

УДК 615.015.2

А.Б. Зіменковський¹, Т.М. Думенко², О.Б. Борецька¹, Ю.С. Настюха¹, М.М. Заяць¹

ДО ПИТАННЯ КОМБІНОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького¹,
Кафедра клінічної фармації, фармакотерапії та медичної стандартизації,
м. Львів, Україна
ДП «Державний експертний центр МОЗ України»²,
м. Київ, Україна

e-mail: azimenkovsky@ukr.net

Резюме: Обґрунтовано основні підходи щодо раціонального застосування комбінацій лікарських засобів із фіксованим дозуванням. Зокрема, проведено інформаційний пошук та систематизовано клінічні рекомендації щодо деяких комбінацій лікарських засобів в ракурсі достеменності їх ефективності.

Ключові слова: комбіновані лікарські засоби, комбінація ліків з фіксованим дозуванням.

Вступ. У клінічній практиці все частіше використовуються комбінації лікарських засобів (ЛЗ) з фіксованим дозуванням (КФД)¹⁶. Науковці зазначають певні переваги таких комбінацій ліків^{8,12,13,16}, у порівнянні з моно чи комбінованою фармакотерапією (ФТ) окремими ЛЗ, особливо при лікуванні хронічних захворювань¹⁶. Активно КФД використовуються при лікуванні соціальнозначимих захворювань. Зокрема, за результатами міжнародних досліджень, застосування КФД при ФТ ВІЛ-інфекції, туберкульозу, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету (ЦД) знижує ризик нон-адгеренсу пацієнтів приблизно на 25%²¹. Отож, за кордоном, на основі результатів 6 ретроспективних досліджень, включно з даними 30 295 хворих, встановлено, що використання КФД в порівнянні з комбінацією вільних (окремих) ЛЗ (*free-drug combination*) було пов'язане із підвищенням рівня адгеренсу та персистенсу на 29%¹⁴. Пацієнти із ЦД часто застосовують декілька ЛЗ та потребують більш практичного і зручного терапевтичного режиму, який може бути забезпечений шляхом використання КФД¹⁰. Зокрема, комбінації ЛЗ із фіксованою дозою піоглітазону і метформіну мають переваги в плані глікемічного контролю та інших серцево-судинних факторів ризику, що часто пов'язані з ЦД¹⁰ та забезпечують ефективніше лікування пацієнтів із ЦД 2 типу, коли монотерапія неефективна¹⁰. Крім того, може бути реальна клінічна вигода у вигляді збільшення ефективності¹⁶. При певних умовах, наприклад,

при серцево-судинних захворюваннях, синергічні ефекти ЛЗ у КФД дозволяють зменшити дози окремих компонентів, а відтак, – знизити ймовірність прояву побічних реакцій ЛЗ^{8,16}. Зокрема, зменшується кількість медикаментозних помилок через неприймання (навмисне чи ненавмисне) одного з інгредієнтів⁸. Тому, фіксовані комбінації ЛЗ все частіше використовуються або для поліпшення адгеренсу, або для використання додаткових ефектів застосування обох ЛЗ¹³.

Вважаємо, що проблема раціонального вибору КФД актуальна і в Україні²⁻⁴, особливо в умовах розвитку національної формулярної системи. Наведене визначило мету, стратегію та дизайн наших досліджень. Конфлікту інтересів не було. Дослідження не було фінансоване за рахунок жодних юридичних та фізичних осіб.

Мета дослідження. Опрацювати та обґрунтувати основні підходи щодо можливості раціонального застосування комбінацій ЛЗ із фіксованим дозуванням.

Матеріали та методи дослідження. Об'єкти дослідження – сукупність релевантних термінів та їх трактувань стосовно КФД (n=11), а також дані доказової медицини щодо означеної проблеми. Використано методи: системного аналізу, бібліографічний, бібліосемантичний, аналітико-порівняльний, доказової медицини, пошуковий.

Результати дослідження та їх обговорення. Для встановлення чіткої різниці між трактуванням терміну «комбінація ЛЗ із фік-

сованим дозуванням» та іншими релевантними щодо означеної проблеми дефініціями нами здійснено відповідний пошук у доступ-

них наукових інформаційних потоках, результати якого представлені в таблиці 1.

Таблиця 1. Терміни та їх трактування щодо комбінацій ЛЗ

№ з/п	Дефініція (укр.)	Дефініція (анг.)	Трактування	Автор/організація та рік
1	2	3	4	5
1.	Комбінація з фіксованим дозуванням	<i>Fixed-dose combination</i>	Поєднання двох або більше активних речовин (інгредієнтів) у фіксованому співвідношенні доз. Конкретна комбінація активних речовин, незалежно від лікової форми чи торгової марки. Застосування окремих продуктів введено одночасно або як готовий фармацевтичний продукт.	WHO, 2005 ¹²
2.	Комбінація з фіксованим дозуванням	Fixed-dose combination	Готовий фармацевтичний продукт, що містить два або більше активних інгредієнти	WHO, 2005 ¹²
3.	Фіксована комбінація	Fixed combination	Поєднання активних речовин в одній ліковій формі	European Medicines Agency, 29 February 2008 ¹³
4.	Комбіновані засоби, комбінації ліків з фіксованим дозуванням	Fixed dose drug combinations	Комбінація двох або більше активних інгредієнтів в одній ліковій формі	Gautam Ch.S. et al. 2008 ¹¹
5.	Комбіноване упакування	Combination pack Co-pack	Складається з більш ніж одного ЛЗ, або більш ніж однієї лікової форми одного і того ж ЛЗ, представленого однією назвою, в індивідуальній формі, призначений для одночасного або послідовного застосування	European Medicines Agency, 29 February 2008 ¹³
6.	Комбіновані ЛЗ	Fixed-dose combination medicines	ЛЗ, що складається з двох чи більше активних інгредієнтів у фіксованому співвідношенні в одній ліковій формі	Health News and Evidence, 2013 ²¹
7.	Комбіновані ЛЗ	Fixed-dose combination medicines	Кілька ЛЗ у фіксованій комбінації, які повинні бути прийняті разом та представлені у вигляді складного упакування	Health News and Evidence, 2013 ²¹
8.	Комбінований засіб	Combination Product Definition	Засіб, який містить дві або більше встановлені складові: ЛЗ/пристрій (для введення ^{авт.}); біологічний засіб/пристрій; ЛЗ/біологічний засіб; ЛЗ/пристрій/біологічний засіб, поєднаних чи комбінованих фізично, хімічно або іншим чином, що випускаються як самостійна одиниця	U.S. Food and Drug Administration ⁷ (cit. 2015)
9.	Комбінований засіб	Combination Product Definition	Два чи більше окремих засоби упакованих комплектом чи разом в єдиному упакуванні, що складаються з ЛЗ і пристроїв, пристроїв та біологічних засобів чи біологічних і ЛЗ	U.S. Food and Drug Administration ⁷ (cit. 2015)

Продовження табл. 1

1	2	3	4	5
10.	Комбінований засіб	Combination Product Definition	Ліки, пристрої чи біологічні засоби упаковані окремо, що згідно з планом їх випробування чи рекомендованою інструкцією призначені для використання лише з погодженим індивідуально визначеним ЛЗ, пристроєм чи біологічним засобом, коли для забезпечення застосування за призначенням, показаннями чи для досягнення ефекту необхідними є обидва, і коли після затвердження запропонованого засобу інформація щодо схваленого засобу потребує змін, наприклад, щоб відобразити зміни у передбаченому застосуванні, ліковій формі, концентрації, шляху введення або щодо дози	U.S. Food and Drug Administration ⁷ (cit. 2015)
11.	Комбінований засіб	Combination Product Definition	Будь-який досліджуваний ЛЗ, пристрій чи біологічний засіб упакований окремо, використання якого, відповідно до його інструкції, передбачене лише з іншим індивідуально визначеним досліджуваним ЛЗ, пристроєм чи біологічним засобом, коли для забезпечення застосування за призначенням, показаннями чи для досягнення ефекту необхідними є обидва	U.S. Food and Drug Administration ⁷ (cit. 2015)

Результати бібліосемантичного аналізу засвідчили неоднозначність трактування дефініцій щодо досліджуваної проблеми, як і відсутність одностайної думки науковців щодо самого терміну. Вважаємо, що коректному практичному застосуванню представлених визначень повинно передувати їх уніфіковане тлумачення. Таким чином, необхідно чітко означити різницю між комбінованою ФТ, комбінованими ЛЗ, КФД та комбінованим упакованням. На противагу широкому застосуванню окремих активних фармацевтичних інгредієнтів¹¹, фіксоване співвідношення

комбінованих засобів є прийнятним тільки тоді, коли дозування кожного інгредієнта відповідає вимогам певної групи пацієнтів та у випадках, коли комбінація має доведену перевагу над кожним окремим засобом щодо терапевтичної ефективності, безпеки або встановлення комплаєнсу¹¹. Отже, комбінації ліків із фіксованим дозуванням – це не комбінована ФТ окремими ЛЗ (*m. зв. free-drug combination*). Приклад різниці даних понять представлено в таблиці 2.

Таблиця 2. Приклади комбінування ЛЗ

КФД (fixed-dose combination)	Комбінована ФТ (free drug combination)	
Енап-Н	Енап	Гідрохлортіазид
1 таблетка – Еналаприлу малеату 10 мг + Гідрохлортіазиду 25 мг	1 таблетка – Еналаприлу малеату 10 мг	1 таблетка – Гідрохлортіазиду 25 мг

Отже, КФД представлена однією ліковою формою. Комбіноване або складне упакован-

ня – це поєднання кількох окремих лікових форм, що вміщені в спільному упакованні²¹.

Інший приклад комбінованого засобу – поєднання ЛЗ з індивідуально використовуваним

пристроєм^{за визначенням FDA}⁷. Різні приклади комбінованих ЛЗ наведено в таблиці 3.

Таблиця 3. Приклади комбінованих ЛЗ адаптовано за 12

Два або більше ЛЗ в одній ліковій формі (1 табл)	Поєднання ЛЗ з індивідуально використовуваним пристроєм (пристрій+один чи більше ЛЗ)	Окремі лікові форми в спільному упакованні (co-pack) (1 табл+1 табл+1 табл)
Амоксицилін	1 пластр містить Диклофенаку натрію 140 мг/12 год. на 140 см ²	1 таблетка містить Пантопразол
Клавуланова кислота		1 таблетка містить Кларитроміцин
		1 таблетка містить Амоксицилін
Торгова назва: Аугментин	Торгова назва: трансдермальний пластр Олфен	Торгова назва: Бета-клатінол

Існують загальні правила щодо КФД¹³: комбінації, не можуть вважатись раціональними, якщо тривалість дії речовин істотно відрізняється¹³; включення речовини, що нівелює несприятливу реакцію іншої, можна розглядати як виправдану комбінацію, але лише у випадку, якщо несприятливі реакції не є серйозними та/або частими¹³; ліки, що мають вузький терапевтичний індекс не підходять для включення у фіксовані комбінації¹³.

З наукової або медичної точки зору, застосування КФД є корисним, коли дотримуються наступні принципи ^{адапт. за 12}: існує медичне обґрунтування для комбінації активних інгредієнтів; є група пацієнтів, для лікування яких підходить саме така комбінація активних інгредієнтів у встановленому співвідношенні. Причому, чим більша група пацієнтів, тим це вагоміший фактор впливу¹². Комбінації з фіксованим дозуванням ЛЗ не підходять для об'єднання активних речовин, які застосовуються для лікування станів, що одночасно зустрічаються рідко; комбінація по-

винна мати більшу ефективність, ніж будь-який із активних інгредієнтів окремо в тій же дозі; частота побічних реакцій у відповідь на лікування КФД має бути нижчою, ніж при застосуванні будь-якого з компонентів, введених окремо; для протимікробних засобів, актуально коли комбінація призводить до зменшення випадків резистентності; один ЛЗ посилює (потенціює) дію іншого (наприклад, у випадку деяких противірусних ЛЗ); доцільно поєднувати компоненти, що мають сумісні фармакокінетичні та/або фармакодинамічні властивості; важливим є спрощення існуючої складної та обтяжливої для пацієнта ФТ; один із компонентів призначений для мінімізації зловживань іншим¹². Активні фармацевтичні інгредієнти за хімічними та фізико-хімічними властивостями сумісні, або ж використовуються спеціальні методи для їх формування¹². Нами проаналізовано та систематизовано інформацію щодо переваг та недоліків КФД vs окремих (вільних) ЛЗ застосованих одночасно в тій же дозі (табл. 4).

Таблиця 4. Потенційні переваги та недоліків КФД vs окремих ЛЗ застосованих одночасно в тій же дозі

Переваги	
1.	Поліпшення оцінки користь/ризик, пов'язане з потенціюванням терапевтичної дії активного інгредієнту ¹³
2.	Рівень ефективності рівний тому, який є у кожного активного інгредієнта окремо у більшому дозуванні, ніж у комбінації, але із вищим профілем безпеки ¹³
3.	Спрощення режиму ФТ, яке підвищує адгеренс ^{8,12,13,16}
4.	Потенційно низька вартість виготовлення в порівнянні з витратами на виробництво окремих ЛЗ ¹⁶
5.	Більш проста схема логістики та дистрибуції ^{12,16}
6.	Зниження розвитку резистентності для протимікробних засобів ¹⁶
7.	Зручність для лікарів та пацієнтів ¹²
Недоліки	
1.	Зміна дозування одного ЛЗ не можлива без зміни іншого ¹¹
2.	Різні фармакокінетичні параметри ЛЗ є проблемою щодо частоти введення ЛЗ ¹¹
3.	Існує підвищена ймовірність побічних реакцій і лікових взаємодій в порівнянні з обома ЛЗ, наведеними в індивідуальному порядку ¹¹
4.	Комбінація, яка задовольняє потреби середньостатистичного пацієнта, навряд чи може бути ідеальною для потреб кожного окремого пацієнта ¹³
5.	Сумація різних побічних реакцій, характерних для кожного активного інгредієнта ¹³ Окрім того, важко встановити на який ЛЗ виникла побічна реакція у разі її прояву ¹⁶

Таблиця 5. Рациональні комбінації ЛЗ із фіксованим дозуванням

№ з/п	Комбінація ЛЗ із фіксованим дозуванням ¹⁹	Торгові назви зареєстрованих в Україні ЛЗ станом на січень 2015 р. ¹	WHO Model Formulary, 2008 ²²	British National Formulary 64 September 2012 ⁶	Фармакотерапевтична група	Лікова форма
1	Amoxicillin + Clavulanic acid	Амоксилав, Тераклав, Медоклав, Клавам, Аугментин, Амоксицилін – клавуланат, Клавам, Флемоклав солютаб, Панклав, Коакт, Тераклав, Амоксил – К	+	+	Антибактерійні засоби для системного застосування	Таблетки
2	Neomycin + Bacitracin	Банеоцин	+	–	Антибіотики для місцевого застосування	Мазь
3	Cefadroxil + Clavulanic acid	Не зареєстровано	–	–	Антибактерійні засоби для системного застосування	Таблетки, таблетки що диспергують
4	Ceftazidime + Tazobactam (as Sodium)	Цефтазобак, Цефтризак, Піперацилін-тазобактам-Тева, Тазар, Ауротаз-Р, Тазпен, Євроцефтаз, Зоперцин	–	–	Антибактерійні засоби для системного застосування	Ін'єкції
5	Cefixime + Cloxacillin (as Sodium) + Lactobacillus (45 million spore)	Не зареєстровано	–	–	Антибактерійні засоби для системного застосування	Таблетки
6	Sulfamethoxazole + Trimethoprim	Трисептол, Солюсептол, Бісептол, Бактисептол-Здоров'я, Бі-тол, Бактрим, Бі-септ-Фармак, Суметромлім	+	+	Антибактерійні засоби для системного застосування	Таблетки
7	Sulfadoxine + Pyrimethamine	Не зареєстровано	+	+	Антибактерійні засоби для системного застосування	Таблетки
8	Isoniazid + Ethambutol	Акурит-3	+	–	Протитуберкульозні засоби	Таблетки
9	Rifampicin + Isoniazid	Рифампіцин + Ізоніазид	+	++	Протитуберкульозні засоби	Таблетки
10	Rifampicin + Isoniazid + Pyrazinamide	Не зареєстровано	+	++	Протитуберкульозні засоби	Таблетки
11	Thiacetazone + Isoniazid	Не зареєстровано	–	–	Протитуберкульозні засоби	Таблетки
12	Benzoic acid + Salicylic acid	Не зареєстровано	+	++	Антисептичний засіб	Мазь, крем
13	Ethinylestradiol + Levonorgestrel	Не зареєстровано	+	++	Гормони статевих залоз	Таблетки
14	Ethinylestradiol + Norethisterone	Не зареєстровано	+	++	Гормони статевих залоз	Таблетки
15	Levodopa + Carbidopa	Сталево, Карбидопа і леводопа-Тева, Левоком, Дуодона, Мадонар, Наком	+	+	Протипаркінсонічні ЛЗ	Таблетки
16	Ferrous salt + Folic acid	Ферретаб компл, Орофер	+	++	Антианемічні засоби	Таблетки
17	Lidocaine + Epinephrine	Не зареєстровано	+	++	Засоби для місцевої анестезії	Ін'єкції
18	Pantoprazole + Domperidone	Не зареєстровано	–	–	Засоби для лікування пептичної виразки та гастроезофагеальної рефлюксної хвороби	Таблетки
19	Telmisartan + Amlodipine (as Besylate)	Тінста	–	–	Засоби, що діють на ренін-ангіотензинову систему	Таблетки

Примітка: * торгова назва.

Деякі КФД схвалені FDA як раціональні комбінації¹⁹. Вказані ЛЗ проаналізовані нами на предмет наявності у Британському національному формулярі⁶ та у Зразковому формулярі ВООЗ²² (табл. 5).

Наявність низки комбінацій ЛЗ на фармацевтичному ринку України свідчить про актуальність продовження вивчення цього питання у ракурсі формування уніфікованого глосарію релевантних термінів та опрацювання принципів раціонального поєднання та застосування ЛЗ у клінічній практиці.

Доцільність поєднання ЛЗ у вигляді ФКД

повинна бути підтверджена результатами проведених досліджень, клінічних випробувань та повинна мати потенційні переваги: вищу ефективність комбінації або рівну ефективність та більшу безпеку¹³. У випадках, коли кожен компонент ФКД має кілька можливих дозувань, перевага надається тому, що забезпечує кращі клінічні результати¹⁶. Нами проведено інформаційний пошук та систематизовано клінічні рекомендації щодо деяких комбінацій ЛЗ в ракурсі достеменності їх ефективності (табл. 6).

Таблиця 6. Дані доказової медицини щодо комбінованої ФТ

№ з/п	Доказовий підсумок	Рівень доказовості
Антигіпертензивна ФТ		
1.	Комбінована ФТ з різними класами антигіпертензивних ЛЗ має потужну гіпотензивну дію і корисна для контролю АТ* ¹⁵	Рівень рекомендації: А, рівень доказів: І ¹⁵
2.	Серед комбінацій двох ЛЗ рекомендованими є іАПФ або блокатор ангіотензину + блокатор Са-каналу, іАПФ або блокатор ангіотензину + сечогінний ЛЗ, блокатор Са-каналу + діуретик ¹⁵	Рівень рекомендації: В, рівень доказів: ІІ ¹⁵
3.	Призначення фіксованої комбінації ЛЗ поліпшує адгеренс та контроль АТ ¹⁵	Рівень рекомендації: А, рівень доказів: І ¹⁵
4.	Інгібітори АПФ + тiazидний діуретин (Еналаприл + Гідрохлортiazид, Каптоприл + Гідрохлортiazид, Лізиноприл + Гідрохлортiazид) при лікуванні артеріальної гіпертензії ІІ стадії, за умови якщо АТ (≥ 160 / ≥ 100) ¹⁸	Рівень А ¹⁸
5.	Артеріальна гіпертензія ІІ, ІІІ ст.: Валсартан + Амлодипін	Рівень В ¹⁷
Серцево-судинна патологія		
6.	Стабільна стенокардія: Фелодипін + Метопролол 10/100 мг	Рівень А (1++) ²⁰
Бронхіальна астма		
7.	Комбіноване розпилювання Іпратропію броміду та β_2 -агоністів стимулює значно більше розширення бронхів, ніж β_2 -агоністи при монотерапії, що призводить до більш швидкого відновлення та скорочує тривалість госпіталізації. Антихолінергічне лікування не є необхідним та може бути корисним при більш м'яких нападах астми або після стабілізації	Рівень 1++ ⁵
8.	Інгаляційне застосування Іпратропію броміду в поєднанні з інгаляційним β_2 -агоністом при прояві важких симптомів	Рівень В ⁵
Цукровий діабет 2 типу		
9	Бігуаніди + похідні сульфонілсечовини (Глібенкламід + Метформін, Глімепірид + Метформін, Гліпізид + Метформін) при лікуванні цукрового діабету 2 типу, за умови неефективності монотерапії	Рівень А ⁹
10	Комбінована ФТ Піоглітазоном і Метформіном є ефективною у зниженні низки серцево-судинних факторів ризику	Рівень доказів 2 ¹⁰

Примітка: *АТ – артеріальний тиск.

Таким чином, на нашу думку, фіксовані комбінації ЛЗ повинні розглядатися тільки тоді, якщо комбінація запропонована на основі достовірних терапевтичних даних¹³.

Причому, вважаємо, що ефективність повинна бути доведена щодо використання КФД у порівнянні з комбінацією вільних ЛЗ у тому ж дозуванні.

Висновки:

1. У результаті проведеного бібліосемантичного аналізу встановлено відсутність уніфікованого підходу до визначень, дотичних до досліджуваної проблеми. На нашу

думку, комбінація лікарських засобів із фіксованим дозуванням трактується як поєднання 2-х чи більше інгредієнтів у

- фіксованому співвідношенні доз в одній ліковій формі.
- Вважаємо, що раціональному використанню комбінованих лікарських засобів сприятиме створення бази даних доказових підсумків за авторитетними джерелами саме у їх фіксованій комбінації в

порівнянні з комбінацією вільних (окремих) ліків, що допоможе у прийнятті обґрунтованих рішень не лише на рівні окремого клінічного випадку, але й на регіональному чи галузевому рівнях, зокрема при перегляді формулярів лікарських засобів.

Література:

- Державний реєстр лікарських засобів України. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua/ibp/ddsite.nsf/all/index?opendocument>
- Ефективність і переносимість фіксованої комбінації S(-)амлодипін/аторвастатин у пацієнтів з артеріальною гіпертензією високого серцево-судинного ризику / Л.Г. Воронков, Л.П. Парашенюк, А.В. Ляшенко [та ін.] // Український медичний часопис. [Електронний ресурс]. – 2013. – №1 (93). – Режим доступу: <http://www.umj.com.ua/article/51921/efektivnist-i-perenosimist-fiksovanoj-kombinacii-amlodipin-atorvastatin-u-paciyentiv-z-arterialnoy-gipertenziiyeyu-visokogo-sercevo-sudinnogo-rizi-ku>
- Єрмоленко Т.І. Застосування комбінованих лікарських засобів у метафілактиці сечокам'яної хвороби / Т.І. Єрмоленко, І.А. Зупанець, В.М. Лісовий // Сучасні препарати та технології. – 2013. – №1 (97). – С. 42-45.
- Савченко Л.В. Оцінка ефективності та безпечності застосування фіксованих комбінацій гіпотензивних лікарських засобів у хворих на есенціальну артеріальну гіпертензію / Л.В. Савченко, Т.В. Афоніна // Медична хімія. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 108.
- British guideline on the management of asthma. SIGN 141. A national clinical guideline [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.sign.ac.uk/pdf/SIGN141.pdf?UNLID=69749368920141287524
- British National Formulary 64. – BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, September 2012. – 1086 p.
- Combination Product Definition. 21 CFR 3.2 (e). U.S. Food and Drug Administration [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.fda.gov/CombinationProducts/AboutCombinationProducts/ucm118332.htm>
- Connor J. Effect of fixed-dose combination (FDC) medications on adherence and treatment outcomes / J. Connor // Fixed-dose combinations for HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.google.com.ua/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=10&ved=0CHIQFjAJ&url=http%3A%2F%2Fwhqlibdoc.who.int%2Fpublications%2F2003%2Fa86263_part7.pdf&ei=0oi3VP7TI8TOyQONpIBI&usg=AFQjCNF5hZkRpUR0q-QnAJEDiS14_Gx8A&bvm=bv.83640239,d
- Department of Veteran Affairs, Department of Defense. VA/DoD clinical practice guideline for the management of diabetes mellitus. – Washington. – 2010. – 146 p.
- Derosa G. Pioglitazone and metformin fixed-dose combination in type 2 diabetes mellitus: an evidence-based review of its place in therapy / G. Derosa, S.A.T. Salvadeo // Core Evid. – 2007. – № 2(3). – P. 189-198.
- Gautam Ch.S. Fixed dose drug combinations (FDCs): rational or irrational: a view point / Ch.S. Gautam, L. Saha // Br J Clin Pharmacol. – 2008. – № 65(5). – P. 795–796.
- Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products. World Health Organization. WHO Technical Report Series. – 2005. – №929. – 49 p.
- Guideline on fixed combination medical products. European Medicines Agency. – 2008. – 7 p.
- Gupta A.K. Compliance, Safety, and Effectiveness of Fixed-Dose Combinations of Antihypertensive Agents. A Meta-Analysis. / A.K. Gupta, Sh. Arshad, N.R. Poulter. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://hyper.ahajournals.org/content/55/2/399.full>
- Hypertension Research 37, 291-300 (April 2014). Guidelines (JSH 2014). [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.nature.com/hr/journal/v37/n4/full/hr20148a.html>
- Jayasheel B.G. Regulatory requirements for marketing fixed dose combinations / B.G. Jayasheel // Perspect Clin Res. – 2010. – №1(4). – P. 120-123.
- Krzesinski J.-M. Exforge (amlodipine/valsartan combination) in hypertension: the evidence of its therapeutic impact Core Evidence / J.-M. Krzesinski, E.P. Cohen // Core Evidence. – 2008. – №3(2). – P. 117-126.
- Michigan Quality Improvement Consortium. Medical management of adults with hypertension. – Michigan Quality Improvement Consortium. – 2013. – 1 p.
- Sarwar M.Sh. Fixed dose combination and disease management / M.Sh. Sarwar, Md.D. Hosain // International research journal of pharmacy. [Електронний ресурс]. – 2012. – №3 (11). – Режим доступу: http://www.irjponline.com/admin/php/uploads/1463_pdf.pdf
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Guidelines №96. Management of stable angina. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/96/section3>
- What you need to know about FDCs / Health News and Evidence. [Електронний ресурс]. – 2013. – Режим доступу: <http://www.nps.org.au/publications/health-professional/health-news-evidence/2013/fixed-dose-combination>

22. WHO Model Formulary 2008 / Eds. *M.C. Stuart, M. Kouimt-zi, S.R. Hill*. World Health Organization. [Електронний ресурс]. – 2008. – Режим

доступу: http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf

УДК 615.015.2

К ВОПРОСУ О КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ

А.Б. Зименковский¹, Т.М. Думенко², О.Б. Борецкая¹, Ю.С. Настюха¹, М.М. Заяц¹

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого¹,

Кафедра клинической фармации, фармакотерапии и медицинской стандартизации, г. Львов, Украина

ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины»², г. Киев, Украина

Резюме. Обоснованы базовые подходы к рациональному применению комбинаций лекарственных средств с фиксированным дозированием. В частности, проведен информационный поиск и систематизированы клинические рекомендации по некоторым комбинациям лекарственных средств в ракурсе достоверности их эффективности.

Ключевые слова: комбинированные лекарственные средства, комбинация лекарств с фиксированным дозированием.

UDC 615.015.2

DRUG COMBINATIONS REVISITED

A.B. Zimenkovsky¹, T.M. Dumenko², O.B. Boretska¹, Yu.S. Nastyukha¹, M.M. Zayats¹

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy and Medical Standardization¹, Lviv, Ukraine

«State Expert Center of Ministry of Health of Ukraine»², Kyiv, Ukraine

Summary: The basic approaches to the rational use of fixed-dose drug combinations have been elaborated and substantiated. In particular, the informational search has been conducted and clinical recommendations for certain drug combinations have been systematized in terms of their effectiveness.

Keywords: drug combinations, fixed-dose drug combination.

Надійшла до редакції 02.12.2014 р.