошкам (табл. 6). Однако

³ Кетопрофен, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f7c4ab0f-ed21-4566-aa9e-70a427060fc0

Кетопрофен, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e6fa1a64-2eaa-4993-9295-0a04e28fa1d4

Таблица 4. Фармакокинетические параметры кетопрофена при внутривенном введении*

Table 4. Ketoprofen pharmacokinetic parameters for intravenous administration*

Тест-система <i>Test system</i>	Доза, мг/кг <i>Dose, mg/kg</i>	$T_{1/2}$, ч $T_{1/2}$, h	AUC_{0-t} , мкг·ч/мл AUC_{0-t} , mcg·h/mL	MRT, ч <i>MRT, h</i>	Cl, л/ч <i>Cl, L/h</i>	Источник <i>Source</i>
Крысы, ♂ <i>Rats, ♂</i>	10	2,95±0,14	37,30±0,23	–	–	[41]
Кролики, ♂ <i>Rabbits, ♂</i>	4	3,15	–	1,44	0,027	[39]
Кошки, ♂ и ♀ <i>Cats, ♂ and ♀</i>	2	–	20,25 4,09	1,73 0,59	–	[29]
Собаки, ♂ <i>Dogs, ♂</i>	1 3	2,57 1,74	10,53±1,93 34,26±5,19	2,23±0,66 2,17±0,40	–	[2]
Собаки, ♂ <i>Dogs, ♂</i>	1	4,69±1,33	15,75 ±7,72	4,86 ±1,81	0,08±0,04	[27]
Лошади, ♂ и ♀ <i>Horses, ♂ and ♀</i>	2,2	R(–)KTP 0,25±0,01 S(+)KTP 0,47±0,02	3,19±0,15 6,59±0,03	–	–	[30]
Ламы, ♂ <i>Lamas, ♂</i>	4,4	5,49 5,41	168,9 176,4	7,72 7,56	–	[17]
Свиньи, ♂ и ♀ <i>Pigs, ♂ and ♀</i>	6 сут 6 days	6	S(+)KTP 3,4 (3,0–3,8) R(–)KTP 0,2 (0,2–0,3)	52,4 (42,6–64,4) 3,2 (2,6–3,9)	4,2 (3,4–5,2) 0,3 (0,2–0,4)	[21]
	21 сут 21 days		S(+)KTP 3,3 (2,8–3,7) R(–)KTP 0,4 (0,3–0,5)	88,9 (71,1–111,1) 7,1 (5,3–9,4)	4,6 (3,9–5,5) 0,5 (0,4–0,6)	
Овцы, ♂ <i>Sheep, ♂</i>	3	1,91±0,95	5,47±2,72	1,52±0,58	–	[13]
Ослы, ♂ <i>Donkeys, ♂</i>	3	–	17,02±7,4	2,44±0,48	–	[14]
Верблюды <i>Camels</i>	♂	2	2,33 2,11	14,4 16,0	2,20 2,17	[18]
	♀		1,83 1,88	19,8 22,4	2,08 2,13	
Зеленая игуана, ♂ и ♀ <i>Green iguana, ♂ and ♀</i>	2	2,7	30	18	–	[25]

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. T_{max} – время достижения максимальной концентрации препарата в крови; $T_{1/2}$ – период полувыведения; C_{max} – максимальная концентрация; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация–время» от нуля до момента последней количественно определяемой концентрации; MRT – среднее время удержания препарата в организме; «–» – нет данных; S(+)KTP – оптический изомер S(+)-кетопрофен; R(–)KTP – оптический изомер R(–)-кетопрофен.

* Данные представлены в формате и с количеством значащих цифр, указанным авторами исследований.

Note. T_{max} , time to maximum drug concentration; $T_{1/2}$, half-life; C_{max} , maximum concentration; AUC_{0-t} , area under the concentration-time curve from drug administration to the last quantitated concentration; MRT, mean body residence time; –, no data; S(+)KTP, optical isomer of S(+)-ketoprofen; R(–)KTP, optical isomer of R(–)-ketoprofen.

* The table data are presented in the format and with the number of significant digits specified by the authors of the studies.

сопоставление показателей при этих путях введения не представляется возможным, поскольку данные разрозненные и в ряде случаев были применены лекарственные формы со специальными системами доставки, изменяющие фармакокинетические параметры.

Таким образом, можно предположить, что релевантными тест-системами для пероральных и инъекционных лекарственных форм кетопрофена могут быть как грызуны, так и более крупные животные (кошки, собаки): временные фармакокинетические параметры для таких моделей схожи, а концентрации действующего вещества в крови при введении животным

и человеку в близких дозах сопоставимы. Выбор тест-системы остается за исследователем и зависит от изучаемой лекарственной формы и целей исследования. Использование релевантных тест-систем является неременным условием получения достоверной, научно обоснованной информации о безопасности лекарственного средства [43, 44]. Поэтому всестороннее рассмотрение разнообразных аспектов оценки релевантности различных видов животных для доклинических исследований является важным, однако не имеющим однозначного решения, к настоящему времени единый алгоритм и устойчивые критерии выбора отсутствуют [43, 44].

Таблица 5. Фармакокинетические параметры кетопрофена при внутримышечном введении*

Table 5. Pharmacokinetic ketoprofen parameters for intramuscular administration*

Тест-система <i>Test system</i>	Доза, мг/кг <i>Dose, mg/kg</i>	T_{max} , ч T_{max} , h	$T_{1/2}$, ч $T_{1/2}$, h	C_{max} , мкг/мл C_{max} , mcg/mL	AUC_{0-t} , мкг×ч/мл AUC_{0-t} , mcg×h/mL	MRT, ч <i>MRT, h</i>	Источник <i>Source</i>
Крысы, ♂ <i>Rats, ♂</i>	10	0,33±0,01	5,19±0,08	18,32±0,02	36,46±0,17	–	[41]
Кролики, ♂ <i>Rabbits, ♂</i>	4	0,31±0,11	3,15	21,3±1,9	–	2,86	[40]
Свиньи, ♂ <i>Piglets, ♂</i>	30	0,59	3,50	9,13	–	5,11	[22]
Зеленая игуана, ♂ и ♀ <i>Green iguana, ♂ and ♀</i>	2	–	–	–	23,0	8,2	[24]

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. T_{max} – время достижения максимальной концентрации препарата в крови; $T_{1/2}$ – период полувыведения; C_{max} – максимальная концентрация; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация–время» от нуля до момента последней количественно определяемой концентрации; MRT – среднее время удержания препарата в организме; «–» – нет данных; S(+)-КТП – оптический изомер S(+)-кетопрофен; R(-)-КТП – оптический изомер R(-)-кетопрофен.

* Данные представлены в формате и с количеством значащих цифр, указанным авторами исследований.

Note. T_{max} , time to maximum drug concentration; $T_{1/2}$, half-life; C_{max} , maximum concentration; AUC_{0-t} , area under the concentration-time curve from drug administration to the last quantitated concentration; MRT, mean body residence time; –, no data; S(+)-KTP, optical isomer of S(+)-ketoprofen; R(-)-KTP, optical isomer of R(-)-ketoprofen.

* The table data are presented in the format and with the number of significant digits specified by the authors of the studies.

Таблица 6. Фармакокинетические параметры кетопрофена при иных путях введения*

Table 6. Pharmacokinetic ketoprofen parameters for other administration routes*

Тест-система <i>Test system</i>	Доза, мг/кг <i>Dose, mg/kg</i>	T_{max} , ч T_{max} , h	$T_{1/2}$, ч $T_{1/2}$, h	C_{max} , мкг/мл C_{max} , mcg/mL	AUC_{0-t} , мкг×ч/мл AUC_{0-t} , mcg×h/mL	MRT, ч <i>MRT, h</i>	Источник <i>Source</i>
Крысы, ♂ (трансдермальное введение) <i>Rats, ♂ (transdermal administration)</i>	24 мг/кг <i>24 mg/kg</i>	5,00±1,00	53,87±44,55	2,87±0,68	56,36±6,97	–	[23]
Крысы, ♂ (эндотрахеальное введение) <i>Rats, ♂ (endotracheal administration)</i>	8 мг/кг <i>8 mg/kg</i>	0,25±0,00	2,07 ±0,75	15,14±4,75	14,12±3,21	2,20±0,90	[25]
Кошки, ♂ и ♀ (подкожное введение) <i>Cats, ♂ and ♀ (subcutaneous injection)</i>	2 мг/кг <i>2 mg/kg</i>	R(-)-КТП 0,25±0,04 S(+)-КТП 0,53±0,12	0,44±0,19 1,62±1,14	3,79 4,31	3,08 8,78	0,68±0,16 1,73±0,27	[20]
Собаки, ♂ (трансдермальное введение) <i>Dogs, ♂ (transdermal administration)</i>	10 мг/кг <i>10 mg/kg</i>	9,14±3,98	25,77±22,14	0,52±0,28	8,13±4,28	41,63±32,33	[27]

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. T_{max} – время достижения максимальной концентрации препарата в крови; $T_{1/2}$ – период полувыведения; C_{max} – максимальная концентрация; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация–время» от нуля до момента последней количественно определяемой концентрации; MRT – среднее время удержания препарата в организме; «–» – нет данных; S(+)-КТП – оптический изомер S(+)-кетопрофен; R(-)-КТП – оптический изомер R(-)-кетопрофен.

* Данные представлены в формате и с количеством значащих цифр, указанным авторами исследований.

Note. T_{max} , time to maximum drug concentration; $T_{1/2}$, half-life; C_{max} , maximum concentration; AUC_{0-t} , area under the concentration-time curve from drug administration to the last quantitated concentration; MRT, mean body residence time; –, no data; S(+)-KTP, optical isomer of S(+)-ketoprofen; R(-)-KTP, optical isomer of R(-)-ketoprofen.

* The table data are presented in the format and with the number of significant digits specified by the authors of the studies.

Таблица 7. Фармакокинетические параметры кетопрофена у человека при разных путях введения*

Table 7. Pharmacokinetic ketoprofen parameters in humans for different administration routes*

Путь введения <i>Administration route</i>	Доза, мг/кг <i>Dose, mg/kg</i>		T_{max} , ч T_{max} , h	$T_{1/2}$, ч $T_{1/2}$, h	C_{max} мкг/мл C_{max} mcg/mL	AUC_{0-t} мкг×ч/мл AUC_{0-t} mcg×h/mL	Cl, л/ч <i>Cl, L/h</i>	MRT, ч <i>MRT, h</i>	Источник <i>Source</i>
Пероральное введение <i>Oral administration</i>	1,7**	Без еды <i>Fasting</i>	0,75 (0,5–1,5)	–	4,17±0,80	13,4±2,08	–	–	[15]**
		С едой <i>Fed</i>	2,2 (1,0–4,0)		2,41±0,33	12,3±2,19			
		Без еды <i>Fasting</i>	1,0 (0,5–3,0)		4,26±1,16	13,9±2,37			
		С едой <i>Fed</i>	1,5 (0,5–6,0)		2,70±1,03	13,5±3,29			
	1,7**		0,47±0,25	2,07±0,75	3,42±0,99	8,09±2,80	–	2,92±0,89	[32]
	1,7**		1,33±0,75	3,2	8,58±3,35	–	–	–	[37]
	12,5 25	0,5 (0,5–1,0) 0,5 (0,5–1,0)	1,4±0,2 1,5±0,5	5,2±1,6 4,5±1,2	11,3±1,6 10,7±1,6	–	–	–	[16]
	0,5	–	2,0±0,7 1,9±0,6	3,0±0,7 3,1±0,6	5,5±1,1 4,8±0,9	–	2,0±0,3 1,7±0,3	–	[31]
Внутривенное введение <i>Intravenous administration</i>	1	–	1,3±0,22	–	47,6±1,11	–	0,09±0,02	–	[42]
	1,7**	–	1,79±0,50	–	20,00±3,46	–	5,16±0,90	–	[38]
	1,7**	–	2,05±0,58	–	–	–	5,10±1,14	–	[39]
	1,7**	–	2,42±0,82	–	28,80±13,75	1,50±0,25	–	–	[35]
Внутримышечное введение <i>Intramuscular administration</i>	1	0,5 (0,25–1,0)	1,6±0,4	5,7±1,2	11,6±2,0	–	–	–	[16]

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. T_{max} – время достижения максимальной концентрации препарата в крови; $T_{1/2}$ – период полувыведения; C_{max} – максимальная концентрация; AUC_{0-t} – площадь под кривой «концентрация–время» от введения препарата до момента последней количественно определяемой концентрации; MRT – среднее время удержания препарата в организме; «–» – нет данных; S(+)-KTP – оптический изомер S(+)-кетопрофен; R(–)-KTP – оптический изомер R(–)-кетопрофен.

* Данные представлены в формате и с количеством значащих цифр, указанным авторами исследований.

** Участники исследования получали 1 табл. 100 мг, для удобства сопоставления данных проведен пересчет дозы с учетом средней массы человека 60 кг (100 мг/60 кг≈1,7 мг/кг).

*** Использовали препарат с модифицированным высвобождением.

Note. T_{max} , time to maximum drug concentration; $T_{1/2}$, half-life; C_{max} , maximum concentration; AUC_{0-t} , area under the concentration-time curve from drug administration to the last quantitated concentration; MRT, mean body residence time; –, no data; S(+)-KTP, optical isomer of S(+)-ketoprofen; R(–)-KTP, optical isomer of R(–)-ketoprofen.

* The table data are presented in the format and with the number of significant digits specified by the authors of the studies.

** The study participants received 1 tablet (100 mg dose); for ease of comparison, the dose was recalculated taking into account the average human weight of 60 kg (100 mg/60 kg≈1.7 mg/kg).

*** A modified-release drug form was used.

Факторы, влияющие на фармакокинетику

В исследовании М. Lorier и соавт. [15] была проведена оценка влияния пищи на фармакокинетику кетопрофена. Авторами отмечена тенденция у мужчин и женщин при пероральном приеме кетопрофена в лекарственной форме с модифицированным высвобождением после еды к снижению максимальной концентрации препарата в плазме крови и увеличению времени ее достижения при сопоставимых уровнях значений площади под фармакокинетической

кривой (AUC) по сравнению с данными, полученными натощак.

О влиянии возраста на фармакокинетические параметры предположительно можно судить по результатам ряда работ. Попытка сопоставить данные для взрослых [15, 32] и для детей [16, 31] при приеме препаратов кетопрофена внутрь (табл. 3) показала, что время достижения максимальной концентрации у детей (около 0,5 ч) незначительно ниже, чем у взрослых (около 0,5–1 ч), а уровни значений C_{max} и площади

под кривой «концентрация–время» от введения препарата до момента последней количественно определяемой концентрации (AUC_{0-t}) схожи независимо от возраста участников исследования. При внутривенном введении препарата молодым и старым крысам [33], а также свиньям в возрасте 6 и 21 сут [21], в рамках каждого из исследований получены близкие значения основных параметров. Таким образом, возраст, вероятно, не оказывает существенного влияния на основные фармакокинетические параметры кетопрофена при внутривенном и пероральном введении.

В ряде работ обсуждались аспекты влияния пола на фармакокинетические параметры. В исследовании N.A. Al Katheeri и соавт. [18] при внутривенном введении препарата верблюдам наблюдали значительные различия в фармакокинетических параметрах у самок и самцов: концентрация кетопрофена была выше в плазме крови самок, тогда как клиренс оказался выше у самцов. В работе M. Lorier и соавт. [15] приведены данные о том, что концентрация кетопрофена при пероральном введении после приема пищи у мужчин была выше, чем у женщин, и в некоторых случаях эти различия были достаточно значительными (статистически значимыми). По мнению авторов, более низкий уровень pH в двенадцатиперстной кишке у мужчин способствовал более эффективной абсорбции кетопрофена после еды, а у женщин, несмотря на высокую пероральную биодоступность кетопрофена, 15–20% дозы препарата не всасывалось из-за повышенного pH [15]. Отметим, что данные этих двух исследований противоречивы: в первом случае на примере лабораторных животных и внутривенного пути введения отмечены более высокие концентрации у самок, во втором – при пероральном введении у человека – у представителей мужского пола. Однако в целом эти факты указывают на вероятность гендерных различий в эффекте применения кетопрофена, что, возможно, необходимо учитывать в клинической практике.

Лекарственное взаимодействие

Многие исследователи изучали взаимодействие кетопрофена с другими действующими веществами. Например, в работе R. Medina-López и соавт. [28] рассмотрена фармакокинетика кетопрофена при совместном введении с кофеином. Комбинированный препарат кетопрофена

и кофеина при пероральном введении показал преимущественное увеличение эффективности по сравнению с кетопрофеном, введенным отдельно. Данные исследования [28] не включены в сравнительное рассмотрение материалов по пероральному введению кетопрофена (табл. 3), поскольку крыс за 3 ч до введения кетопрофена наркотизировали, что могло повлиять на абсолютные значения фармакокинетических параметров.

J. De Koster и соавт. [36] в исследовании фармакокинетического взаимодействия кетопрофена с тулатромицином установили, что кетопрофен в составе комбинированного препарата имел более продолжительный $T_{1/2}$ и более низкую C_{max} по сравнению с монопрепаратами. Такое изменение в фармакокинетическом профиле приводило к увеличению площади под кривой «концентрация–время» от момента введения препарата до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$) для кетопрофена в составе комбинированного препарата. При изучении взаимодействия между кетопрофеном и парацетамолем H.-X. Qiu и соавт. [26] не было выявлено значительных различий T_{max} , C_{max} , $AUC_{0-\infty}$ при использовании кетопрофена в дозе 12 мг/кг как в виде монопрепарата, так и в комбинации в дозе 36 мг/кг. Эти данные свидетельствуют о том, что совместное применение кетопрофена и парацетамола не приводит к изменению биодоступности кетопрофена.

Влияние совместно применяемых препаратов на пути биотрансформации может изменить их поведение в организме. Биотрансформация кетопрофена протекает двумя основными путями: гидроксилированием, а также соединением с глюкуроновой кислотой. 1-я фаза метаболизма осуществляется с вовлечением микросомальных ферментов печени, ключевую роль среди которых занимает цитохром P450. Но роль конкретных изоферментов цитохрома P450 в метаболизме кетопрофена до конца не определена. Известно, что препараты группы НПВП метаболизируются с вовлечением изофермента CYP2C9 [41]. Активность изоферментов цитохрома P450 во многом зависит от однонуклеотидных полиморфизмов генов, кодирующих одноименные изоферменты, что может оказывать влияние на эффективность и безопасность НПВП [45]. Однако основным путем метаболизма считают образование глюкуронидов, являющихся неактивными метаболитами, в виде которых

кетопрофен выводится из организма с мочой⁴. Таким образом, при применении кетопрофена в составе комплексной терапии возможно изменение его фармакокинетических параметров, что необходимо анализировать и принимать во внимание в клинической практике для обеспечения безопасности фармакотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ доступной информации позволил предположить, что релевантными тест-системами при изучении фармакокинетики кетопрофена, по крайней мере при пероральном, внутривенном и внутримышечном путях введения, могут быть грызуны и крупные животные (кошки, собаки).

Таким образом, на примере достаточно хорошо изученного соединения группы НПВП кетопрофена показана оправданность сбора и обобщения разнородных фармакокинетических данных, а также подтверждена сложность их сопоставления в связи с вариабельностью тест-систем, объектов исследования, дозировок и путей введения. В целом информация такого рода способствует разностороннему рассмотрению и более глубокому пониманию различных аспектов всасывания, распределения, выведения лекарственных веществ в организме человека и животных, совершенствованию доклинических и клинических исследований и дальнейшего клинического применения различных лекарственных средств.

Литература / References

1. Вдовиченко ВП, Коршак ТА, Борознова ЭС и др. Кетопрофен: в поисках НПВС первого выбора. *Медицинские новости*. 2021;(8):51–3.
2. Vdovichenko VP, Korshak TA, Boroznova ES, et al. Ketoprofen: in search of first-choice NSAIDs. *Medical News*. 2021;(8):51–3 (In Russ.). EDN: [FHZWUV](https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2014.03.021)
3. Serrano-Rodríguez JM, Serrano JM, Rodríguez JM, et al. Pharmacokinetics of the individual enantiomer S-(+)-ketoprofen after intravenous and oral administration in dogs at two dose levels. *Res Vet Sci*. 2014;96(3):523–5. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2014.03.021>
4. Беляцкая АВ, Краснюк (мл.) ИИ, Краснюк ИИ и др. Кетопрофен: применение и лекарственные формы. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(2):102–7.
5. Belyatskaya AV, Krasnyuk (Jr) II, Krasnyuk II, et al. Ketoprofen: Application and dosage forms. *Drug Development & Registration*. 2017;(2):102–7 (In Russ.). EDN: [XOQJOP](https://doi.org/10.2165/00003088-199019030-00004)
6. Jamali F, Brooks DR. Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers. *Clin Pharmacokinet*. 1990;19(3):197–217. <https://doi.org/10.2165/00003088-199019030-00004>
7. Сарци-Путтини П, Атзени Ф, Ланата Л и др. Боль и кетопрофен: какова его роль в клинической практике? *Reumatismo*. 2010;62(3):172–88.
8. Sartsi-Puttini P, Atzeni F, Lanata L, et al. Pain and ketoprofen: What is its role in clinical practice? *Reumatismo*. 2010;62(3):172–88 (In Russ.). <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2010.172>
9. Балабанова РМ, Чичасова НВ, Шмидт ЕИ. Имеет ли преимущества кетопрофена лизиновая соль в купировании боли при ревматических заболеваниях. *Поликлиника*. 2011;(3):128–31.
10. Balabanova RM, Chichasova NV, Shmidt EI. Does ketoprofen lysine salt have advantages in relieving pain in rheumatic diseases? *Polyclinic*. 2011;(3):128–31 (In Russ.). EDN: [TWGDCR](https://doi.org/10.1007/s13318-015-0313-2)
11. Верлан НВ. Новые лекарственные формы нестероидных противовоспалительных препаратов — улучшенная эффективность и безопасность. *Сибирский медицинский журнал*. 2013;119(4):127–8.
12. Verlan NV. New dosage forms of nonsteroidal anti-inflammatory drugs — improved efficacy and safety. *Siberian Medical Journal*. 2013;119(4):127–8 (In Russ.). EDN: [QIWQWP](https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.2001.00321.x)
13. Таратухин ЕО. Анальгетическая и противовоспалительная терапия: перспективы применения кетопрофена. *Терапия*. 2017;(17):21–4.
14. Taratukhin EO. Analgesic and anti-inflammatory therapy: Prospects for the use of ketoprofen. *Therapy*. 2017;7(17):21–4 (In Russ.). EDN: [ZVMSZD](https://doi.org/10.5530/rjps.2015.4.7)
15. Kaushik K, Sudheer P. Formulation and evaluation of niosomal drug delivery system of ketoprofen. *RGUHS J Pharm Sci*. 2016;5(4):173–80. <https://doi.org/10.5530/rjps.2015.4.7>
16. Saif AA, Alburyhi MM, Noman M. Ketoprofen-excipient compatibility studies for advanced drug delivery systems development. *World J Pharm Pharm Sci*. 2025;14(4):92–123. <https://doi.org/10.20959/wjpps20254-29603>
17. Bimbrawh S, Chopra S, Ansari MJ, et al. Biocompatible phospholipid-based nanovesicular drug delivery system of ketoprofen: Systematic development, optimization, and preclinical evaluation. *Biotechnol Appl Biochem*. 2023;70(1):51–67. <https://doi.org/10.1002/bab.2328>
18. Косман ВМ, Карлина МВ, Макарова МН. Опыт разработки биоаналитических методик методом ВЭЖХ с УФ-детектированием. *Фармация*. 2020;69(3):23–35.
19. Kosman VM, Karlina MV, Makarova MN. Experience in the development of bioanalytical techniques by HPLC with UV detection. *Pharmacy*. 2020;69(3):23–35 (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-03-04>
20. Ali A, Afzal S, Ashraf M, et al. Pharmacokinetic study of ketoprofen in healthy sheep under local conditions of Pakistan. *J Anim Plant Sci*. 2012;22(3):588–92.
21. Anwer M, Rasheed M, Ashraf M. Pharmacokinetics of ketoprofen in healthy donkeys in Pakistan. *J Anim Plant Sci*. 2012;22(4):966–9.
22. Lorier M, Magallanes L, Ibarra M, et al. Stereoselective pharmacokinetics of ketoprofen after oral administration of modified-release formulations in caucasian healthy subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2016;41(6):787–93. <https://doi.org/10.1007/s13318-015-0313-2>
23. Kokki H, Tuomilehto H, Karvinen M. Pharmacokinetics of ketoprofen following oral and intramuscular administration in young children. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57(9):643–7. <https://doi.org/10.1007/s002280100339>
24. Navarre CB, Ravis WR, Campbell J, et al. Stereoselective pharmacokinetics of ketoprofen in llamas following intravenous administration. *J Vet Pharmacol Ther*. 2001;24(3):223–6. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.2001.00321.x>
25. Al Katheeri NA, Wasfi IA, Lambert M, et al. Pharmacokinetics of ketoprofen enantiomers after intravenous administration of racemate in camels: Effect of gender. *J Vet Pharmacol Ther*. 2000;23(3):137–43. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2885.2000.00264.x>

⁴ Кетопрофен, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг. https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b606ede9-0aaf-44c2-9664-54020028f900

Кетопрофен, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл. https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b0a88c6d-c995-43ed-ae27-9743987c0305

19. Radwan MA. Zidovudine, diclofenac and ketoprofen pharmacokinetic interactions in rats. *J Pharm Pharmacol*. 2000;52(6):665–9. <https://doi.org/10.1211/0022357001774507>
20. Pelligand L, King JN, Hormazabal V, et al. Differential pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of robenacoxib and ketoprofen in a feline model of inflammation. *J Vet Pharmacol Ther*. 2014;37(4):354–66. <https://doi.org/10.1111/jvp.12107>
21. Fosse TK, Horsberg TE, Haga HA, et al. Enantioselective pharmacokinetics of ketoprofen in piglets: The significance of neonatal age. *J Vet Pharmacol Ther*. 2011;34(2):153–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2010.01205.x>
22. Nixon E, Almond GW, Baynes RE, Messenger KM. Comparative plasma and interstitial fluid pharmacokinetics of meloxicam, flunixin, and ketoprofen in neonatal piglets. *Front Vet Sci*. 2020;7:82. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00082>
23. So JW, Park HH, Lee SS, et al. Effect of microneedle on the pharmacokinetics of ketoprofen from its transdermal formulations. *Drug Deliv*. 2009;16(1):52–6. <https://doi.org/10.1080/10717540802518082>
24. Tuttle AD, Papich M, Lewbart GA, et al. Pharmacokinetics of ketoprofen in the green iguana (*Iguana iguana*) following single intravenous and intramuscular injections. *J Zoo Wildl Med*. 2006;37(4):567–70. <https://doi.org/10.1638/06-029.1>
25. Карлина МВ, Косман ВМ, Пожарицкая ОН и др. Экспериментальное исследование фармакокинетики наносистемы кетопрофена для ингаляционного введения. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2016;79(7):21–4. Karlina MV, Kosman VM, Pozharitskaya ON, et al. An experimental study of the pharmacokinetics of the ketoprofen nanosystem for inhalation administration. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2016;79(7):21–4 (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2016-79-7-21-24>
26. Qiu HX, Liu J, Kong H, et al. Isobolographic analysis of the antinociceptive interactions between ketoprofen and paracetamol. *Eur J Pharmacol*. 2007;557(2–3):141–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.11.017>
27. Ravuri HG, Satake N, Balmanno A, et al. Pharmacokinetic evaluation of a novel transdermal ketoprofen formulation in healthy dogs. *Pharmaceutics*. 2022;14(3):646. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030646>
28. Medina-Lopez R, Vara-Gama N, Soria-Arteche O, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of (S)-ketoprofen co-administered with caffeine: A preclinical study in arthritic rats. *Pharmaceutics*. 2018;10(1):20. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10010020>
29. Lees P, Taylor PM, Landoni FM, et al. Ketoprofen in the cat: Pharmacodynamics and chiral pharmacokinetics. *Vet J*. 2003;165(1):21–35. [https://doi.org/10.1016/s1090-0233\(02\)00168-5](https://doi.org/10.1016/s1090-0233(02)00168-5)
30. Knych HK, Arthur RM, Steinmetz S, McKemie DS. Pharmacokinetics of ketoprofen enantiomers following intravenous and oral administration to exercised Thoroughbred horses. *Vet J*. 2016;207:196–8. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.09.018>
31. Kokki H, Le Liboux A, Jekunen A, et al. Pharmacokinetics of ketoprofen syrup in small children. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(4):354–9. <https://doi.org/10.1177/00912700022009053>
32. Porazka J, Karbownik A, Murawa D, et al. The pharmacokinetics of oral ketoprofen in patients after gastric resection. *Pharmacol Rep*. 2017;69(2):296–9. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2016.11.010>
33. Satterwhite J, Boudinot F. Pharmacokinetics of ketoprofen in rats: effect of age and dose. *Biopharm Drug Dispos*. 1992;13(3):197–212. <https://doi.org/10.1002/bdd.2510130306>
34. Greene W, Mylniczzenko ND, Storms T, et al. Pharmacokinetics of ketoprofen in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) and rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Front Vet Sci*. 2020;7:585324. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.585324>
35. Porazka J, Szatek E, Żółtaszek W, et al. Influence of obesity on pharmacokinetics and analgesic effect of ketoprofen administered intravenously to patients after laparoscopic cholecystectomy. *Pharmacol Rep*. 2020;72(3):763–8. <https://doi.org/10.1007/s43440-019-00042-9>
36. De Koster J, Boucher JF, Tena JK, et al. Co-formulation of ketoprofen with tulathromycin alters pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of ketoprofen in cattle. *J Vet Pharmacol Ther*. 2022;45(1):69–82. <https://doi.org/10.1111/jvp.12999>
37. Williams RL, Upton RA. The clinical pharmacology of ketoprofen. *J Clin Pharmacol*. 1988;28(s1):S13–22. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1988.tb05971.x>
38. Debruyne D, de Ligny B, Ryckelynck J, et al. Clinical pharmacokinetics of ketoprofen after single intravenous administration as a bolus or infusion. *Clin Pharmacokinet*. 1987;12(3):214–21. <https://doi.org/10.2165/00003088-198712030-00003>
39. Hurault de Ligny B, Debruyne D, Ryckelynck JP, et al. Pharmacokinetics of intravenous ketoprofen. Therapeutic value in renal colic. *Nephrologie*. 1989;10(1):23–6 [In French]. PMID: 2716941.
40. Wong C, Wang DP. Pharmacokinetics of ketoprofen after intravenous and intramuscular administrations to rabbits. *Drug Dev Ind Pharm*. 1994;20(6):1075–83. <https://doi.org/10.3109/03639049409038352>
41. Wang S, Zhong H, Liu S, et al. Studies on pharmacokinetics of ketoprofen injection in rats. *Lat Am J Pharm*. 2015;4(7):1311–31.
42. Kokki H, Karvinen M, Jekunen A. Pharmacokinetics of a 24-hour intravenous ketoprofen infusion in children. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46(2):194–8. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2002.460213.x>
43. Енгальчева ГН, Сюбаев РД. Выбор релевантных видов животных для проведения доклинических исследований безопасности лекарственных средств: обзор. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2025;13(1):31–43. Engalycheva GN, Syubaev RD. Relevant species selection for pre-clinical safety studies of medicines: A review. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2025;13(1):31–43 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-460>
44. Мирошников МВ, Султанова КТ, Макарова МН, Макаров ВГ. Сравнительный обзор активности ферментов системы цитохрома P450 человека и лабораторных животных. Прогностическая ценность доклинических моделей *in vivo*. *Трансляционная медицина*. 2022;9(5):44–77. Miroshnikov MV, Sultanova KT, Makarova MN, Makarov VG. A comparative review of the activity of enzymes of the cytochrome P450 system in humans and laboratory animals. Prognostic value of preclinical models *in vivo*. *Translational Medicine*. 2022;9(5):44–77 (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2022-9-5-44-77>
45. Морозова ТЕ, Шацкий ДА, Ших НВ и др. Фармакогенетические аспекты послеоперационного обезболивания кетопрофеном у больных кардиохирургического профиля. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;17(5):719–23. Morozova TE, Shatskiy DA, Shikh NV, et al. Pharmacogenetic aspects of postoperative anesthesia with ketoprofen in cardiac surgery patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(5):719–23 (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-10-11>

Дополнительная информация. Таблица 1 размещена на сайте журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-497-tabl>

Additional information. Table 1 is published on the website of *Safety and Risk of Pharmacotherapy*.

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2025-497-tabl>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Е.М. Петрова* – сбор и обработка данных, подготовка текста

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Elizaveta M. Petrova* collected analysed data collection, manuscript

рукописи и таблиц; *В.М. Косман* — концепция работы, написание и доработка текста рукописи; *М.В. Карлина* — обсуждение результатов, критический анализ текста рукописи; *М.Н. Макарова, В.Г. Макаров* — участие в формулировке выводов, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

text, and tables. *Vera M. Kosman* conceptualised the study, wrote and revised the text. *Marina V. Karlina* discussed the results and overviewed the publication text. *Marina N. Makarova, Valery G. Makarov* participated in formulating the conclusions and approved the final manuscript version for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Петрова Елизавета Михайловна

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1686-7541>

Косман Вера Михайловна, канд. фарм. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9690-1935>

Карлина Марина Валерьевна, канд. биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6292-8934>

Макарова Марина Николаевна, д-р мед. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>

Макаров Валерий Геннадьевич, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>

Elizaveta M. Petrova

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1686-7541>

Vera M. Kosman, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9690-1935>

Marina V. Karlina, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6292-8934>

Marina N. Makarova, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3176-6386>

Valery G. Makarov, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2447-7888>

Поступила 03.04.2025

После доработки 11.07.2025

Принята к публикации 11.09.2025

Online first 17.09.2025

Received 3 April 2025

Revised 11 July 2025

Accepted 11 September 2025

Online first 17 September 2025