

Д.С. Полякова

Редакція журналу «Український медичний часопис»

Ібупрофен: переваги застосування при гострих респіраторних захворюваннях

Десятиріччя кропіткої праці, величезна база результатів клінічних досліджень, визнання головних світових експертів у якості безрецептурного, тобто безпечного для застосування без медичного спостереження, — такою є історія ібупрофену — одного з найчастіше застосовуваних нестероїдних протизапальних препаратів. Вихід препарату у світ став для його творця, професора Стюарта Адамса (Stewart Adams), справою всього життя, а винагородою, окрім багатьох офіційних, — вдячність людства, що отримує полегшення при багатьох недугах. Цілі 50 років було відпущено розробникові ібупрофену, який перший особисто випробував дію свого творіння, на те, щоб на власні очі переконався в його визнанні та успіху. Цю роботу згодом підхопили інші фармакологи та хіміки, розробивши цілий ряд вдосконалених модифікацій препарату.

Сьогодні ібупрофен — один із найбільш затребуваних, відомих та успішних препаратів у світі для лікування при різних станах, що супроводжуються больовим синдромом та запаленням. За свою довгу, більше ніж піввікову історію, ібупрофен набув визнання у понад 80 країнах, ставши одним із найширше застосовуваних безрецептурних препаратів у США, Великобританії, Франції (Duong M. et al., 2014; Sarganas G. et al., 2015; Coppelly D., 2018; Statista, 2019). Ібупрофен, який застосовують з метою усунення лихоманки, болю та запалення в дозі 1200 мг/добу, має сприятливий профіль безпеки та статус безрецептурного (Moore N. et al., 2015). Своєю здатністю швидко зменшувати вираженість больового синдрому і низьким ризиком побічних явищ препарат зобов'язаний сприятливим фармакокінетичним властивостям. Так, після перорального застосування ібупрофен досягає максимальної концентрації в плазмі крові через 1–2 год (Painford K.D., 2012). Препарат значною мірою зв'язується з альбуміном крові й, маючи короткий період напіввиведення (близько 2 год), екскретується нирками переважно у формі неактивних метаболітів.

Розроблено багато модифікацій препаратів ібупрофену для безрецептурного відпуску, діючі речовини яких представлені в формі нез'язаної кислоти чи її солей. Так, лізінова, натрієва і калієва солі ібупрофену розроблені з метою прискорення настання анальгезивного ефекту. Вони мають кращу розчинність порівняно з вільною кислотою, швидше досягають вищих концентрацій у плазмі крові та забезпечують швидке полегшення синдромів хвороби, не підвищуючи при цьому частоту побічних реакцій (Geisslinger G.,

1989; Sörgel F. et al., 2005; Dewland P.M. et al., 2009; Nørholt S.E. et al., 2011; Moore R.A. et al., 2015). При гострому болю прискорена абсорбція ібупрофену забезпечує не лише швидку анальгезію, а й повніше позбавлення від болю та зменшену потребу в додаткових препаратах.

Згідно з результатами дослідження за участю стоматологічних пацієнтів, ібупрофен долає больовий синдром краще, ніж такі опіоїди, як оксикодон (Moore P.A. et al., 2018). Дані дослідження свідчать про те, що застосування ібупрофену з/без парацетамолу забезпечує найсприятливіший баланс користь/шкода, оптимізуючи ефективність та мінімізуючи побічні ефекти. Про те, що ібупрофен (400 мг) за здатністю знизувати інтенсивність зубного болю переважає парацетамол (600 мг), ацетилсаліцилову кислоту (650 мг) та їх комбінацію з кодеїном (60 мг), доповідали і раніше (Cooper S.A., 1984), але наразі узагальнено набагато більший клінічний матеріал, до того ж із використанням сучасної методології.

Велика група пацієнтів із лихоманкою на тлі гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) — найчастішої причини звернень до лікарів загальної практики/сімейних лікарів, особливо в осінньо-зимовий період, — потребує швидкого та надійного жарознижувального засобу. У цій ситуації ібупрофен забезпечує швидкий і виражений антипіретичний ефект після прийому, навіть при лихоманці (>39,5 °C) (Welker Y. et al., 1998). За даними метааналізу рандомізованих контрольованих досліджень, ібупрофен так само чи й ефективніший, ніж парацетамол, у разі болю та лихоманки у дорослих і дітей при зіставному профілю безпеки (Pierce C.A., Voss B., 2010).

ВІД БОЛЮ, ЗАПАЛЕННЯ, ОЗНАК ЗАСТУДИ ТА ГРИПУ

- **ПОТУЖНИЙ¹**
Має комплексну дію: жарознижувальну, анальгетичну та протизапальну.
- **ШВИДКИЙ, ТРИВАЛА ДІЯ**
Починає діяти з 15-ї хвилини². Знижує підвищену температуру тіла до 8 год і полегшує симптоми застуди⁴⁻⁷.
- **БЕЗПЕЧНИЙ³**
Ібупрофен має найбільш сприятливий профіль серед НПЗП. Є оптимальним вирішенням при дискомфорті, підвищенні температури тіла і болю, на відміну від парацетамолу⁴⁻⁷.



¹У порівнянні з таблетками, акритими оболонкою, NUROFEN® 200 мг: 1. У порівнянні з ЛЗ NUROFEN®, таблетки, акриті оболонкою, 200 мг та NUROFEN® ЕКСПРЕС УЛЬТРАКАП, капсули м'які 200 мг: 2. Schachtel B., Thoden W. Onset of Action of Ibuprofen in the Treatment of Muscle-Contraction Headache. Headache, 1988; 28: 471-474. 3. Henry D., McGettigan P. Epidemiology overview of gastrointestinal and renal toxicity of NSAIDs. Int J Clin Pract, 2003; 135: 43-9. 4. Учайкин В.Ф. и соавт., 2006. 5. Watson P.D. Ibuprofen, acetaminophen, and placebo treatment of febrile children // Clin. Pharmacol Ther. — 1989. — V. 46. — P. 466. 6. Shortridge L., Harle V. Alternating acetaminophen and Ibuprofen // Pediatr. Child Health. — 2007. — V. 12. — P. 127-128. 7. Mayoral C.E., Marino R.V., Rosenfeld W., Greenstein J. Alternating antipyretics: Is this an alternative? // Pediatrics. — 2000. — V. 105. — P. 1008-1012. NUROFEN® ФОРТЕ, 1 таблетка, акрита оболонкою, містить ібупрофену 400 мг. NUROFEN® ЕКСПРЕС ФОРТЕ, 1 капсула м'яка містить ібупрофену 400 мг. **Показання:** Симптоматичне лікування головного болю, в тому числі при мігрені, зубного болю, дисменореї, невралгії, болю у спині, суглобах, м'язах, при ревматичному болю, а також при ознаках застуди і грипу. **Протипоказання, побічні ефекти:** детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. **Категорія відпуску:** без рецепта. NUROFEN® ФОРТЕ, Р.П. № UA/6313/02/01, Наказ МОЗ України від 18.03.2014 № 183. NUROFEN® ЕКСПРЕС ФОРТЕ, Р.П. № UA/14178/01/01, Наказ МОЗ України від 15.01.2015 № 11. **Виробник:** Рекітт Бенклер Хелскер Інтернаціонал Лімітед, Тейн Род, Ноттінгем, Ноттінгемшир, NG90 2DБ, Велика Британія. **Представник замовника в Україні:** ТОВ «РЕКІТТ БЕНКЛЕР УКРАЇНА», Україна, 04073, Київ, просп. Степана Бандери, 28А, літера Г, оф. 80, тел.: +38(044) 390 50 41. **У вигляді винятку набажання реакцій звертається за тел.: 0 800 300 338 або на електронну адресу: contact_ua@ib.com.** Дзвінки зі стаціонарних телефонів по Україні безкоштовні. Вартість дзвінків з мобільних телефонів визначається згідно з тарифами мобільного оператора. **Дата друку:** 02.2019.

МАТЕРІАЛ ПРИЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я.

Біль у горлі — один із частих симптомів, що супроводжують ГРЗ. Діючі настанови з клінічної практики застерігають від неналежного застосування антибіотиків при захворюваннях вірусної етіології (Pelucchi C. et al., 2012; NICE, 2018). Для уникнення неналежного призначення антибіотиків та розрізнення вірусних і бактеріальних процесів запропонована шкала Centor — Mclsaac (табл. 1), згідно з якою загальна кількість балів 0–1 дозволяє прогнозувати ймовірність ізолювання стрептококів із мигдалин на рівні 3–17%, 3–4 бали — 32–56% (Centor R.M. et al., 1981; Mclsaac W.J. et al., 1998).

Зменшують вираженість больового синдрому засоби для місцевого застосування. Серед нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) ібупрофен в дозі ≤ 1200 мг/добу у дорослих має найбільш сприятливий профіль серцево-судинної безпеки та найнижчий гастроінтестинальний ризик серед неселективних НПЗП (Pelucchi C. et al., 2012; NICE, 2018). Ефективність ібупрофену при болю в горлі, що перевищує таку парацетамолу, підтверджена у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні. Відповідно до отриманих результатів, ібупрофен (у дозі 400 мг) переноситься статистично значуще краще за парацетамол (у дозі 1000 мг) за кожним із вивчених показників: зменшення інтенсивності болю, утруднення при ковтанні та тривалості ефекту. При цьому статистично значущих відмінностей щодо частоти і вираженості побічних ефектів не виявлено (Boureau F. et al., 1999).

Головний біль — часта проблема на тлі застуди та грипу, яка потребує адекватного вирішення, зважаючи на її виражений негативний вплив на якість життя пацієнтів. Згідно з даними настанови Британської асоціації з вивчення головного болю (British Association for the Study of Headache), 2010 р., при головному болю напруження зазвичай достатньо застосування безрецептурних анальгетиків — ацетилсаліцилової кислоти (в дозі 600–100 мг у дорослих) або ібупрофену (в дозі 400 мг у дорослих). Інші НПЗП (кетопрофен у дозі 25–50 мг, напроксен у дозі 250–500 мг) показані лише в окремих випадках. Парацетамол (у дозі 500–1000 мг) менш ефективний. Аналогічне свідчення щодо нижчої ефективності парацетамолу в дозі 1000 мг міститься у настанові Європейської федерації головного болю (European Headache Federation) «Aids for management of common headache disorders in primary care», виданої спільно зі Всесвітньою організацією охорони здоров'я (Steiner T.J., Martelletti P., 2007). У цьому самому джерелі відзначено недостатню доведеність ефективності парацетамолу при мігрені й рекомендовано застосовувати як першу лінію терапії ібупрофен або ацетилсаліцилову кислоту. У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні відзначено швидше купірування нападу, а пацієнтів, повністю позбавлених головного болю, у групі ібупрофену було майже в 2 рази більше порівняно з групою парацетамолу (рис. 1) (Schachtel B.P. et al., 1996). Настання ефекту відбувається протягом 15 хв після прийому препарату (Schachtel B.P., Thoden W.R., 1988).

Тож ібупрофен високоефективний щодо основних симптомів ГРЗ — лихоманки, головного та м'язово-скелетного болю, має жарознижувальний, протизапальний та анальгезивний ефекти. Але, незважаючи на доступність даних доказової медицини щодо НПЗП в цілому та ібупрофену зокрема, існують деякі попередження (табл. 2).

Зазначимо, що загальновідомі підходи до лікування при лихоманці та болю у пацієнтів із ГРЗ в нашій країні тривалий час були неоптимальними, тому доцільно окремо зупинитися на питанні безпеки різних лікарських засобів, що застосовують з цією метою.

Так, у дослідженні The PAIN Study виявлено статистично значущо гіршу переносимість ацетилсаліцилової кислоти, ніж ібупрофену та парацетамолу при станах, які супроводжувалися больовим синдромом (Moore N. et al., 1999). Це слід брати до уваги при виборі фармакотерапії.

Обмеження щодо застосування метамізолу натрію накладають регуляторні органи в усьому світі. Так, у грудні 2018 г. Європейське агентство з оцінки лікарських засобів (European Medicines Agency — EMA) обмежило його застосування в період вагітності та заборонило в період годування грудьми. Багато країн (Великобританія, Німеччина, Франція, Італія та ін.) взагалі не допустили його на ринок або заборонили медичне застосування. На вітчизняному ринку метамізол натрію, окрім монокомпонентних, представлений у складі комбінованих лікарських засобів, що потребує особливої уваги при виборі останніх. Загалом комбіновані препарати мають низку характерних проблем, які можуть постати під впливом їхнього вибору при ГРЗ.

Таблиця 1. Шкала Centor — Mclsaac

Критерій	Оцінка, балів
Температура тіла >38 °C	1
Відсутність кашлю	1
Збільшення та болісність шийних лімфовузлів	1
Набряк мигдалин та наявність ексудату	1
Вік 3–14 років	1
Вік 15–44 роки	0
Вік >45 років	-1

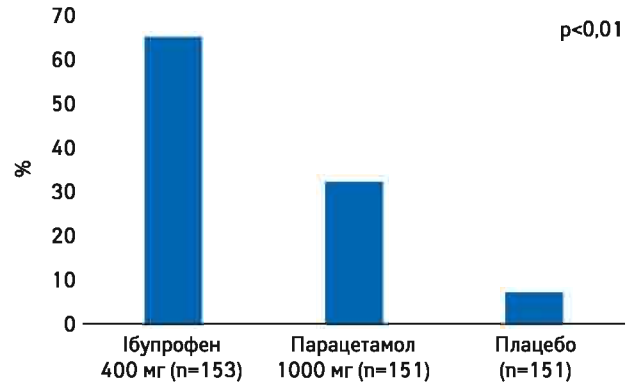


Рис. 1. Кількість пацієнтів, які відзначили повне позбавлення від головного болю (Schachtel B.P. et al., 1996)

Таблиця 2. Сталі попередження (міфи), що можуть призводити до помилок в лікуванні при ГРЗ (за D.J. Kanabar, 2017)

Упередження	Корекція
«Ефект класу» у трактуванні профілів безпеки НПЗП, недостатнє розмежування різних представників групи	Ібупрофен — найбезпечніший серед НПЗП, згідно з даними Британської системи спонтанних звітів щодо безпеки (Bushra R., Aslam N., 2010)
Ризик побічних реакцій при застосуванні ібупрофену в дозах, ухвалених для безрецептурного застосування (≤ 1200 мг/добу) такий самий, що й у режимах, які призначає лише лікар	НПЗП застосовують у лікуванні при ревматоїдному артриті, остеоартрозі у встановлюваних лікарем дозах (для ібупрофену — 200–3200 мг/добу); ризик побічних реакцій при підвищенні дози зростає
Ібупрофен та інші НПЗП слід застосовувати разом із їжею	Навпаки: прийом водночас із їжею може ускладнити всмоктування препарату, що чим рідкіше (молоком) для запобігання побічних реакцій з боку травного тракту, незважаючи на відсутність апетиту у хворого на ГРЗ
Побуювання та недовіра до фармако-сучасні концепції, призводять до несвочасного застосування препаратів у занижених дозах, що не дозволяє адекватно контролювати симптоми	Безрецептурний ібупрофен — препарат першого вибору (див. вище), що зумовлене сприятливим профілем безпеки; навіть значне перевищення терапевтичних доз у більшості випадків було безсимптомним або спричинило незначні симптоми (Volans G. et al., 2003)

«Парацетамол: не такий безпечний, як ми вважали?» — саме таку назву має систематичний огляд обсерваційних досліджень, в якому з'ясовано залежність частоти побічних реакцій від застосовуваних доз із вираженим підвищенням токсичності в нижньому діапазоні стандартних анальгезивних доз (Roberts E. et al., 2016). На жаль, парацетамол відомий порівняно вузьким терапевтичним індексом, і основні побуювання щодо його передозування пов'язані з гепатотоксичністю. Порогову дозу, що спричиняє ураження печінки, встановити важко: її величина сильно залежить від кратності і тривалості прийому, лікарських форм, спадкової схильності та фонового функціонального стану печінки (Kanabar D.J., 2017). Важливо також, що лихоманка і головний біль, при яких нерідко застосовують парацетамол, можуть бути проявами захворювань печінки. Повідомляють про смертність на рівні 55% при передозуванні, в тому числі у дітей віком до 2 років; розкид доз при цьому став 60–240 мг/кг/добу, а тривалість епізодів — 1–42 днів (Heubi J.E. et al., 1998). Тобто у деяких випадках (наприклад при гіпотрофії, зневодненні) гепатотоксичність парацетамолу може проявлятися навіть при застосуванні у терапевтичних дозах.

Водночас ібупрофен — загальноприйнятий засіб першого вибору для лікування пацієнтів із лихоманкою, болем та запаленням, який, згідно з сучасними узагальненими даними, не поступається

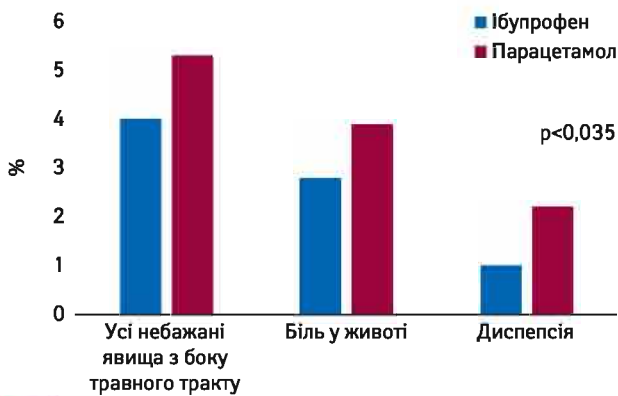


Рис. 2. Частота небажаних явищ з боку травного тракту (разом, а також болю в животі та диспепсії) (Moore N. et al., 1999)

Таблиця 3. Препарати ібупрофену під брендом НУРОФЕН® в Україні

НУРОФЕН® (таблетки, вкриті оболонкою, по 200 мг)	Легко ковтаються, C_{max} 1–2 год
НУРОФЕН® ФОРТЕ (таблетки, вкриті оболонкою, по 400 мг)	Підвищена у 2 рази сила дії
НУРОФЕН® ЕКСПРЕС (таблетки, вкриті оболонкою, по 200 мг)	Прискорені абсорбція ібупрофену (C_{max} \approx 35 хв) і настання ефекту
НУРОФЕН® ЕКСПРЕС ФОРТЕ (капсули м'які по 400 мг)	Містить ібупрофену натрієву сіль, всмоктується швидше, ніж із таблеток
НУРОФЕН® ЕКСПРЕС УЛЬТРАКАП (капсули м'які по 200 мг)	Містять швидко всмоктувальний рідкий ібупрофен, легко ковтаються
НУРОФЕН® ЛОНГ (таблетки, вкриті плівковою оболонкою, містять 200 мг ібупрофену та 500 мг парацетамолу)	Посилена дія для вираженого і тривалого ефекту
НУРОФЕН® ДЛЯ ДІТЕЙ (суспензія оральна, 5 мл суспензії містять 100 мг ібупрофену)	Для застосування у маленьких пацієнтів, зручність дозування, смак на вибір: апельсиновий або полуничний

за безпекою парацетамолу чи навіть переважає його (Pierce S.A., Voss B., 2010; Fashner J., 2012; Kanabar D.J., 2017). Щодо побічних реакцій з боку травного тракту, згідно з результатами багаточентрового дослідження PAIN, частота таких небажаних явищ, як диспепсія та біль, при застосуванні ібупрофену нижча, ніж парацетамолу (рис. 2).

Актуальність питання щодо швидкого та безпечного усунення болю стимулює розробників до пошуку нових форм ібупрофену. Вищезазначені солі ібупрофену порівняно з кислотою характеризуються вищою швидкістю розчинення і всмоктування, що забезпечує такі переваги для клінічної практики, як ранній початок анальгезії, її вираженість і тривалість. Так, ібупрофену натрієва сіль у складі препарату НУРОФЕН® ЕКСПРЕС забезпечує досягнення максимальної концентрації в крові (C_{max}) вже через 35 хв (Geisslinger G. et al., 1989). Надійне знеболення протягом 8 год без необхідності додаткового прийому забезпечує НУРОФЕН® УЛЬТРАКАП, капсули якого містять ібупрофен в рідкому вигляді. Нарешті для тривалого знеболення при вираженому больовому синдромі розроблений НУРОФЕН® ЛОНГ, в якому дія ібупрофену підсилюється парацетамолом (табл. 3).

Таким чином, ібупрофен дозволяє успішно вирішити більшість проблем, пов'язаних із ГРЗ, які спричиняють дискомфорт у пацієнта. Силу і тривалість дії лікарського засобу можна вибирати, виходячи з широкої лінійки препаратів під брендом НУРОФЕН®. Завдяки достатній доказовій базі можна розраховувати на три основні терапевтичні ефекти ібупрофену — антипіретичний, протизапальний та анальгезивний — у широкому діапазоні клінічних ситуацій. При належному призначенні з урахуванням показань та протипоказань НУРОФЕН® може бути препаратом вибору у дітей та дорослих і здатний взяти на себе основне навантаження у боротьбі з цілою низкою патологій у практиці сімейного лікаря.

Список використаної літератури

Boureau F., Pelen F., Verriere F. et al. (1999) Evaluation of Ibuprofen vs paracetamol analgesic activity using a sore throat pain model. *Clin. Drug Invest.*, 17: 1–8.

British Association for the Study of Headache (2010) Guidelines for All Healthcare Professionals in the Diagnosis and Management of Migraine, Tension-Type, Cluster and Medication-Overuse Headache (https://www.bash.org.uk/wp-content/uploads/2012/07/10102-BASH-Guidelines-update-2_v5-1-indd.pdf).

Bushra R., Aslam N. (2010) An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen. *Oman. Med. J.*, 25(3): 155–1661.

Centor R.M., Witherspoon J.M., Dalton H.P. et al. (1981) The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med. Decis. Making.*, 1(3): 239–246.

Connelly D. (2018) Breakdown of the OTC medicines market in Britain (<https://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/infographics/breakdown-of-the-otc-medicines-market-in-britain/20204913.article>).

Cooper S.A. (1984) Five studies on ibuprofen for postsurgical dental pain. *Am. J. Med.*, 77(1A): 70–77.

DeWland P.M., Reader S., Berry P. (2009) Bioavailability of ibuprofen following oral administration of standard ibuprofen, sodium ibuprofen or ibuprofen acid incorporating poloxamer in healthy volunteers. *BMC Clin. Pharmacol.*, 9: 19.

Duong M., Salvo F., Pariente A. et al. (2014) Usage patterns of 'over-the-counter' vs. prescription-strength nonsteroidal anti-inflammatory drugs in France. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 77(5): 887–895.

European Medicines Agency (2018) EMA recommends aligning doses of metamizole medicines and their use during pregnancy and breastfeeding (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/metamizole-containing-medicinal-products>).

Fashner J., Ericson K., Werner S. (2012) Treatment of the common cold in children and adults. *Am. Fam. Physician.*, 86(2): 153–159.

Geisslinger G., Dietzel K., Bezler H. et al. (1989) Therapeutically relevant differences in the pharmacokinetic and pharmaceutical behavior of ibuprofen lysinate as compared to ibuprofen acid. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 27(7): 324–328.

Heubi J.E., Barbacci M.B., Zimmerman H.J. (1998) Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatotoxicity after multiple doses in children. *J. Pediatr.*, 132(1): 22–27.

Kanabar D.J. (2017) A clinical and safety review of paracetamol and ibuprofen in children. *Inflammopharmacology*, 25(1): 1–9.

McIsaac W.J., White D., Tannenbaum D., Low D.E. (1998) A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ*, 158(1): 75–83.

Moore N., Ganse E.V., Parc J.M.L. et al. (1999) The PAIN Study: Paracetamol, Aspirin and Ibuprofen New Tolerability Study. A large-scale, randomised clinical trial comparing the tolerability of aspirin, ibuprofen and paracetamol for short-term analgesia. *Clin. Drug Investig.*, 18: 89.

Moore N., Pollack C., Butkerait P. (2015) Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther. Clin. Risk. Manag.*, 11: 1061–1075.

Moore R.A., Wiffen P.J., Derry S. et al. (2015) Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain — an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 11: CD010794.

Moore P.A., Ziegler K.M., Lipman R.D. et al. (2018) Benefits and harms associated with analgesic medications used in the management of acute dental pain: An overview of systematic reviews. *J. Am. Dent. Assoc.*, 149(4): 256–265.

NICE (2018) Sore throat (acute): antimicrobial prescribing (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng84>).

Nørholt S.E., Hallmer F., Hartlev J. et al. (2011) Analgesic efficacy with rapidly absorbed ibuprofen sodium dihydrate in postsurgical dental pain: results from the randomized QUIKK trial. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 49(12): 722–729.

Pelucchi C., Grigoryan L., Galeone C. et al.; ESCMID Sore Throat Guideline Group (2012) Guideline for the management of acute sore throat. *Clin. Microbiol. Infect.*, 18 Suppl 1: 1–28.

Pierce C.A., Voss B. (2010) Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK79235>).

Rainsford K.D. (2012) Ibuprofen: pharmacology, therapeutics and side effects. *Springer*, 232 p.

Roberts E., Delgado Nunes V., Buckner S. et al. (2016) Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann. Rheum. Dis.*, 75(3): 552–559.

Sarganas G., Buttery A.K., Zhuang W. et al. (2015) Prevalence, trends, patterns and associations of analgesic use in Germany. *BMC Pharmacol. Toxicol.*, 16: 28.

Sörgel F., Fuhr U., Minic M. et al. (2005) Pharmacokinetics of ibuprofen sodium dihydrate and gastrointestinal tolerability of short-term treatment with a novel, rapidly absorbed formulation. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 43(3): 140–149.

Statista (2019) Leading internal analgesic tablet brands in the United States in 2018, based on sales (in million U.S. dollars) (www.statista.com/statistics/194510/leading-us-analgesic-tablet-brands-in-2013-based-on-sales).

Schachtel B.P., Furey S.A., Thoden W.R. (1996) Nonprescription ibuprofen and acetaminophen in the treatment of tension-type headache. *J. Clin. Pharmacol.*, 36(12): 1120–1125.

Schachtel B.P., Thoden W.R. (1988) Onset of action of ibuprofen in the treatment of muscle-contraction headache. *Headache*, 28(7): 471–474.

Steiner T.J., Martelletti P. (2007) Aids for management of common headache disorders in primary care. *J. Headache Pain, Suppl 1*: S2.

Volans G., Monaghan J., Colbridge M. (2003) Ibuprofen overdose. *Int. J. Clin. Pract., Suppl.* 57: 54–60.

Welker Y., Pelen F., Verriere F., Cournot A. (1998) Antipyretic activity and safety of ibuprofen tablets in the treatment of fever in adults: Multicentre study among general practitioners. *Med. Mal. Infect.*, 28: 1–6.