

# Ibuprofén vo svetle faktov: od histórie objavu originálnej molekuly ku klinickým dôkazom jej účinnosti

**Doc. PharmDr. Andrea Gažová, PhD.**

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

Ibuprofén, ktorý bol pripravený ako bezpečnejšia alternatíva liečby reumatoidnej artritídy ku kyseline acetylsalicylovej a kortikosteroidom s cieľom znížiť nežiaduce účinky, vďačí za svoj objav Dr. Stewartovi Adamsovi. Mechanizmus jeho účinku spočíva v neselektívnej inhibícii cyklooxygenázy (COX), čo vedie k potlačeniu produkcie prostaglandínov zodpovedných za zápal a bolesť. Dáta o klinickej účinnosti hodnotené parametrom NNT (Number Needed to Treat) poukazujú na vysokú efektivitu aj v kombinácii s paracetamolom. Porovnávacie štúdie dokumentujú jeho využitie pri akútnej bolesti, napríklad po extrakcii zuba, kde sa často javí ako nadradený paracetamolu. Liečivo sa štandardne využíva aj v indikáciách, ako je migréna, tenzná bolesť hlavy a primárna dysmenorea. Lieková forma a rýchlosť disolúcie majú významný vplyv na nástup analgetického účinku. Bezpečnostný profil lieku je charakterizovaný lepšou gastrointestinálnou toleranciou v porovnaní s kyselinou acetylsalicylovou. Postavenie ibuprofenu v modernej farmakoterapii na základe princípov medicíny založenej na dôkazoch je klinicky relevantné a vysoko etablované.

**Kľúčové slová:** ibuprofén, nesteroidné antiflogistiká (NSAID), reumatoidná artritída, NNT, Stewart Adams, akútna bolesť

## Ibuprofen in light of the facts: from the history of the discovery of the original molecule to clinical evidence of its effectiveness

Ibuprofen, which was developed as a safer alternative to acetylsalicylic acid and corticosteroids for the treatment of rheumatoid arthritis with the aim of reducing adverse effects, owes its discovery to Dr. Stewart Adams. Its mechanism of action lies in the non-selective inhibition of cyclooxygenase (COX), leading to the suppression of the production of prostaglandins responsible for inflammation and pain. Clinical efficacy data evaluated by the NNT (Number Needed to Treat) parameter indicate high effectiveness, also in combination with paracetamol. Comparative studies document its use in acute pain, for example after dental extraction, where it often appears superior to paracetamol. The drug is also standardly used in indications such as migraine, tension-type headache, and primary dysmenorrhea. The pharmaceutical form and dissolution rate have a significant impact on the onset of the analgesic effect. The safety profile of the drug is characterized by better gastrointestinal tolerance compared to acetylsalicylic acid. The position of ibuprofen in modern pharmacotherapy, based on the principles of evidence-based medicine, is clinically relevant and highly established.

**Key words:** ibuprofen, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), rheumatoid arthritis, NNT, Stewart Adams, acute pain

Prakt. lekár., 2025;15(3-4):95-98

## Príbeh vývoja a vzniku ibuprofenu

História medicíny je často lemovaná náhodnými objavmi, no príbeh ibuprofenu predstavuje jeden z prvých a najvýznamnejších príkladov systematického, cieľavedomého farmakologického výskumu, ktorý zmenil paradigmu liečby bolesti. Na začiatku príbehu originálneho lieku s obsahom ibuprofenu nestála náhoda, ale cieľavedomá práca mladého muža menom Stewart Adams. Jeho príbeh sa začal písať, keď ako 16-ročný nastúpil do učenia v malej firemnej lekární spoločnosti Boots Pure Drug Company. Hoci po škole nemal jasnú predstavu o živote, táto skúsenosť predurčila jeho smerovanie (1, 2, 3, 4).

Po vyštudovaní farmácie v Nottinghamu a získaní titulu PhD. z farmakológie

v Leeds sa v roku 1952 vrátil do Boots Pure Drug Company, kde dostal úlohu nájsť liek na reumatoidnú artritídu, ktorý by bol rovnako účinný ako steroidy, ale by mal menšie nežiaduce účinky. V tej dobe trhu dominovala kyselina acetylsalicylová v lieku Aspirín, ktorá si však pre dosiahnutie relevantného protizápalového účinku pri reumatoidnej artritíde vyžadovala dávkovanie v podobe 12 až 18 tabliet denne (až 5 – 6 gramov). Takéto dávky nevyhnutne viedli k závažnej gastrointestinálnej intolerancii, tinitu a riziku krvácania, čo mnohí pacienti netolerovali. Druhou voľbou na liečbu reumatoidnej artritídy bol kortizón, ktorý síce priniesol úľavu, ktorá však bola pri dlhodobom užívaní spájaná s devastujúcimi systémovými účinkami (osteoporóza, imunosupresia, metabolický rozvrat) (1, 2, 3, 4).

Dr. Stewart Adams, spolu s chemikom Dr. Johnom Nicholsonom, začali systematický skríning. V 50. rokoch ešte nebol známy mechanizmus inhibície cyklooxygenázy (objasnený Sirom Johnom Vanom až v roku 1971), preto sa výskum musel spoliehať na in vivo modely. Dr. Stewart Adams vyvinul inovatívny model erytému vyvolaného UV žiarením na koži morčiat. Predpokladal, že látka schopná potlačiť začervenanie spôsobené UV žiarením bude mať aj protizápalový účinok pri artritíde. Tento predpoklad sa ukázal ako kľúčový, hoci mechanizmus (inhibícia lokálnej syntézy prostaglandínov) bol objasnený až neskôr (1, 2, 3, 4).

Cesta k úspechu bola dláždená stovkami neúspechov. Nadšení bádatelia syntetizovali a otestovali viac ako 600

zlúčenín. Mnohé deriváty kyseliny salicylovej zlyhali. Niekoľko sľubných kandidátov postúpilo do klinických skúšok, ale boli stiahnuté pre neúčinnosť alebo toxicitu. Tieto zlyhania viedli k zásadnému rozhodnutiu opustiť výskum salicylátov a zamerať sa na karboxylové kyseliny, konkrétne na deriváty kyseliny fenylpropiónovej (1, 2, 3, 4).

Zlom nastal na začiatku 60. rokov objavom zlúčeniny s kódovým označením RD 13621, chemicky 2-(4-izobutylfenyl)propiónovej kyseliny. Patentová prihláška bola podaná v roku 1961. Táto molekula, neskôr nazvaná ibuprofén, vykazovala v predklinických testoch unikátnu kombináciu vlastností. Bola približne 20-krát účinnejšia ako aspirín v protizápalových testoch, ale vykazovala výrazne nižšiu toxicitu (1, 2, 3, 4).

História medicíny pozná málo prípadov, keď výskumník testuje liek sám na sebe s takým dramatickým výsledkom, ako to urobil Dr. Stewart Adams. Ešte pred oficiálnym uvedením lieku na trh, v období klinického testovania, mal Dr. Adams predniesť kľúčovú prednášku na farmakologickej konferencii v Moskve. Po spoločenskom večeri s hosťiteľmi sa Adams prebudil s ťažkou a neznesiteľnou pulzujúcou bolesťou hlavy. V zúfalej snahe byť schopný prednášať, siahol po 600 mg dávke vtedy ešte experimentálnej látky, po ibuprofene. Efekt bol, podľa jeho vlastných slov, ktoré uviedol v rozhovore s ním, takmer magický. Bolesť ustúpila, vedomie sa vyjasnilo a prednáška prebehla úspešne. Tento neoficiálny experiment bol prvým dôkazom účinnosti ibuprofenu pri bolesti hlavy indukovanej alkoholom a demonštroval jeho silný analgetický potenciál aj mimo sféry reumatoidnej artritídy. Prvá oficiálna klinická štúdia prebehla v roku 1966 v Edinburghu pod vedením reumatológa Dr. Toma Chalmersa na šiestich pacientoch s reumatoidnou artritídou. Výsledky potvrdili, že ibuprofén poskytuje úľavu porovnateľnú s aspirínom, ale bez jeho devastačných účinkov na žalúdok (1, 2, 3, 4).

Liek bol uvedený na trh v Spojenom kráľovstve v roku 1969 pod značkou Brufen® ako liek na predpis. V USA nasledovalo schválenie v roku 1974. Bezpečnostný profil lieku bol

**Tabuľka 1.** Základná farmakokinetická charakteristika ibuprofenu v originálnom lieku

| Fáza                             | Opis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Absorpcia</b>                 | Po perorálnom podaní sa absorbuje rýchlo a takmer úplne (> 80 %). Vrcholová plazmatická koncentrácia ( $C_{max}$ ) sa pri štandardných tabletách dosahuje za 1 až 2 hodiny.                                                                                                                                                         |
| <b>Vplyv potravy</b>             | Podanie s jedlom môže mierne predĺžiť $T_{max}$ a znížiť $C_{max}$ , ale neovplyvňuje celkovú biologickú dostupnosť (AUC). Pre rýchly nástup analgézie sa odporúča podanie nalačno a zapitie vodou, pre chronickú liečbu a ochranu GIT s jedlom.                                                                                    |
| <b>Distribúcia</b>               | Ibuprofén sa v extrémne vysokej miere viaže na plazmatické bielkoviny (> 99 %). Táto vlastnosť ho udržiava v cievnom riečisku, ale zároveň umožňuje prienik do synoviálnej tekutiny, kde pri chronickom zápale (RA, OA) dosahuje stabilné a dlhotrvajúce koncentrácie, často vyššie než v plazme po niekoľkých hodinách od podania. |
| <b>Metabolizmus a eliminácia</b> | Metabolizuje sa v pečeni (najmä cytochrómom CYP2C9) na neaktívne metabolity (hydroxy- a karboxy- deriváty), ktoré sa vylučujú obličkami. Polčas eliminácie ( $t_{1/2}$ ) je krátky, cca 1,8 – 2 hodiny. Tento krátky polčas je z hľadiska bezpečnosti kľúčový – zabraňuje kumulácii liečiva v organizme aj pri opakovanom podávaní. |

natoľko presvedčivý, že v roku 1983 sa ibuprofén stal prvým NSAID, ktorý bol v UK preradený z kategórie liekov viazaných na lekárske predpis do voľného predaja (OTC). Tento krok otvoril cestu k miliónom pacientov trpiacim bežnými bolesťami a horúčkou. Za tento úspech získala spoločnosť Boots v roku 1985 prestížnu Cenu kráľovnej za technologický pokrok (1, 2, 3, 4).

### Ibuprofén – chemický a farmakokinetický profil

Ibuprofén nie je fascinujúci iba z pohľadu histórie vzniku, ale jeho unikátnosť spočíva v sofistikovanom systéme chirálnej konverzie a farmakokinetickej rovnováhy. Ibuprofén je derivát kyseliny propiónovej, presnejšie (RS)-2-(4-(2-metylpropyl)fenyl)propánovej kyseliny. Jeho molekula obsahuje asymetrický uhlík, čo znamená, že existuje v dvoch priestorových usporiadaniach – enantioméroch. Originálny liek s obsahom ibuprofenu, rovnako ako väčšina dostupných generík s touto účinnou látkou, obsahuje racemickú zmes (50 : 50) oboch foriem. Tu však prichádza kľúčový biologický fenomén: jednosmerná in vivo chirálna inverzia. Ľudský organizmus disponuje enzýmom alfa-metylacyl-CoA racemáza, ktorý dokáže premeniť neaktívny R-enantiomér na aktívny S-enantiomér. Výskumy ukazujú, že približne 60 % podanej dávky R-ibuprofenu sa v pečeni invertuje na S-ibuprofén. To v praxi znamená, že z podanej 400 mg tablety racemátu nie je účinných len 200 mg S-enantioméru, ale vďaka konverzii je celková expozícia aktívnej látky výrazne vyššia. Tento proces prispieva k predí-

ženému účinku racemickej zmesi (5, 6, 7, 8, 9).

Ibuprofén pôsobí ako neselektívny inhibitor cyklooxygenázy (COX). Inhibícia COX-2 vedie k zníženiu produkcie prostaglandínov, najmä  $PGE_2$  v mieste zápalu a v centrálnom nervovom systéme, v hypotalame, čím sa vysvetľuje jeho analgetický, antiflogistický a antipyretický účinok. Inhibícia COX-1 je zodpovedná za potenciálne nežiaduce účinky, zníženie cytoprotektívnych prostaglandínov v žalúdku, ale aj za antiagregačný účinok na trombocyty, ktorý sa v prípade ibuprofenu nevyužíva ako klinická indikácia. Novšie štúdie naznačujú, že ibuprofén môže mať aj ďalšie mechanizmy účinku nezávislé od COX, vrátane modulácie funkcie neutrofilov a inhibície uvoľňovania lyzozomálnych enzýmov, čo bolo pozorované napríklad v štúdiách u pacientov s cystickou fibrózou (5, 6, 7, 8, 9).

Farmakokinetický profil ibuprofenu sa môže líšiť v závislosti od spracovania ibuprofenu do liekovej formy. Základná charakteristika opísaná pri jeho originálnej liekovej forme sa nachádza v tabuľke 1 (5, 6, 7, 8, 9).

Za posledných 25 rokov sa výskum nesústredil len na samotnú molekulu ibuprofenu, ale intenzívne aj na liekové formy. Ukázalo sa, že spôsob podania a farmaceutická technológia majú zásadný vplyv na klinickú účinnosť. Účinnosť ibuprofenu nie je len historickým faktom, ale je neustále potvrdzovaná modernými metódami medicíny založenej na dôkazoch (EBM), vrátane randomizovaných kontrolovaných štúdií (RCT) a meta-analýz Cochrane Collaboration.

**Tabuľka 2.** Porovnanie účinnosti pri akútnej bolesti (NNT pre 50 % úľavu počas 4 – 6 hodín)

| Analgetikum (Dávka)                   | NNT (95 % CI)   | Interpretácia účinnosti     |
|---------------------------------------|-----------------|-----------------------------|
| Ibuprofén 800 mg                      | 1,6             | Extrémne vysoká účinnosť    |
| Ibuprofén 200 mg + Paracetamol 500 mg | 1,6 (1,5 – 1,8) | Synergický efekt (Top Tier) |
| Ibuprofén 400 mg (Rýchly nástup)      | 2,1 (1,9 – 2,3) | Veľmi vysoká účinnosť       |
| Diklofenak 50 mg                      | 2,3 (2,0 – 2,6) | Vysoká účinnosť             |
| Ibuprofén 400 mg (Štandard)           | 2,5 (2,4 – 2,7) | Vysoká účinnosť             |
| Morfín 10 mg (Intramuskulárne)        | 2,9 (2,6 – 3,6) | Stredná účinnosť            |
| Paracetamol 1000 mg                   | 3,8 (3,4 – 4,4) | Nízka/Stredná účinnosť      |
| Kodeín 60 mg                          | 16,7            | Klinicky nevýznamný         |

**Tabuľka 3.** Možnosti ibuprofenu a personalizovanej medicíny

| Pacient                                 | Typický profil                                               | Diagnóza                                                                                                  | Dôvod výberu                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>s akútnou bolesťou</b>               | Mladý až stredný vek, aktívny životný štýl                   | Migréna, tenzná bolesť hlavy, bolesť zubov, dysmenorea, akútna lumbalgia, športové úrazy                  | Pacient potrebuje rýchlosť. Správna disolúcia a vysoká $C_{max}$ predpokladá rýchly nástup účinku, čo minimalizuje úzkosť z bolesti a potrebu užívania ďalších dávok. |
| <b>s chronickým zápalovým ochorením</b> | Senior alebo pacient v strednom veku s chronickou diagnózou. | Reumatoidná artritída, osteoartritída (kolena, bedra), ankylozujúca spondylitída, chronická bolesť chrbta | Stabilná hladina účinnej látky znižuje výkyvy (peak-trough), čo môže byť šetrnejšie k sliznici GIT v porovnaní s nárazovými vysokými koncentráciami.                  |

### Klinický výskum s molekulou ibuprofenu

Aj dnes v silnej konkurencii ostatných antiflogistík ibuprofén ostojí aj vo svojej primárnej indikácii, a to zmiernenie príznakov artritídy a muskuloskeletálnej bolesti, hoci dnes pacient s reumatoidnou artritídou nie je odkázaný len na signifikantne účinné dávky ibuprofenu.

Hodnotenie analgetickej účinnosti prešlo metodologickou zmenou zavedením metriky NNT (Number Needed to Treat), čo je počet pacientov, ktorých treba liečiť, aby jeden dosiahol aspoň 50 % úľavu od bolesti v porovnaní s placebom. Čím je číslo NNT nižšie, tým je liek účinnejší.

Systematické prehľady Cochrane Collaboration a Oxfordskej skupiny pre výskum bolesti poskytujú najkomplexnejšie dáta o účinnosti pri akútnej bolesti, kam sa zaraďuje zubná bolesť, pooperačná bolesť, bolesť hlavy. Tieto dáta sú kľúčové pre porovnanie ibuprofenu s inými liečivami (tabuľka 2) (5, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14).

Pri ibuprofene sa poukazuje na závislosť od dávky. Existuje jasná korelácia medzi dávkou a účinkom. Ibuprofén 800 mg (SPC lieku Brufen Retard) do-

sahuje NNT 1,6, čo predstavuje takmer istotu úľavy pre väčšinu pacientov. V neposlednom rade je potvrdená aj synergická cesta spájania dvoch účinných látok s rôznymi mechanizmami účinku, a to kombinácia ibuprofenu a paracetamolu. Fixná kombinácia alebo súbežné podanie ibuprofenu a paracetamolu prináša aditívny efekt (NNT 1,6), čím sa stáva preferovanou stratégiou pre silnú akútnu bolesť, prekonávajúcu monoterapiu oboma látkami (5, 6, 7, 8, 9, 18).

### Klinická účinnosť ibuprofenu pri akútnej a chronickej bolesti

Model pooperačnej bolesti po extrakcii zuba je považovaný za „zlatý štandard“ pre testovanie NSAID, pretože ide o bolesť vyvolanú zápalom a tkanivovým poškodením sprostredkovaným prostaglandínmi. Metaanalýzy konzistentne ukazujú, že ibuprofén je v tejto indikácii nadradený paracetamolu. V priamych porovnaniach poskytuje ibuprofén 400 mg úľavu signifikantne vyššiemu podielu pacientov než paracetamol 1 000 mg. Rozpustné formy ibuprofenu tu zohrávajú kľúčovú rolu vďaka rýchlemu nástupu, čo je v stomatológii kritický parameter (15, 16, 17).

Cochrane prehľad (aktualizovaný v rokoch 2013 a 2015) potvrdzuje, že ibuprofén 400 mg je efektívnou liečbou akútnej migrény. NNT pre dosiahnutie stavu „bez bolesti po 2 hodinách“ je síce vyššie (cca 8 – 9), ale pre parameter „úľava od bolesti“ (zmena z ťažkej/strednej na miernu/žiadnu) je NNT priaznivých 3,2. V porovnaní s paracetamolom je ibuprofén pri migréne často preferovaný pre jeho protizápalový komponent, hoci kombinácia s antiemetikami môže účinnosť ďalej zvyšovať. Pri tenznej bolesti hlavy je ibuprofén 400 mg účinnejší ako placebo a porovnateľný s paracetamolom 1 000 mg, avšak s lepším profilom u pacientov s vyššou intenzitou bolesti (19, 20, 21).

Primárna dysmenorea je stav priamo spôsobený nadprodukciou prostaglandínov v endometriu, čo robí z NSAID kauzálnu liečbu. Cochrane reviews jednoznačne favorizujú NSAID pred placebom (OR 4,50) a paracetamolom. Ibuprofén preukazuje v tejto indikácii vynikajúci pomer účinnosti a gastrointestinálnej tolerancie v porovnaní s aspirínom, a je porovnateľný s naproxénom (10, 11).

Ibuprofén zastáva významné miesto v rámci chronickej bolesti, bolesti bedra a kolena, pričom sa ako prvá farmakologická línia odporúča aplikovať lokálne NSAID a následne perorálne NSAID, ak sú zohľadnené gastrointestinálne riziká.

Výskum ibuprofenu odhalil jeho potenciál aj v špecifických oblastiach medicíny, a to pri uzávere ductus arteriosus a cystickej fibrózy. Tieto indikácie si však vyžadujú prísne monitorovanie plazmatických hladín (22, 23, 24, 25, 26).

### Zlatý štandard liečby bolesti a zápalu

V časoch, keď sa medicína snaží o personalizovaný prístup, predstavuje ibuprofén pri správnej stratifikácii pacienta a rešpektovaní bezpečnostného profilu – jednu z najracionálnejších volieb pre manažment bolesti a zápalu.

Aj dnes, skoro 60 rokov od objavenia ibuprofenu, má originálny liek s touto účinnou látkou významné postavenie na klinickom trhu. Pri porovnávacích štúdiách zameraných nie na účinnosť

liečiva, ale na kvalitu lieku, sa poukazuje na možné rozdiely v rýchlosti disolúcie. Iné porovnávacie štúdie zas sledovali  $C_{\max}$  a  $T_{\max}$ , pričom tieto parametre boli pri porovnateľnej AUC (bioekvivalencia v rozmedzí 80 – 125 %) nižšie alebo dlhšie voči pôvodnej tablete (5, 6, 7, 8, 9).

Ako medicínska zaujímavosť je schopnosť placebo efektu na pacienta v podobe značky – „brandu“. Pri známom názve lieku (placebo tableta iba označená názvom) hlásili pacienti vyššiu úľavu a menej nežiaducich účinkov ako tí, ktorí dostali rovnako vyzerajúcu tabletu (opäť placebo tableta), avšak označená neznámym názvom lieku.

Na základe syntézy historických, farmakokinetických a klinických dát môžeme definovať pacientov pre liečbu ibuprofénom (tabuľka 3).

Príbeh liečiva ibuprofenu v originálnom lieku je fascinujúcou ságou modernej farmakológie a aj farmácie. Od liečby akútnej bolesti hlavy po alkohol až po zlatý štandard v Oxfordskej lige analgetík prešla táto molekula dlhú cestu. Klinická prax lekára a lekárnička sa o molekulu ibuprofenu vie spoľahlivo oprieť, jeho účinnosť a aj bezpečnosť sa za posledných 25 rokov potvrdila v pozitívnych výsledkoch klinických štúdií a metaanalýz. Úskalím jeho použitia je miera spracovania liečiva do liekovej formy, pričom v prípade ibuprofenu lieková forma významne ovplyvňuje jeho farmakokinetické a následne aj farmakodynamické vlastnosti.

Dr. Adams splnil svoj cieľ dokonale. Profil ibuprofenu je definovaný účinnosťou (superiornou voči paracetamolu a porovnateľnou s opioidmi pri akútnej bolesti) a akceptovateľným bezpečnostným profilom, najmä v nižších a stredných dávkach, kde prekonáva väčšinu konkurentov v gastrointestinálnej tolerancii a kardiovaskulárnej bezpečnosti.

*Autorka vyhlasuje, že nemá konflikt záujmov.*

## Literatúra

1. The man who discovered ibuprofen. The Pharmaceutical Journal. <https://pharmaceutical-journal.com/article/news/the-man-who-discovered-ibuprofen>
2. Boots Hidden Heroes – Honouring Dr Stewart Adams, <https://www.boots-uk.com/newsroom/features/boots-hidden-heroes-honouring-dr-stewart-adams/>
3. Ibuprofen, [https://community.wvu.edu/~sjklein/Klein\\_FINAL/ibuprofen%20website/KLEIN\\_372\\_03/history.html](https://community.wvu.edu/~sjklein/Klein_FINAL/ibuprofen%20website/KLEIN_372_03/history.html)
4. History and Development of Ibuprofen. 1 - Taylor & Francis eBooks. <https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.4324/9781482295382-1/history-development-ibuprofen-rainsford>
5. Bushra R, Aslam N. An Overview of Clinical Pharmacology of Ibuprofen. Oman Med J. 2010 Jul;25(3):155-166. PMC - PubMed Central, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3191627/>
6. Ibuprofen bio-availability: A comparison of Brufen and Inza - ResearchGate, [https://www.researchgate.net/publication/19405490\\_Ibuprofen\\_bio-availability\\_A\\_comparison\\_of\\_Brufen\\_and\\_Inza](https://www.researchgate.net/publication/19405490_Ibuprofen_bio-availability_A_comparison_of_Brufen_and_Inza)
7. Pharmacokinetics and Safety with Bioequivalence of Ibuprofen. DDDT - Dove Medical Press, <https://www.dovepress.com/evaluation-of-pharmacokinetics-and-safety-with-bioequivalence-of-ibupr-peer-reviewed-fulltext-article-DDDT>
8. Blechman WJ, Schmid FR, April PA, et al. Ibuprofen or aspirin in rheumatoid arthritis therapy. JAMA. 1975 Jul 28;233(4):336-40. PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1095794/>
9. The 2007 Oxford league table of analgesic efficacy (at least 3 trials or 200 patients), <https://www.farm.ucl.ac.be/FARM2129/Spinevine/Oxford-league-table-analgesic-2007.pdf>
10. Nie W, Xu P, Hao CH, et al. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics for primary dysmenorrhea: A network meta-analysis - PMC - NIH. Medicine (Baltimore). 2020 May 8;99(19):e19881. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7220209/>
11. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane, <https://www.cochrane.org/evidence/CD001751-nonsteroidal-anti-inflammatory-drugs-dysmenorrhoea>
12. Mazaleuskaya LL, Theken KN, Gong L. PharmGKB summary: ibuprofen pathways - PMC - PubMed Central, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4355401/>
13. Comparison of dissolution rates of ibuprofen tablets - OUCI, <https://ouci.dntb.gov.ua/en/works/11b2VV59/>
14. A Pharmacokinetic Analysis of a Novel Fixed Dose Oral Combination of Paracetamol and Ibuprofen, with Emphasis on Food Effect - ResearchGate, [https://www.researchgate.net/publication/276463022\\_A\\_Pharmacokinetic\\_Analysis\\_of\\_a\\_Novel\\_Fixed\\_Dose\\_Oral\\_Combination\\_of\\_Paracetamol\\_and\\_Ibuprofen\\_with\\_Emphasis\\_on\\_Food\\_Effect](https://www.researchgate.net/publication/276463022_A_Pharmacokinetic_Analysis_of_a_Novel_Fixed_Dose_Oral_Combination_of_Paracetamol_and_Ibuprofen_with_Emphasis_on_Food_Effect)
15. Fernandes L, Jenkins R. Investigation into the duration of action of sustained-release ibuprofen in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Curr Med Res Opin. 1994;13(4):242-250. PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7882703/>
16. Faasse K, Martin LR, Grey A, et al. Impact of brand or generic labeling on medication effectiveness and side effects. Health Psychol. 2016 Feb;35(2):187-190. PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26462056/>
17. Interpreting the Benefit and Risk Data in Between-Drug Comparisons: Illustration of the Challenges Using the Example of Mefenamic Acid versus Ibuprofen - MDPI, <https://www.mdpi.com/1999-4923/14/10/2240>

18. Brufen Retard - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) | 1730, <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1730/smpc>
19. A single dose of ibuprofen administered orally to treat acute postoperative pain in adults, [https://www.cochrane.org/evidence/CD001548\\_single-dose-ibuprofen-administered-orally-treat-acute-postoperative-pain-adults](https://www.cochrane.org/evidence/CD001548_single-dose-ibuprofen-administered-orally-treat-acute-postoperative-pain-adults)
20. Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults – an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Sep 28;2015(9). PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26414123/>
21. Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. ResearchGate, [https://www.researchgate.net/publication/270000939\\_Overview\\_review\\_Comparative\\_efficacy\\_of\\_oral\\_ibuprofen\\_and\\_paracetamol\\_acetaminophen\\_across\\_acute\\_and\\_chronic\\_pain\\_conditions](https://www.researchgate.net/publication/270000939_Overview_review_Comparative_efficacy_of_oral_ibuprofen_and_paracetamol_acetaminophen_across_acute_and_chronic_pain_conditions)
22. Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Apr 30;2013(4):CD008040. PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23633349/>
23. Ibuprofen for Treatment of Episodic Tension-Type Headaches - TheNNT, <https://thennt.com/nnt/ibuprofen-treatment-episodic-tension-type-headaches/>
24. Stephens G, Derry S, Moore RA. Oral paracetamol for treatment of acute episodic tension-type headache in adults. Cochrane, 16 June 2016. [https://www.cochrane.org/evidence/CD011889\\_oral-paracetamol-treatment-acute-episodic-tension-type-headache-adults](https://www.cochrane.org/evidence/CD011889_oral-paracetamol-treatment-acute-episodic-tension-type-headache-adults)
25. Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20;(1):CD001751. PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20091521/>
26. Paracetamol does not help lower back pain, study finds | Medical research - The Guardian, <https://www.theguardian.com/science/2014/jul/24/paracetamol-lower-back-pain-study>
27. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. BMJ 2015;350:h1225. <https://www.bmj.com/content/350/bmj.h1225>
28. SPC BRUFEN RETARD 800 mg, filmom obalené tablety s predĺženým uvoľňovaním.

## Doc. PharmDr. Andrea Gažová, PhD.

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie  
Lekárska fakulta Univerzity Komenského,  
Špitálska 24, 813 72 Bratislava  
andrea.gazova@fmed.uniba.sk

