

# Prednosti i mane fiksnih kombinacija lijekova u terapiji kroničnih bolesti

---

**Boban, Marin**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:094648>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-23**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Marin Boban**

**Prednosti i mane fiksnih kombinacija lijekova u  
terapiji kroničnih bolesti**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb u Klinici za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za kliničku farmakologiju pod vodstvom mentora prof.dr.sc. Roberta Likića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ACE – (eng. angiotensin converting enzyme) - angiotenzin konvertirajući enzim

AHMT – antihipertenzivna monoterapija

AHT – antihipertenzivna terapija

ART – antiretrovirusna terapija

CV – cerebrovaskularni

EH – esencijalna hipertenzija

ESC – (engl. European society of cardiology) - Europsko kardiološko društvo

FDA – (engl. Food and drug administration) - Agencija za hranu i lijekova

FKL – fiksne kombinacije lijekova

FPG – glukoza natašte

HbA1c – glikirani hemoglobin

HIV – (eng. human immunodeficiency virus) - virus humane imunodeficijencije

ICER – (eng. incremental cost-effectiveness ratio) - inkrementalni omjer isplativosti

ICS – inhalacijski kortikosteroid

IFD – inhaler fiksnih doza

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

KV - kardiovaskularni

KVB – kardiovaskularne bolesti

LABA – (eng. long-acting  $\beta$ -agonist). - dugodjelujući  $\beta$ -agonist

LDL – (eng. low-density lipoprotein) - lipoprotein niske gustoće

NRKI – nerandomizirana kontrolna studija

NRTI - nukleozidni/nukleotidni inhibitora reverzne transkriptaze

PPG – postprandijalna glukoza

QALY – (eng. quality adjusted life years) - prilagođene godine kvalitetnog života

RH – Republika Hrvatska

RKI – randomizirano kliničko istraživanje

RR – relativni rizik

SPL – sistematski pregled literature

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

ŠB2 – šćčna bolest tipa 2

UN – (engl. United nations) - Ujedinjeni narodi

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1. OPĆENITO O FIKSNIM KOMBINACIJAMA LIJEKOVA .....	1
1.2. PRIMJENA U KLINIČKOJ PRAKSI .....	2
<b>2. PREDNOSTI</b> .....	<b>4</b>
2.1. SURADLJIVOST PACIJENTA .....	4
2.2. UČINKOVITOST .....	5
2.3. DISTRIBUCIJA I TROŠKOVI .....	6
2.4. SEKUNDARNA PREVENCIJA .....	7
<b>3. NEDOSTATCI</b> .....	<b>10</b>
3.1. DOZIRANJE I NUSPOJAVE .....	10
3.2. RAZVOJ I REGULACIJA .....	11
<b>4. PRIMJERI I PRIMJENA FIKSNIH KOMBINACIJA LIJEKOVA</b> .....	<b>13</b>
4.1. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA .....	13
4.1.1. <i>Učinkovitost fiksnih kombinacija u liječenju arterijske hipertenzije</i> .....	14
4.2. ASTMA I KRONIČNA OPSTRUKTIVNA PLUĆNA BOLEST .....	16
4.3. ŠEĆERNA BOLEST .....	19
4.3.1. <i>Učinkovitost fiksnih kombinacija lijekova u liječenju šećerne bolesti tipa 2</i> .....	21
4.4. TUBERKULOZA I VIRUS HUMANE IMUNODEFICIJENCIJE .....	22
4.4.1. <i>Tuberkuloza</i> .....	22
4.4.2. <i>Virus humane imunodeficijencije</i> .....	23
<b>5. FARMAKOEKONOMSKA ANALIZA</b> .....	<b>25</b>
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>29</b>
<b>7. ZAHVALE</b> .....	<b>30</b>
<b>8. LITERATURA</b> .....	<b>31</b>
<b>9. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>35</b>

## Sažetak

**NASLOV RADA:** Prednosti i mane fiksnih kombinacija lijekova u terapiji kroničnih bolesti  
**AUTOR:** Marin Boban

Fiksne kombinacije lijekova (FKL) su dugi niz godina predmet rasprave po nizu pitanja: učinkovitosti, prihvatljivosti, isplativosti i sigurnosti. Danas, možemo tvrditi kako je upotreba FKL u kliničkoj praksi postala neizostavna. Naime, u liječenju hipertenzije FKL zauzimaju najveći dio tržišta lijekova kao i u još nekoliko polja medicine. Danas je velik broj znanstvenih dokaza koji govore u prilog FKL u smislu poboljšanja suradljivosti pacijenata što je posebno važno kod terapije kroničnih bolesti. Naime, kronične bolesti zahtijevaju od pacijenta striktno pridržavanje terapijskog režima. Upravo je povećanje suradljivosti pacijenata jedna od glavnih prednosti FKL uz ostale poput pojave sinergističke učinkovitosti, potencijalno olakšane distribucije i smanjenih troškova te upotrebe u sekundarnoj prevenciji kroničnih bolesti. S druge strane, postoje nedostaci terapijske strategije koja upotrebljava FKL. Naime, regulatorni uvjeti pod kojima se nove FKL stavljaju u promet lijekova se značajno razlikuje između država što proizvođačima znatno otežava povezivanje i održavanje opskrbnih lanaca. Također, nemogućnost postepenog doziranja FKL je vrlo problematična iz razloga što temelji moderne farmakologije počivaju na individualiziranom pristupu pacijentu. Ipak, kada se u obzir uzmu različite potrebe s obzirom na raznolikost zdravstvenih sustava, FKL definitivno pronalaze svoje mjesto u državama srednjeg i niskog prihodovnog razreda s izrazito velikim populacijama poput Kine, Indije i Irana. Upravo je dostupnost i smanjenje proizvodnih troškova glavni adut FKL u takvim vrstama zdravstvenih sustava jer povećavaju dostupnost zdravstvene skrbi uz smanjenje troškova. Što se tiče razvijenih zemalja, iako se već nalaze u upotrebi, potrebno je daljnje istraživanje kako bi se sa sigurnošću zaključilo kolike su točno prednosti FKL u smislu ishoda liječenja, troškova i prihvatljivosti među liječnicima i pacijentima.

**Ključne riječi:** Fiksne kombinacije lijekova, učinkovitost, isplativost, regulacija

## Summary

**TITLE:** Advantages and disadvantages of fixed dose combinations in the treatment of chronic diseases

**AUTHOR:** Marin Boban

Fixed dose combinations (FDC) have been the subject of debate for many years on several issues: efficacy, acceptability, cost-effectiveness, and safety. Today, we can argue that the use of FDC in clinical practice has become indispensable. Namely, in the treatment of hypertension, FDC occupies the largest part of the drug market as well as in several other fields of medicine. Today, there is a variety of scientific evidence in favor of FDC in terms of improving patient compliance, which is especially important in the treatment of chronic diseases. Namely, chronic diseases require the patient to strictly adhere to the therapeutic regimen. Increasing patient compliance is one of the main advantages of FDC, among others, such as the possibility of synergistic efficacy, potentially facilitated distribution and reduced costs, and use in the secondary prevention of chronic diseases. On the other hand, there are shortcomings in the therapeutic strategy that uses FDC. Namely, the regulatory conditions under which new FDC are placed on the market of medicines differ significantly between countries, which makes it much more difficult for manufacturers to connect and maintain supply chains. Also, the impossibility of gradual dosage of FDC is very problematic because the foundations of modern pharmacology are based on an individualized approach to the patient. Yet, when different needs are taken into account given the diversity of health systems, FDC find their place in middle and low-income countries with extremely large populations like China, India, and Iran. It is precisely the availability and reduction of production costs that are the main trump card of FDC in such types of health systems because they increase the availability of health care while simultaneously reducing costs. As far as developed countries are concerned, although they are already in use, further research is needed to conclude with certainty exactly what the benefits of FDC are in terms of treatment outcomes, costs, and acceptability among physicians and patients.

**Keywords:** Fixed dose combinations, efficacy, cost-effectiveness, regulation



# 1. UVOD

## 1.1. Općenito o fiksnim kombinacijama lijekova

Još od najranijih dana zabilježene povijesti, kombinacije različitih lijekova su primjenjivane za liječenje bolesti i olakšavanje boli kao što je vidljivo u primjeni raznih kombinacija biljnih lijekova kroz povijest pogotovo u Kineskoj medicini. Napretkom i razvojem znanosti i tehnologije, kombinacije lijekova su postajale sve sofisticiranije i korištenije(1). Moderni koncept kombinacije nekoliko lijekova u jednu tabletu ima povijest koja seže u 1970-e godine kada je prvi put upotrijebljen termin “asp-olol” za potencijalnu kombinaciju aspirina i atenolola. Prva velika znanstvena rasprava o konceptu FKL je održana 2001. kada je Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) održala sastanak eksperata u polju nezaraznih bolesti kako bi se raspravilo o pristupačnom i troškovno prihvatljivom načinu korištenja kombinacije aspirina, statina i antihipertenzivnih lijekova(2). Danas u stručnoj literaturi koristimo naziv fiksne kombinacije lijekova (FKL) i definiramo ih kao kombinacije dviju ili više aktivnih supstanci u jednoj terapijskoj dozi ili formi. Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) definira FKL kao proizvod sastavljen od bilo koje od sljedećih kombinacija: lijeka i uređaja ili biološkog proizvoda i uređaja ili lijeka i biološkog proizvoda ili lijeka, biološkog proizvoda i uređaja.(3) S obzirom na rastuće probleme u primjeni lijekova poput troškova i suradljivosti pacijenata, FKL se zbog svojih karakteristika nameću kao potencijalno rješenje kod dugotrajne terapije kroničnih bolesti. Naime, administracija jedne tablete umjesto dvije ili tri predstavlja olakšanje za pacijenta u svakodnevnom životu, a za proizvođača lijekova smanjenje troškova i lakšu distribuciju. Važno je napomenuti kako doze uključenih lijekova nisu stalne. Čest je slučaj da sve sastavnice fiksne kombinacije antihipertenziva imaju različite kombinacije doza pojedinih sastavnica (*engl. flexible-dose combination*)(4). S druge strane, pažljivo treba pristupiti mehanizmima djelovanja aktivnih supstanci koje se nalaze unutar FKL. S obzirom na to da više molekularnih puteva djeluje u procesu razvoja bolesti, potrebno je odabrati supstance koje će djelovati na različite puteve kako bi se podigla efikasnost terapije, a istovremeno smanjila mogućnost razvoja otpornosti na lijekove i recidiva bolesti(5). Kronične bolesti poput hipertenzije, dijabetesa, astme, virusa humane imunodeficijencije (HIV) itd. predstavljaju značajan javnozdravstveni problem kako u razvijenim, tako i u nerazvijenim zemljama unatoč postojanju adekvatne terapije

odobrene na tržištu. Razlog zbog kojeg kronične bolesti predstavljaju problem je multifaktorijalan i uključuje cijenu lijekova, regulatorne zahtjeve, suradljivost pacijenta, educiranost populacije o prevenciji bolesti, pravilno doziranje terapije, biološku osobitost pojedinca itd. 2011. godine Ujedinjeni narodi (UN) su donijeli Deklaraciju o nezaraznim bolestima u kojoj se nezarazne bolesti poput kardiovaskularnih bolesti, karcinoma, kroničnih opstruktivnih plućnih bolesti i dijabetesa, smatraju epidemijom koja se pojavljuje globalno, ali predominantno u državama srednjeg i niskog prihodovnog razreda. Postavljeno je 9 ciljeva kroz koje se želi postići smanjenje prijevremenog mortaliteta od nezaraznih bolesti za 25%. 3 od 9 tih ciljeva uključuju upotrebu FKL(6). Razumne su pretpostavke kako fiksne kombinacije zbog svojih očitih prednosti u vidu lakšeg uzimanja i praćenja terapije i sveobuhvatne jednostavnosti takvog pristupa dovode do boljih kliničkih ishoda, ali treba sagledati farmakološke, ekonomske, regulatorne i druge aspekte primjene ove terapije u široj populaciji o čemu će biti raspravljeno u narednim poglavljima.

## 1.2. Primjena u kliničkoj praksi

Broj odobrenih FKL na tržištu se od početka uporabe 1990-ih godina do danas konstantno povećava te su u nekim područjima postali dio rutinske primjene (Tablica 1). Najprošireniju primjenu imaju lijekovi za kardiovaskularne bolesti (KVB) od kojih čak 78% postro otpada na lijekove za hipertenziju. Na našem tržištu trenutno su prisutne fiksne kombinacije inhibitora angiotenzin konvertaze (ACE) i diuretika; blokatora angiotenzinskih receptora i diuretika, beta-blokatora i diuretika, nedihidropiridinskog antagonista kalcija i ACE-inhibitora, a odnedavno prvi put i kombinacija dihidropiridinskoga kalcijuskog antagonista felodipina i ACE-inhibitora ramiprila(7). Značajna klinička primjena postoji i u liječenju kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) i astme što najčešće uključuje kombinaciju inhalacijskog kortikosteroida (ICS) zajedno s dugodjelujućim  $\beta$ -agonistom (LABA). Kod infektivnih bolesti postoji ustaljena primjena u liječenju HIV-a gdje je combivir (kombinacija lamivudina i zidovudina) u jednoj fazi bio zlatni standard. U ginekološkoj praksi, FKL nalazimo u obliku oralnih kontraceptiva, lijekova za osteoporozu i hormonske terapije. U liječenju psorijaze, akni i kožnih infekcija u dermatologiji također bilježimo značajnu primjenu FKL kao i kod terapije boli i endokrinoloških bolesti(8). S obzirom na to da FKL mogu potencijalno biti sastavljene od već odobrenih

generičkih lijekova, klinička primjena je gotovo pa neograničena, a glavno pitanje koje si istraživači postavljaju jest kako pronaći kompatibilne kombinacije. Danas su sve zastupljenije tehnologije poput umjetne inteligencije i dubokog učenja u pronalasku potencijalno kompatibilnih FKL pogotovo u onkološkoj terapiji.

*Tablica 1.* Primjeri fiksnih kombinacija lijekova u kliničkoj primjeni  
 Modificirano prema: Wertheimer A. The Economics of Polypharmacology: Fixed Dose Combinations and Drug Cocktails. CMC. 2013 Mar 1;20(13):1635–8. Table 1. Examples of Some Combination Products

Fiksne kombinacije lijekova	Primjena
Kaptopril/hidroklortiazid	Hipertenzija
Flutikazon/salmeterol	Astma
Amoksicilin/klavunat	Antibiotik
Ritonavir/lopinavir	HIV
Sitagliptin/metformin	Dijabetes
Hidrokodeon/acetaminofen	Bol
Gliburid/metformin	Dijabetes
Rifampicin/izoniazid	Tuberkuloza
Adapalene/benzoil peroksid	Akne

## 2. PREDNOSTI

### 2.1. Suradljivost pacijenta

Samo je 50 % opće populacije u razvijenim zemljama adherentno u pridržavanju kronične terapije, a čak 70 % prepisanih lijekova nikada se ne konzumira po propisima. Više je čimbenika odgovorno za adherenciju pri uzimanju terapije: dob, spol, razina obrazovanja, zaboravljivost, učestalost uzimanja, broj lijekova, neadekvatna suradnja s liječnikom. Adherencija se može poboljšati boljom edukacijom i informiranošću bolesnika, ali jedna od najvažnijih mjera koja može poboljšati adherentnost i suradljivost bolesnika u liječenju jest uvođenje FKL u terapiju(9). Postoje podatci koji snažno sugeriraju da napredak u suradljivosti pacijenta kod pravilnog uzimanja terapije poboljšava kliničke ishode kroničnih bolesti. Pacijenti koji su suradljiviji u studijama bilježe manje hospitalizacija i kardiovaskularnih događaja u odnosu na manje suradljive što rezultira i manjim troškovima zdravstvenog sustava. Mijenjanje lijekova u monoterapiji te postupna titracija do maksimalne doze često frustriraju bolesnika i liječnika, to dovodi do niske suradljivosti i nepotrebnog odgađanja postizanja kontrole arterijskog tlaka. U većini istraživanja kombinacija dvaju ili više lijekova bila je nužna da bi se postigla regulacija tlaka i unaprijed zacrtani ciljevi. Brojne studije koje su uključivale pacijente s hipertenzijom, pokazale su značajno bolju suradljivost kod pacijenata na terapiji FKL u odnosu na pacijente koji su primali klasičnu antihipertenzivnu terapiju(AHT)(10). Meta-analiza provedena 2010. godine je uključivala 9 studija provedenih na ukupno 20242 pacijenata od kojih je 11925 primalo antihipertenzivnu terapiju u obliku FKL. Meta-analiza je pokazala kako u grupi pacijenata na terapiji s FKL postoji 24-26% manji rizik od nesuradljivosti u odnosu na grupu pacijenata koje je primala klasičnu AHT(11). Retrospektivna studija provedena 2003. godine uključivala je 2754 pacijenta koji su primali AHT u obliku fiksne kombinacije amlodipina i benazeprila te su uspoređeni s 2978 pacijenata koji su primali dihidropiridinski kalcijev antagonist i angiotenzin konvertirajući enzim (ACE) inhibitor odvojeno. Nakon dvije godine praćenja, zabilježen je 9,5% porast u suradljivosti kod pacijenata koji su bili na FKL u odnosu na drugu skupinu pacijenata(12). Poboljšana suradljivost pacijenta ja značajna u slučajevima kompleksnih terapijskih režima kakvi postoje kod kroničnih bolesti. Prednosti koje FKL donose po pitanju suradljivosti su prepoznate i od strane SZO koja je uvrstila FKL u područja borbe protiv

prioritetnih bolesti kao i različitih država koje podržavaju uvođenje FKL na liste lijekova dostupne građanima(13). Iz dokazane poboljšane suradljivosti, razvidno je kako je FKL za pacijente pristupačnija terapija u odnosu na odvojenu primjenu lijekova. Također, značajan faktor koji bi uz suradljivost trebao odigrati ključnu ulogu u široj primjeni FKL je prihvaćenost od strane pacijenata i liječnika. Unutar provedenih studija se mogu pronaći podatci koji govore u prilog snažnom prihvaćanju koncepta FKL kod pacijenata u odnosu na monoterapijski pristup. S druge strane podatci o prihvaćanju FKL od strane liječnika pokazuju prisutnost zabrinutosti za nedostatak personaliziranog pristupa u liječenju(2,14).

## 2.2. Učinkovitost

Kliničku primjenu FKL često ograničava maksimalna tolerirajuća doza. Iz tog razloga, poželjno je identificirati kombinacije koje daju što veći sinergistički učinak uz što veću redukciju primjenjene doze. Također, samo kombiniranje lijekova ne donosi nužno i povećanu učinkovitost terapije. Zbog toga je nužno kombinirati lijekove koji potencijalno donose bolju učinkovitost zajedno nego u monoterapijskom obliku što nazivamo sinergističkom učinkovitošću(15). FKL su se pokazale više učinkovitima u odnosu na monoterapiju za liječenje niza bolesti poput HIV-a, tuberkuloze te kardiovaskularnih bolesti u brojnim studijama. Sinergističke kombinacije dovode do boljih rezultata bilo kroz pojačani terapijski učinak i/ili kroz smanjenje potrebne terapijske doze i posljedično smanjene pojavnosti nuspojava. Upravo je pandemija COVID-19 pokazala važnost brzog pronalaska učinkovitih i sigurnih kombinacija lijekova koje su već odobrene na tržištu a u obliku FKL bi imali sasvim novu terapijsku vrijednost(16). Sinergija dva lijeka također može potencijalno zaobići probleme s rezistencijom kakve sve češće vidamo kod antimikrobne terapije(17). S obzirom na činjenicu da su gotovo sve kronične bolesti etiološki multifaktorijalne, primjena FKL u terapiji se nameće učinkovitijom u odnosu na monoterapiju. Na primjeru arterijske hipertenzije vidimo da jedan od razloga primjene dvaju antihipertenziva u prvoj liniji u nižoj dozi jest mogućnost djelovanja na više od jednog potencijalnog mehanizma nastanka povišenog arterijskog tlaka te tako učinkovitije snižavanje arterijskog tlaka. Na žalost, često nije moguće utvrditi mehanizam i etiologiju povišenja arterijskog tlaka kod svakoga pojedinog hipertoničara te stoga optimalna terapija koja bi dovela do ciljnih vrijednosti krvnog tlaka nije poznata, ali djelovanje na više patofizioloških puteva

nastanka i razvoja bolesti jest poželjno, zbog čega se FKL nameću kao logičan izbor u strategiji liječenja. Danas je takav pristup općeprihvaćen u posljednjim Europskim i Američkim smjernicama za velik broj bolesnika s novootkrivenom hipertenzijom (4).

Također, faktor koji u budućnosti povećava mogućnost razvoja efikasnijih FKL jest primjena umjetne inteligencije i mehaničkog učenja u pronalasku kompatibilnih kombinacija sa što značajnijim postizanjem sinergističkog učinka.

### 2.3. Distribucija i troškovi

Financiranje lijekova u izvanbolničkim uvjetima zauzima važno mjesto u ukupnom financiranju zdravstvene zaštite stanovništva. Uz stalnu tendenciju porasta troškova lijekova u svijetu, pa tako i u Republici Hrvatskoj, oni postaju veliki teret za proračune država i zdravstvenih osiguranja. Mnogi su razlozi povećanja potrošnje lijekova, poput starenja stanovništva te posljedično porasta broja kroničnih bolesnika, uvođenja novih lijekova, širenja indikacija postojećih lijekova(18). FKL se nameću kao potencijalno rješenje ovog problema zbog jednostavnosti primjene i smanjenog doziranja uz postizanje istog i/ili boljeg terapijskog učinka. Ako je potencijalno nova FKL sastavljena od lijekova koji su već dostupni i odobreni na tržištu, dokazi o sigurnosti i učinkovitosti već postoje u provedenim kliničkim studijama i meta-analizama. Iako će regulatorne agencije zahtijevati podatke o farmakokinetičkim/farmakodinamičkim svojstvima novog lijeka, komplicirana i financijski zahtjevna velika klinička ispitivanja bi trebala biti izbjegnuta(19). Strategijska primjena FKL u liječenju kroničnih bolesti se sve češće viđa u zemljama srednjeg i/ili niskog prihodovnog razreda poput Indije. Studija provedena 2018. godine u Indiji, analizirala je troškove liječenja 501 pacijenta na AHT u obliku FKL i 499 pacijenata na antihipertenzivnoj monoterapiji (AHMT) koji su bili uključeni u međunarodno randomizirano kliničko istraživanje (RKI) između 2010. i 2013. godine. AHT terapija u obliku FKL je uključivala dvije verzije: verzija 1 (aspirin 75mg, lisinopril 10mg, simvastatin 40mg, atenolol 50mg) i verzija 2 ( aspirin 75mg, lisinopril 10mg, simvastatin 40mg, hydrochlorothiazide 12.5 mg). Podatci o troškovima su uključivali: troškove lijekova, posjete liječniku, hitne intervencije i hospitalizacije. Istraživanje je pokazalo kako strategija liječenja KVB u obliku FKL ima značajno bolje ekonomske i kliničke ishode za zdravstveni sustav i pacijente u usporedbi s AHMT(20). Za početak proizvodnje i distribucije FKL nije potrebno regulatorno odobrenje, isto

tako FKL može poprimiti brojne oblike, sastojke i doze dok istovremeno zadržava visoku terapijsku učinkovitost(21). S obzirom na jednostavnost primjene kod pacijenta, razvoja, distribucije i potencijalno manjih troškova, FKL imaju značajne prednosti u tretiranju kroničnih bolesti u odnosu na klasičnu monoterapiju. Ipak, s obzirom na raznolikost primjene i široke kombinacijske mogućnosti, potrebno je detaljno i temeljito ispitati navedene faktore prije puštanja lijeka u široku primjenu. Naime, svaka komponenta FKL mora doprinositi pozitivnom kliničkom ishodu kod pacijenta kako bi bila odobrena za uporabu od strane regulatornih agencija, tj, ako je FKL sastavljena od dva lijeka (lijek A i lijek B), terapijski učinak FKL mora biti veći nego pojedinačni učinak lijekova A i B(19). Sama činjenica da FKL mogu biti sastavljene od dvije tri ili više aktivnih supstanci sugerira da bi proizvodni proces trebao biti pojednostavljen, a troškovi smanjeni te time osloboden veći prostor za spuštanje cijene tableta. Ipak, u literaturi je u ovom trenutku teško pronaći relevantne podatke koji bi govorili o smanjenju troškova proizvodnog procesa.

#### 2.4. Sekundarna prevencija

Bez obzira na napredak u znanju i sposobnostima liječenja KVB, one i danas ostaju prvi uzrok prerane smrti i nesposobnosti diljem svijeta. Procjene su da je 2010. godine na globalnoj razini 16,7 milijuna smrti u svijetu bilo uzrokovano KVB s projekcijama na 23,3 milijuna do 2030. godine. Stope mortaliteta od strane KVB procijenjene su jednakima kao zbrojene stope smrtnosti od nutritivnih deficijencija, infektivnih bolesti i maternalnih i perinatalnih stanja. Ovakav porast stope mortaliteta u zadnjem desetljeću se većinski može pripisati stopama koje bilježe zemlje niskog i srednjeg prihodovnog razreda. Najveće stope smrtnosti u 2012. godini su zabilježile razvijene regije, Kavkaz i regije središnje Azije (>400 smrti na 100.000 kod oba spola). Najniže stope smrtnosti su zabilježene u Oceaniji. Prema izvješću SZO-a, učinkovita redukcija KVB mortaliteta treba biti temeljena na tri ključna pristupa: nadzor (mapiranje i monitoriranje epidemije KVB), prevencija (smanjenje izloženosti faktorima rizika) i liječenje (dostupna i učinkovita skrb za bolesnike). Podatci iz kliničkih istraživanja pokazuju da farmakološka intervencija aspirinom, statinima i AHT značajno smanjuje rizik kardiovaskularnih (KV) događaja i ukupni mortalitet KVB. Trenutne Europske smjernice za kardiovaskularnu prevenciju (ESC) u pacijenata s dijagnosticiranom koronarnom bolešću preporučuju antiagregacijsku

terapiju, kod pacijenata s kolesterolom niske gustoće (LDL)  $>2,5$  mmol/L antilipidnu terapiju i AHT kod pacijenata sa sistoličkim tlakom iznad 140 mm Hg. Smjernice američkih stručnih društava preporučuju primjenu AHT, antilipidne i antiagregacijske terapije kod svih pacijenata s dijagnosticiranom KVB bez obzira na vrijednosti tlaka i LDL kolesterola. U kliničkoj praksi danas, postupak uvođenja terapije je individualiziran i prikladan pacijentu u obliku monoterapije. Ipak, sve je češća pojava nesrazmjera između terapije propisane smjernicama i prepisivanih lijekova u cijelom svijetu a pogotovo u zemljama srednjeg i niskog prihodovnih razreda(22). Studija provedena 2021. godine na razini Doma zdravlja Zagreb odlično prikazuje problem u propisivanju statinske terapije kod pacijenata s KVB. Naime, pozitivni učinci prepisivanja statina u prevenciji KV događaja su dokazani brojnim kliničkim studijama i upisani u sve relevantne smjernice u području. Studija je obuhvaćala 1608 laboratorijskih nalaza bolesnika od kojih su 132 pacijenta imala ukupni kolesterol  $>7$  mmol/L. Studija je prikazala razočaravajuće rezultate u propisivanju statinske terapije u prosječnoj ordinaciji primarne zdravstvene zaštite. Samo 25% pacijenata s ekstremno visokim vrijednostima LDL kolesterola imalo je propisan statin, no u vrlo niskim dozama (npr. atorvastatin 10 mg ili rosuvastatin 5 mg), zbog čega većinom nisu postignute ciljne vrijednosti. Analiza glavnih razloga nekorištenja statinske terapije također je pokazala da većina bolesnika ne uzima statinsku terapiju zato što nisu dobili informaciju da im je ta terapija uopće potrebna, kao i zato što misle da su statini otrovni(23). Koncept „polypill“, odnosno FKL koji bi bio ordiniran kao prevencija KVB, je već dugi niz godina zagovaran od strane određenih stručnjaka kao potencijalno rješenje ovog problema. Jednostavnost prepisivanja, veća suradljivost pacijenta, istovremeno djelovanje na više patofizioloških mehanizama i smanjena cijena bi u teoriji trebali dovesti do poboljšanja prevencije KVB. Vezano za upotrebu FKL u prevenciji, glavno je pitanje u provedenim studijama treba li koristiti individualizirani ili populacijski pristup koji bi obuhvaćao primjenu na cijeloj populaciji.

RKI provedeno u Indiji je istraživalo utjecaj “Polycap” tablete (simvastatin/aspirin/hidroklortiazid/atenolol/ramipril) u usporedbi s monoterapijom kod 2053 ispitanika. Ispitivanje je uključivalo muškarce i žene bez prethodnih KV događaja s barem jednim KV rizičnim čimbenikom: hipertenzija, pretilost, hiperkolesterolemija, dijabetes i pušenje. Polycap se nije pokazao manje učinkovit u odnosu na monoterapiju kod snižavanja arterijskog tlaka, a zabilježeno odustajanje od terapije kod pacijenata je bilo vrlo slično. Još



jedno RKI provedeno u Iranu je uspoređivalo FKL s placebom kod 475 pacijenata preko 50 godina bez prethodno zabilježenih KV događaja. Uočeno je smanjenje LDL kolesterola i arterijskog tlaka s pretpostavljenim smanjenjem relativnog rizika (RR) od pojave KVB za 44% i moždanog udara za 21%. Ipak, zabilježeno odustajanje od terapije je bilo između 30 i 35%. Ovi rezultati pokazuju izazove s kojim će se primjenom FKL u prevenciji KVB susretati s obzirom na stav zdravih pacijenata da ne žele uzimati terapiju(24). Navedeni podatci ukazuju na potrebu za većom edukacijom pacijenata o učinkovitostima koje im primjena terapije u obliku FKL može donijeti kako bi upotreba FKL u prevenciji kroničnih bolesti mogla zaživjeti i u praksi s obzirom na već dokazane prednosti u brojnim kliničkim ispitivanjima i teorijskim modelima.

### 3. NEDOSTATCI

#### 3.1 Doziranje i nuspojave

Kao problem pri primjeni FKL kod liječenja kroničnih bolesti ističe se nedostatak individualiziranog pristupa pacijentu. Naime, s obzirom na to da su kronične bolesti multifaktorijalnog uzroka ne možemo tvrditi kako svaki pacijent ima istu ili sličnu kliničku sliku, broj komorbiditeta ili isključiti postojanje nekoliko patoloških stanja istodobno. Temeljni princip kliničke farmakologije bi trebao biti individualizirani pristup pacijentu u vidu terapijske procedure koja odgovara pacijentu u obliku doze i režima uzimanja lijeka. Kao primjer navedimo simvastatin, lijek koji se često nalazi u sklopu FKL. Naime, biološka dostupnost simvastatina je samo 5%, zato što se 95% metabolizira putem crijevnog enzima CYP3A4. To znači ako bi aktivnost CYP3A4 kod pacijenta bila smanjena zbog npr. istodobnog uzimanja lijekova koji su potentni inhibitori navedenog enzima, koncentracija simvastatina u krvi bi se mogla povećati i do 20 puta. Zanimljiv je slučaj pacijentice iz Njemačke koja je je 4 dana nakon početka uzimanja simvastatina počela svaki dan jesti grejpfrut te posljedično razvila rabdomiolizu(25). Sličan problem vidimo i kod enzima CYP2D6 koji metabolizira široko rasprostranjen beta blokator metaprolol koji bi se mogao smatrati kandidatom za FKL. Naime, velike su varijacije u ekspresivnosti gena za CYP2D6 u populaciji što može rezultirati velikim razlikama u biološkoj raspoloživosti metaprolola kod pacijenata.

Kao što najširu primjenu FKL možemo danas vidjeti kod pacijenata s hipertenzijom postoji i velika opasnost u pretpostavci da jedan lijek može biti primjenjiv na sve pacijente s esencijalnom hipertenzijom (EH). Naime, većina pacijenata s EH se može podijeliti u tri skupine prema razini plazmatskog renina i aldosterona, a istraživanja su pokazala kako individualizirani pristup pacijentu, ovisno o tome kojoj skupini pripada, daje bolje kliničke ishode u odnosu na univerzalni pristup. Kako bi smo izbjegli ovakva događanja i podigli razinu sigurnosti i učinkovitosti, trebalo bi postojati barem nekoliko odobrenih FKL za pojedinu bolest kako bi se i unutar ovog pristupa ostavilo mjesta za individualizirani pristup pacijentu(26). Također, postoje brojne regulatorne prepreke u odobravanju FKL, a tiču se upravo problema s pristupom prema terapijskim dozama i nuspojavama.

### 3.2. Razvoj i regulacija

Na sastanku održanom 2001. godine u organizaciji SZO-a donesene su smjernice koje bi svako buduće istraživanje i razvoj FKL trebalo uključivati: a) testiranje stabilnosti, b) testiranje biološke raspoloživosti, c) procjenu kratkoročnih učinaka na krvni tlak, LDL kolesterol i agregaciju trombocita, d) procjenu kratkoročnih nuspojava, e) procjenu interakcije istraživanog FKL s fiziološkim mehanizmima i f) studije o suradljivosti pacijenata. Još uvijek postoji problem u nedostatku univerzalnog regulatornog pristupa prema FKL. Naime, različite regulatorne agencije imaju različite uvjete koje FKL moraju ispuniti prije odobrenja za upotrebu na tržištu i to gotovo isključivo za primarnu prevenciju a vrlo rijetko za sekundarnu. Također, ne postoji puno interesa za razvoj cjenovno pristupačnih FKL s obzirom na činjenicu da velike farmaceutske kompanije traže značajan profit nakon što je odobreni lijek odobren na tržištu, a generičke kompanije koje u svom portfelju već imaju komponente od kojih bi FKL mogle biti sastavljene često nemaju dovoljno snažan istraživački i proizvodni kapacitet. S druge strane države i neprofitne organizacije su znatno više fokusirane na istraživanja koja se tiču zaraznih bolesti te je interes za razvojem FKL u liječenju kroničnih bolesti relativno malen. Napredak koji je do sada napravljen je rezultat javno-privatnog partnerstva između akademskih skupina i generičkih kompanija kao i financiranja od strane zaklada, Europske unije ili određenih državnih agencija. Ipak, glavni problem i dalje ostaje nedovoljno velik profit nakon odobrenja na tržištu iz razloga što je cijena FKL često određena sumom cijena generičkih komponenata od kojih su FKL sastavljene(2).

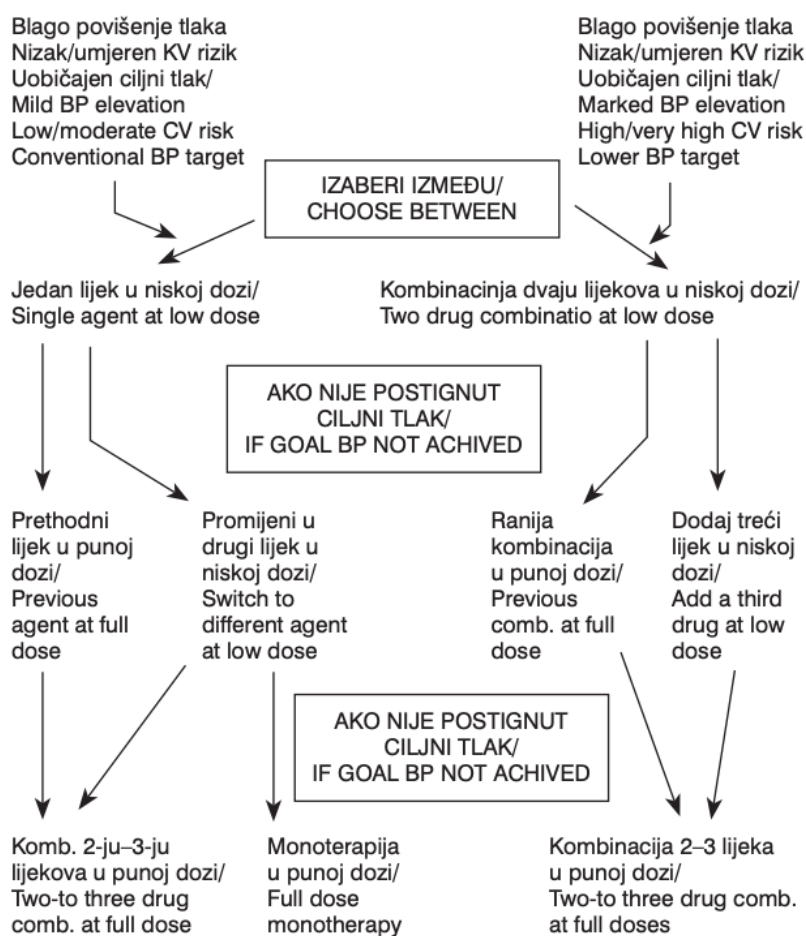
Glavni problem s kojim se susreću FKL u procesu odobrenja od strane regulatornih agencija jest dokazivanje sinergističkog učinka lijeka. Kako bi novi lijek dobio odobrenje za stavljanje u promet, regulatorne agencije zahtjevaju prikladne i dobro kontrolirane studije koje dokazuju učinak lijeka na ispitivano patološko stanje i njegovo razlikovanje od drugih okolišnih utjecaja. Različite su strategije studija kojima se dokazuje učinkovitost lijekova, a za FKL postoje određene specifičnosti. FKL mogu biti sastavljene od prethodno odobrenih lijekova na tržištu, novog lijeka u kombinaciji s prethodno odobrenim ili u potpunosti od novih lijekova. Naime, kako bi FKL bile odobrene na tržištu, kumulativni učinak dvije ili više aktivnih supstanci mora biti veći u obliku FKL nego u obliku monoterapije. Standardni pristup u razvoju FKL uključuje

randomizirano kliničko ispitivanje (RKI) dizajnirano na način da postoje tri ispitivane skupine pacijenata: skupina koja prima FKL, skupina koja prima svaku komponentu FKL u obliku monoterapije i kontrolna skupina. Na ovaj način, RKI nam omogućava uvid u sigurnost i učinkovitost FKL, svake komponente posebno i usporedbu s već postojećim zlatnim standardom na tržištu. Kako bi se dodatno analizirao učinak pojedinih komponenti FKL, istraživači u sklopu RKI provode i ukriženi ustroj istraživanja (cross-over design engl.) na način da se u određenoj fazi RKI zamjeni izloženost među ispitivanim skupinama. Ovaj pristup može dovesti do odstupanja u rezultatima s obzirom na pojavu prenošenja učinka (carryover engl.) što znači trajni učinak na klinički ishod prvotne izloženosti (ili neizloženosti). Također, regulatorne agencije poput FDA se često koriste i podacima iz drugih RKI kako bi procijenile učinak monoterapije i usporedila ga s FKL. Ovaj pristup je problematičan u tome što zanemaruje sociološke i biološki uvjetovane različitosti između dviju ispitivanih populacija, različit način prikupljanja relevantnih podataka i pojavu odstupanja u provedenim RKI(27,28).

## 4. Primjeri i primjena fiksnih kombinacija lijekova

### 4.1. Arterijska hipertenzija

Prema smjericama Europskog kardiološkog društva (ESC) liječenje hipertenzije možemo započeti, uz uvođenje nefarmakoloških mjera, bilo monoterapijom bilo kombinacijskom terapijom. Odluka o tome ovisit će o visini arterijskog tlaka, pridruženome kardiovaskularnom riziku te ciljnim vrijednostima tlaka. Monoterapija može biti početno liječenje u bolesnika s blagim oblicima arterijske hipertenzije i niskim ili umjerenim ukupnim KV rizikom, no treba imati na umu da sposobnost bilo kojeg lijeka u monoterapiji da postigne ciljne vrijednosti tlaka ne prelazi 20–30% u općoj hipertenzivnoj populaciji. Mijenjanje lijekova u monoterapiji te postupna titracija do maksimalne doze često frustriraju bolesnika i liječnika, što dovodi do niske suradljivosti i nepotrebnog odgađanja postizanja kontrole arterijskog tlaka. U većini istraživanja kombinacija dvaju ili više lijekova bila je nužna da bi se postigla regulacija tlaka i unaprijed zacrtani ciljevi. Prednosti takvog pristupa očituju se u mogućnosti da će niskodozna kombinacija imati manje nuspojava nego monoterapija u maksimalnoj dozi; da će se skratiti vrijeme traženja učinkovite monoterapije u bolesnika s visokim vrijednostima tlaka i već prisutnim oštećenjem organa, a dostupnost fiksnih kombinacija dvaju lijekova može pojednostavniti shemu liječenja, zamijeniti dotadašnje monokomponente i pospješiti ustrajnost i suradljivost, što može rezultirati bržom i boljom kontrolom arterijskog tlaka(7). S obzirom na veliku dostupnost antihipertenziva u današnjoj medicini, izrazito je važno da liječnik primjeni strategijski pristup u odabiru najbolje terapije za pacijenta (Slika 1).



Slika 1. Strategijski pristup liječenju pacijenta s hipertenzijom. Preuzeto iz: Laganović M. Fiksne kombinacije antihipertenzivnih lijekova – nove mogućnosti liječenja arterijske hipertenzije. Liječnički vjesnik [Internet]. 2010 [pristupljeno 14.06.2022.];132(3-4):94-98. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/63567> Slika 1. Strategija liječenja: monoterapija vs kombinacijska terapija

#### 4.1.1. Učinkovitost fiksnih kombinacija u liječenju arterijske hipertenzije

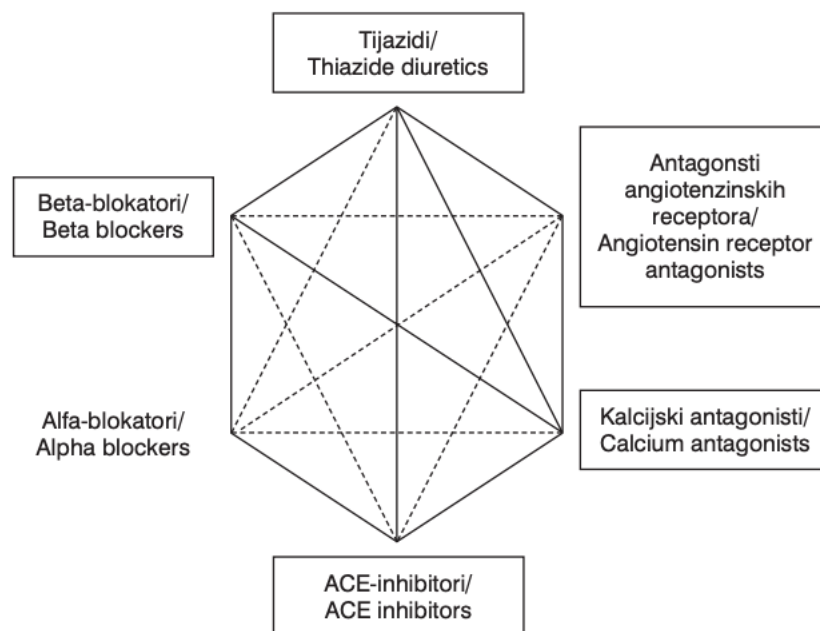
Kliničko značenje fiksne doze ramiprila/felodipina evaluirano je u više studija u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom i nedijabetičkom bubrežnom bolesti. Fiksna kombinacija ramiprila i felodipina pokazala se učinkovitijom u snižavanju sistoličkog i dijastoličkog tlaka u usporedbi s monokomponentama u jednakoj dozi. Također, Scholze et al. su pokazali da niskodozirana fiksna kombinacija ramiprila i felodipina može biti učinkovitija od monokomponenti kao inicijalna terapija u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom. U drugoj studiji evaluirana je kombinacija felodipina i ramiprila u 150 bolesnika s esencijalnom hipertenzijom. Dvanaest

mjeseci bolesnici su dobivali 2,5/2,5 mg felodipina i ramiprila, da bi u slučaju nepostizanja ciljnih vrijednosti tlaka doza bila povišena na 5/5 mg. Kao 3. i 4. lijek dodavani su metoprolol i hidroklorotijazid. Na kraju praćenja u 98% bolesnika postignuta je regulacija tlaka od čega 80,3% u onih koji su dobivali samo fiksnu kombinaciju ramiprila i felodipina(7).

U kliničkoj studiji PROGRESS kombinacija indapamida i perindopрила smanjila je za 43 % rizik od moždanog udara u usporedbi s placebo skupinom. Njihova kombinacija kao početna terapija arterijske hipertenzije smanjuje KV i cerebrovaskularne (CV) ishode u usporedbi s monoterapijom(9).

Nedavno objavljena ACCOMPLISH-studija istaknula je dvije činjenice: definitivno je dokazana učinkovitost započinjanja liječenja fiksnom kombinacijom dvaju antihipertenziva koji uključuju kalcijски antagonist amlodipin i ACE-inhibitora benazepril. Također, dokazana je njihova veća učinkovitost u odnosu na fiksnu kombinaciju benazeprila i hidroklorotijazida u bolesnika s hipertenzijom i visokim rizikom razvoja KVB. U prilog učinkovitosti fiksnih kombinacija govori i ADVANCE studija na 11140 bolesnika s tipom 2 dijabetesa gdje je fiksna kombinacija ACE-inhibitora perindopрила i diuretika indapamida dovela do 18% manje KV događaja i 21% manje bubrežnih događaja(7). Prethodno navedeni perindopril, amlodipin i indapamid primjer su lijekova čija fiksna kombinacija ima odličnu farmakodinamiku zbog različitih, ali komplementarnih mehanizama djelovanja, a sinergistički učinak na arterijski tlak prisutan je tijekom 24 sata kod svih triju komponenti u kombinaciji. Ova, fiksna kombinacija ima i odličnu podnošljivost: perindopril smanjuje edeme koje može uzrokovati amlodipin; amlodipin smanjuje incidenciju kašlja uzrokovanu perindoprilom; indapamid ima povoljne učinke na metaboličke parametre (glukoza, lipidi). Ova fiksna trojna kombinacija antihipertenziva svoju izvrsnu djelotvornost i sigurnost potvrdila je u prospektivnoj, opservacijskoj, „open label” kliničkoj studiji PETRA. Tijekom 3 mjeseca praćen je učinak kontrole arterijskog tlaka u 11209 hipertoničara obaju spolova koji su jednom na dan primali fiksnu trojnu kombinaciju perindopril/indapamid/amlodipin. Doza je prilagođivana tlaku (tlak je mjereno ambulantno, u kućnim uvjetima i 24-satnim kontinuiranim mjerenjem). Prije uvođenja te kombinacije bolesnici su bili na dvojnjoj kombiniranoj terapiji. Kao sekundarni ishodi liječenja praćeni su sigurnost, podnošljivost i laboratorijski parametri. Rezultati su pokazali znatna sniženja tlaka: 73 % prethodno nekontroliranih hipertoničara postiglo je ciljne vrijednosti tlaka. Poboľjšali su se i metabolički parametri (sniženje glukoze i lipida u krvi). Ova je kombinacija pokazala i izvrsnu

podnošljivost: nuspojave su nastale u samo 0,5 % bolesnika (edem gležnjeva, suhi kašalj, tahikardija, omaglica, hipotenzija)(9). S obzirom na činjenicu da AHT zauzima najveći dio tržišta FKL, najznačajnije znanstvene spoznaje oko sinergističkih učinaka kombinacije terapije nalaze se upravo u ovom području (Slika 2.).



*Slika 2.* Povoljne kombinacije u općoj hipertenzivnoj populaciji su označene punom linijom. Uokvirene su one skupine antihipertenziva čiji je učinak potvrđen u kontroliranim studijama. Preuzeto iz Laganović M. Fiksne kombinacije antihipertenzivnih lijekova – nove mogućnosti liječenja arterijske hipertenzije. Liječnički vjesnik [Internet]. 2010 [pristupljeno 14.06.2022.];132(3-4):94-98. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/63567> Slika 2. Kombinacija antihipertenzivnih lijekova

#### 4.2. Astma i kronična opstruktivna plućna bolest

Kod astme i KOPB-a vrlo važan korak u pojednostavljenju terapije i poboljšane suradljivosti pacijenta je redukcija frekvencije uzimanja terapijske doze koliko to klinička slika dozvoljava. FKL bi, uz to što dovode do poboljšane suradljivosti, mogle poboljšati i produžiti djelovanje monokomponenti. Kombinacijska terapija s inhalerom fiksnih doza (IFD) putem inhalacijskog kortikosteroida s dugodjelujućim  $\beta$ -agonistom (LABA) po određenim studijama smatra se temeljnim korakom u pristupu pacijentima s učestalim egzacerbacijama.



Nekoliko studija je pokazalo i pozitivne učinke kombinacije LABA i dugodjelujućeg antimuskarinika (LAMA) u optimizaciji bronhodilatacije. Također, značajna je i upotreba ICS-a zajedno s LAMA pogotovo u pacijenata s težim oblikom astme. Opravdanost za korištenje kombinacija ICS/LABA/LAMA je logična s obzirom na njihov pojedinačni mehanizam djelovanja. Naime, sva tri lijeka djeluju na različite patofiziološke puteve te time potencijalno omogućavaju primjenu niže doze nego u obliku monoterapije i pojavu sinergističkog učinka. S druge strane nedostatak uporabe FKL je nefleksibilnost u »step down« odnosno »step up« pristupu kad jest/nije postignuta kontrola bolesti. Time je povećan rizik od subdoziranosti ICS odnosno hiperdoziranosti LABA zajedno sa svim neželjenim efektima(29,30).

Upala je ključni patofiziološki čimbenik u razvoju astme i ima bitnu ulogu kod KOPB-a. ICS je temelj terapije, kontrole i sprječavanja egzacerbacija astme (GINA smjernice, 2015.) Upotreba ICS-a je u širokoj primjeni kod liječenja KOPB-a pogotovo kod simptomatskih pacijenata u poboljšanju kvalitete života i sprječavanja progresije bolesti. Razvoj kombinacija ICS-a i LABA je dovela do upotrebe IFD koji danas zauzimaju najveći dio tržišta u liječenju navedenih bolesti. Relevante smjernice u ovom polju preporučuju upotrebu IFD kod svih pacijenata kod kojih kontrola bolesti nije postignuta upotrebom monoterapije s ICS. Danas postoje dokazi o sinergističkom efektu kombinacije ICS-a i LABA-e koji bi trebao biti veći nego učinak primjene navedenih lijekova u obliku monoterapije. Ipak, molekularni mehanizam interakcije još uvijek nije u potpunosti razjašnjen. Ono što je poznato po nekim studijama jest da kortikosteroidi povećavaju transkripciju gena za  $\beta$ 2-adrenoreceptor ( $\beta$ 2-AR) što povećava njihovu ekspresiju na staničnoj površini. Također, ICS bi trebali povećavati vezivanje  $\beta$ 2-AR za G-protein (Gs) i time pojačati učinak  $\beta$ 2-agonista. S druge strane, LABA povećavaju translokaciju glukokortikoidnog receptora iz stanične citoplazme u jezgu nakon aktivacije kortikosteroidima te time povećavaju protuupalni učinak ICS-a.

Ipak, određene studije ne pronalaze značajnu prednost u kliničkom ishodu terapije FKL u odnosu na monoterapiju. U čak 2/3 bolesnika s blagom do umjerenom astmom (a takvih je najviše među svima oboljelima od trajne astme), dobra se kontrola bolesti može postići monoterapijom niskim i srednjim dozama ICS uz inhaliranje kratkodjelujućeg  $\beta$ 2 -agonista prema potrebi. Tek ako se ovakvom kombinacijom ne postigne zadovoljavajuća kontrola bolesti ili su u pitanju bolesnici koji već održavaju kontrolu astme odvojenim inhaliranjem ICS i LABA, u obzir dolazi uvođenje

fiksne kombinacije. Cochrane sustavni pregled analizirao je devet randomiziranih kontroliranih studija uspoređujući učinke započinjanja liječenja blage do umjerene astme kombinacijom ICS i LABA u odnosu na samo ICS. Pokazalo se da kombinirano liječenje ne smanjuje značajno broj egzacerbacija, doduše poboljšava plućnu funkciju i broj dana bez simptoma, ali ne smanjuje potrebu za kratkodjelujućim  $\beta_2$ -agonistima. Zapocinjanie liječenja astme fiksnim kombinacijama ICS i LABA kao prvolinijskim liječenjem na današnjoj razini znanja nije dovoljno potkrijepljeno znanstvenim dokazima, niti ima ekonomsku opravdanost. Naprotiv, farmakoeкономski je neopravdano zapoceti liječenje fiksnom kombinacijom jer je njezin učinak usporediv s učinkom njezinih pojedinih komponenti, a uz veći rizik od nuspojava i višestruko veću cijenu takvog liječenja(29,30). Uzevši sve u obzir, liječnik bi pri uvođenju terapije trebao procijeniti svakog pacijenta individualno te u obzir uzeti sve čimbenike koji govore u prilog monoterapije ili terapije u obliku FKL. Naime, ukoliko se kao problem pokaže suradljivost pacijenta svakako bi FKL bila prvi izbor. Ukoliko pacijent pokazuje zadovoljavajuću suradljivost, s farmakoeкономskog aspekta monoterapija se nameće kao prvi izbor.

### 4.3. Šećerna bolest

Bez obzira na modernu farmakološku terapiju šećerne bolesti tipa 2 (ŠB2) veliki dio pacijenata ne postiže ciljne vrijednosti glikemije ni drugih metaboličkih parametara važnih za kontrolu ŠB2 i sprječavanje mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija. Upravo s povećanjem broja dostupnih lijekova (Tablica 2.), liječnicima postaje sve složenije pronaći idealan terapijski režim za svakog pacijenta zbog velike potrebe za razumijevanjem različitih farmakoloških mehanizama lijekova dostupnih na tržištu. Snižavanje vrijednosti glikiranog hemoglobina (HbA1c) ispod ili oko 7% dokazano smanjuje pojavu komplikacija šećerne bolesti. Stoga se preporuča u odraslih osoba sa šećernom bolesti tipa 2 težiti ciljnoj vrijednosti glikiranog hemoglobina nižoj od 7%. S obzirom na to da su ŠB2 i povezane komplikacije postale globalni zdravstveni problem pogotovo u razvijenim zemljama i zemljama u razvoju, dugoročna poboljšana kontrola i smanjenje komplikacija ŠB2 bi trebao biti jedan od ključnih ciljeva za svaki zdravstveni sustav. Kao i za druge kronične bolesti, ŠB2 je multifaktorijalnog uzroka i time zahtjeva terapijski pristup na različite patofiziološke puteve. Prema hrvatskim smjernicama za liječenje ŠB2, prvi lijek izbora je metformin, pripadnik skupine bigvanida, ukoliko ne postoji kontraindikacija. Ukoliko nakon 3 mjeseca monoterapije nije postignuta zadovoljavajuća razina glikemije, potrebno je uvesti još jedan oralni ili drugi neinzulinski hipoglikemik s komplementarnim mehanizmom djelovanja. Time se može očekivati daljnje smanjenje HbA1c od približno 1%. Ukoliko nakon primjene dvojne terapije nije postignuta zadovoljavajuća razina glikemije, trebalo bi razmotriti suradljivost pacijenta(31). Nažalost, kada niti nakon dvojne ili trojne terapije nije postignuta zadovoljavajuća razina glikemije, većina pacijenata nastavi terapiju na inzulinu. U različitim studijama je dokazano kako kontrola glikemije direktno ovisi o suradljivosti pacijenta koja korelira s dnevnim brojem unosa lijekova. Postoje brojne studije koje su ispitivale suradljivost kod pacijenata na antiglikemijskoj terapiji. Retrospektivna kohortna studija provedena 2005. godine pokazala je da pacijenti koji uzimaju lijekove za ŠB2 četiri puta dnevno ostvaruju manju suradljivost od onih koji uzimaju lijek jednom dnevno (50% pacijenata suradljivo u odnosu na 80%)(32). Prospektivna kohortna studija provedena 2003. godine analizirala je 11896 pacijenata na monoterapiji (1 ili 2 oralna antiglikemika) za ŠB2. Idealna suradljivost u primjeni lijeka (primjena lijeka bez propuštenih doza s pravilnim doziranjem) zabilježena je u samo 46% ispitanih osoba. U istoj studiji ispitivana je povezanost suradljivosti s

postignutim vrijednostima HbA1c na način da je opažena srednja razlika od 1,4% između skupine ispitanih s optimalnom i one s najlošijom suradljivošću(33). Na dalje, posljedica slabe kontrole ŠB2 u populaciji dovode i do drugih posljedica koje se odražavaju na zdravstveni sustav u cjelini. Na posljedice loše suradljivosti oboljelih otpada čak 33-69 % bolničkih prijema uzrokovanih lijekovima(34). Također, dokazano je kako oboljeli s lošom suradljivošću imaju znatno veću smrtnost u odnosu na one s dobrom suradljivošću(35,36).

S obzirom na dokazanu prednost FKL u poboljšanju suradljivosti, kombinacijska terapija ima očiti potencijal u unaprjeđenju terapijskih ishoda kod osoba oboljelih od ŠB2.

Ipak, bez obzira na potencijalne prednosti FKL u terapiji ŠB2, potrebno je imati u vidu razliku između racionalne i iracionalne upotrebe kombinacijskih lijekova u pogledu sigurnosti i učinkovitosti. Liječnici bi trebali pristupati prepisivanju ovih lijekova s promišljanjem o svakom pojedinom pacijentu posebno kako bi dugoročni ciljevi bili postignuti.

Na primjeru Indije, države u kojoj je zdravstvena skrb teško dostupna velikom dijelu populacije, vidimo kako je došlo do masovnog i iracionalnog prepisivanja terapije za ŠB2 u obliku FKL upitne kvalitete. To je dovelo do toga da je Indijska vlada 2018. godine zabranila čak 328 FKL kako bi spriječila iracionalnu upotrebu.

*Tablica 3.* Fiksne kombinacije lijekova za liječenje šećerne bolesti tipa 2 dostupne u SAD-u i Eruopi. Modificirano prema: Kalra S, Das AK, Priya G, Ghosh S, Mehrotra RN, Das S, et al. Fixed-dose combination in management of type 2 diabetes mellitus: Expert opinion from an international panel. *Journal of Family Medicine and Primary Care.* 2020 Nov;9(11):5450.  
Table 1, Fixed-dose combinations available in US and Europe in management of T2DM

FKL	Generičke komponente	Dostupnost u SAD-u	Dostupnost u Europi
Metformin + Sulfonilureja	Gliburid/metformin	+	-
Metformin + meglitinid	Repaglinid/metformin	+	-
Metformin + DPP-4 inhibitor	Sitagliptin/metformin	+	+
Metformin + TZD	Pioglitazon/metformin	+	+
TZD + Sulfonilureja	Rosiglitazon/glimeprimid	+	+
DPP-4: Dipeptidil peptidaza-4; GIP: inzulotropni polipeptid ovisan o glukozi			
GLP-1: Peptid sličan glukagonu; IR: skraćeno oslobađanje ; TZD: Tiazolidinedion; XR: produženo oslobađanje			

#### 4.3.1. Učinkovitost fiksnih kombinacija lijekova u liječenju šećerne bolesti tipa 2

U RKI studiji provedenoj od strane Bell et al. istraživana je učinkovitost trostruke FKL glimepirida (1mg ili 2 mg) , metformina (500mg) i pioglitazona (15mg) s humanim inzulinom (70/30 kombinacija) i metforminom odvojeno. 101 pacijent je randomiziran kako bi pripao jednoj od dvije navedene skupine tijekom 12 tjedana istraživanja. Glikemički pokazatelji HbA1c, posprandijalna glukoza (PPG) i glukoza na tašte (FPG) su analizirani na početku i na kraju istraživanja. Rezultati su pokazali smanjenje vrijednosti HbA1c u skupini koja je primala FKL i skupini koja je primala inzulin (-1.33% vs. -0.83%;  $P = 0.059$ ). Dodatno broj pacijenata kod kojih je redukcija HbA1c bila >1% je bio značajno veći u skupini na terapiji s FKL (72,5%) u odnosu na skupinu koja je primala inzulin (22%) ( $p = 0.0001$ ). Smanjenje PPG i FPG je bilo značajno ali slično u obje ispitivane skupine ( $p = 0.05$ ). Studija je pokazala statistički značajno veće smanjenje HbA1c i skupini na terapiji FKL u odnosu na inzulin i metformin u obliku monoterapije. Također, zabilježeno je kako je skupina pacijenata na kombinacijskoj terapiji prijavila znatno bolju podnošljivost terapije(37).

U nerandomiziranoj kontrolnoj studiji (NRKI) provedenoj 2016. godine istraživana je učinkovitost i sigurnost trostruke kombinacije vogliboze (inhibitor  $\alpha$ -glukozidaze), glimepirida i metformina kod 50 pacijenata s dijagnozom ŠB2. Pacijenti su terapiju uzimali dva puta dnevno postprandijalno tijekom 3 mjeseca. Glikemički pokazatelji su uključivali HbA1c, FPG i PPG te su izmjereni na početku i na kraju ispitivanja. Upotreba FKL se pokazala izuzetno učinkovitom u snižavanju HbA1c nakon tri mjeseca ( $10.62 \pm 1.31$  [početno] do  $6.62 \pm 0.45$  [nakon tri mjeseca],  $P < 0.0001$ ). Također, upotreba FKL je značajno dovela do smanjenja i drugih parametara od početka liječenja do 3 mjeseca nakon (FPG [ $208.30 \pm 29.01$  mg/dL do  $118.10 \pm 14.15$  mg/dL,  $P < 0.0001$ ] and PPG [ $360.10 \pm 68.18$  mg/dL do  $168.40 \pm 18.80$  mg/dL,  $P < 0.0001$ ])(38).

#### 4.4. Tuberkuloza i virus humane imunodeficijencije

FKL su se pokazale značajnima i za primjenu kod infektivnih bolesti, pogotovo onih kroničnog tijeka koje zahtijevaju dugotrajnu primjenu terapije. U prvom redu to se odnosi na tuberkulozu i HIV. Dugogodišnja primjena FKL kod liječenja tuberkuloze i HIV-a pokazale je značajne rezultate kako za pacijenta tako i za zdravstvene sustave diljem svijeta, a u nekim slučajevima je postala i zlatni standard.

##### 4.4.1. Tuberkuloza

Tuberkuloza još uvijek predstavlja važnu prijetnju javnom zdravlju u svijetu te je vodeći uzrok smrti među svim zaraznim bolestima. U posljednjih dvadeset godina uloženi su veliki naponi kako bi se breme tuberkuloze smanjilo te zaustavila epidemija koja godišnje ubija više od milijun ljudi. Tako se procjenjuje da je u razdoblju od 2000. do 2017. pravodobnom dijagnostikom i liječenjem tuberkuloze spašeno 54 milijuna ljudi.

Liječenje plućne tuberkuloze u novih pacijenata uključuje četiri lijeka koja se uzimaju na usta u trajanju od šest mjeseci. Ponekad se uzimaju kao fiksne kombinacije koje objedinjuju sva četiri lijeka u jednoj tableti, a ponekad kao zasebne tablete. SZO preporučuje korištenje FKL da bi se smanjio broj tableta koje pacijenti trebaju uzeti. To bi moglo smanjiti greške u propisivanju lijekova i poboljšati učinkovitost liječenja, a pacijent bi imao jednostavniju terapiju i lakše bi je se pridržavao. FKL za liječenje tuberkuloze u Republici Hrvatskoj (RH) još uvijek nisu dostupne. Prema smjernicama Ministarstva zdravstva RH, liječenje novonastale plućne ili izvanplućne tuberkuloze primjenjuje se standardizirani dvofazni režim u trajanju od šest mjeseci. Inicijalna (intenzivna ili početna) faza traje dva mjeseca i u njoj se primjenjuju četiri lijeka, rifampicin, izoniazid, pirazinamid i etambutol, nakon čega slijedi faza nastavka (ili stabilizacijska faza) koja traje četiri mjeseca, kad se primjenjuju dva lijeka, rifampicin i izoniazid (39,40). Iako je učinak koji bi pojednostavljeni režim uzimanja trebao imati očit, pogotovo u slučaju zemalja u razvoju, sama učinkovitost FKL terapije za tuberkulozu u odnosu na klasične terapijske režime je još uvijek predmet rasprave. Naime, sustavni pregled literature (SPL) proveden 2016. godine je uspoređivao upotrebu antituberkulotika u obliku FKL i monoterapije kod pacijenata s novodijagnosticiranom plućnom tuberkulozom. SPL je uključivao 13 RKI s ukupno 5824 pacijenta provedenih između 1987. i 2015. godine. Nije pronađena statistički

značajna razlika u kliničkim ishodima pacijenata na terapijama u obliku FKL i monoterapije. Također nije zapažena statistički značajna razlika u smrtnim ishodima između dva terapijska pristupa(41).

Retrospektivna studija provedena u dvije bolnice u Kataru je analizirala pacijente s dijagnosticiranom plućnom tuberkulozom na terapiji u obliku FKL i monoterapiji. Ispitivano je vrijeme potrebno do negativnog nalaza razmaza sputuma na M.Tuberculosis između dvije grupe te incidencija nuspojava propisane terapije. Studija je uključivala 148 pacijenata od kojih je 90 (61%) bilo na terapiji s FKL. Razlika u učinkovitosti (vrijeme do negativnog nalaza sputuma) između dvije ispitivane nije pronađena ( $29.9 \pm 18.3$  naspram  $35.6 \pm 23$  dana,  $p = 0.12$ ). Također, nije uočena razlika u incidenciji nuspojava. Ipak, uočena je razlika kod pacijenta s dijagnosticiranom ŠB2. Od 33 pacijenta s dijabetesom, 19 je bilo na terapiji s FKL i imali su bržu konverziju sputuma naspram pacijenata na monoterapijskom režimu ( $31 \pm 12$  naspram  $49.4 \pm 30.9$  dana,  $p = 0.05$ )(42). Iako je učinkovitost FKL još uvijek predmet diskusije, preporuke od strane SZO-a i drugih organizacija sugeriraju kako potencijalne prednosti FKL nadmašuju nedostatke u zemljama u razvoju gdje je zdravstvena zaštita, a time i dostupnost lijekova za TBC nedostatna.

#### 4.4.2. Virus humane imunodeficijencije

Danas je tema okončanja HIV epidemije u svijetu aktualna i predstavlja jedan ambiciozni i po svemu sudeći ostvarivi cilj. Inicijativa se oslanja na ključna znanstvena dostignuća u prevenciji zaraze HIV-om, dijagnostici, liječenju i skrbi. Rezultati brojnih kliničkih ispitivanja doveli su do značajnog napretka u liječenju HIV-infekcije, tako da osoba koja živi s HIV-om i koja se pravilno liječi i redovito uzima terapiju može očekivati normalan životni vijek(43). Upravo je redovitost uzimanja, odnosno suradljivost pacijenta ključna u dugoročnoj kontroli zaraze HIV-om. Tijekom zadnjih 20 godina napretci u antiretrovirusnoj terapiji (ART) putem FKL su promijenili pristup liječenju oboljelih od HIV-a. Prijašnja ART je uključivala desetke tableta koje pacijent treba uzimati tijekom dana što je uvođenje FKL terapijskih režima pojednostavnilo na jednu tabletu dnevno. Na temelju istraživanja provedenih 1990-ih, prihvaćeni standard za liječenje HIV-a je kombinacijska ART koja je uključivala 3 aktivne tvari iz barem dvije različite skupine lijekova. Aktualne smjernice kao prvolinijsku terapiju preporučuju upotrebu dva

nukleozidna/nukleotidna inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI) zajedno s trećim lijekom iz jedne od tri skupine: inhibitor integraze, nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze ili inhibitor proteaze. Ipak, unatoč pojednostavljenom režimu uzimanju FKL u sklopu ART postoji nekoliko problema. Naime, FKL mogu rezultirati povećanim volumenom tablete što za pacijenta potencijalno predstavlja problem, otežano je prepoznavanje aktivne tvari koja dovodi do alergijske reakcije ili nuspojave te kod pacijenata s bubrežnom ili jetrenom insuficijencijom ne postoji mogućnost postepenog prilagođavanja doze. Unatoč problemima, FKL danas ostaje temeljna ART za pacijente oboljele od HIV-a(44). Danas na tržištu RH postoje četiri odobrene FKL za liječenje HIV-a: Atripla, koja sadrži efavirenz (NNRTI), emtricitabin (NRTI) i tenofovir disoproksil fumarat (NRTI), Complera, koja sadrži emtricitabin (NRTI) (NRTI) i tenofovir disoproksil fumarat (NRTI), Triumeq, koji sadrži dolutegravir (inhibitor integraze) i tenofovir disoproksil fumarat (NRTI), Stribild, koji sadrži avitegravir (inhibitor integraze), kobicistat, emtricitabin), abacavir (NRTI) i lamivudin (NRTI). Istraživanja su pokazala da kombinacijska terapija poboljšava terapijsku učinkovitost te dovodi do manje vjerojatnosti hospitalizacije u odnosu na monoterapiju. Također, unatoč problemu postepenog doziranja, pogreške doziranja su smanjene kao i vjerojatnost pojave otpornosti virusa(45).



## 5. Farmakoekonomska analiza

Povijest upotrebe FKL je bila i još uvijek je izazovna iz razloga što farmaceutske kompanije FKL razvijaju zbog dva razloga: unaprjeđenja liječenja ili marketinških koristi. Često lijekovi koji su razvijani čisto iz potreba marketinga nemaju dobre ishode za populaciju i zdravstvene sustave. Ipak brojne FKL se zadnjih godina dokazuju kao korisne u liječenju raznih stanja poput hipertenzije, HIV-a ili u obliku oralnih kontraceptiva, multivitaminskih koktela itd. Uz pravilne i stroge regulatorne zahtjeve o kojima je već pisano u ranijim poglavljima, FKL bi trebali imati svijetlu budućnost. Jedan od glavnih razloga za optimizam u vezi kombinacijskih lijekova je neograničen potencijal kombiniranja kemijskih spojeva. Naime, pretpostavlja se da farmaceutske kompanije imaju desetke tisuća ako ne i milijune kemijskih spojeva u svojim bazama podataka koje potencijalno mogu služiti razvoju novih FKL s obzirom na dokazanu mogućnost dobivanja nove terapijske vrijednosti putem sinergističkog efekta. Upravo nove mogućnosti poput razvoja umjetne inteligencije i mehaničkog učenja donose nove poglede na budućnost razvoja lijekova u kojem bi FKL trebale igrati bitnu ulogu(46).

Kao što je već navedeno, najšira upotreba FKL nalazi se u liječenju KVB. Većina farmakoekonomskih studija u ovom području je provedena u razvijenim zemljama. Ipak, farmakoekonomska isplativost upotrebe FKL je posebno bitna za zemlje u razvoju zbog slabe dostupnosti zdravstvene skrbi. U Tablici 3. su prikazana relevantna farmakoekonomska istraživanja u zemljama srednjeg i niskog prihodovnog razreda. U analizama isplativosti i troškova propisivanja lijekova, pojam koji se često susreće je inkrementalni omjer isplativosti (ICER) koji predstavlja ekonomsku vrijednost intervencije. U ovom slučaju, ICER pokazuje potencijalne uštede u zdravstvenom sustavu i/ili državnom proračunu koji bi primjena FKL donijela u odnosu na monoterapijski pristup a nerijetko se izražava po godini kvalitetnog života (QALY). Također, u farmakoekonomskim studijama, često je korišten i Markov model koji je analitički pristup istraživanju isplativosti koji uzima u obzir stadij bolesti ispitanika te predviđa sve moguće posljedice do kojih istraživana zdravstvena intervencija može dovesti. Studije proveden u visoko razvijenim državama pokazale su ekonomsku isplativost i veću učinkovitost liječenja kada se FKL koriste kao prvo linijska terapija. Cohen et al. (2013) u studiji provedenoj u SAD-u su pokazali kako uz niže troškove nabave lijekova upotreba FKL dovodi i do manjeg broja hospitalizacija što se pozitivno odnosi na cjelokupne troškove u zdravstvu. Ipak, postoje i

drugačija viđenja, tako je studija provedena u Španjolskoj od strane Homar et al. (2012) analizirala troškove liječenja HIV pacijenata na terapiji s FKL. Zaključak je bio da su ukupni troškovi liječenja kombinirane terapije bili veći zbog povećanog broja nuspojava i reakcija na lijekove što se može pripisati negativnoj strani FKL odnosno nemogućnosti postepenog doziranja. Angeletti et al. (2014.) su proveli farmakoekonomsku studiju o FKL HIV terapiji u Italiji te su došli do zaključka kako su troškovi liječenja putem FKL samo 1,5% niži na godišnjoj razini u odnosu na monoterapijski pristup(13). Kao što je vidljivo, još uvijek postoje brojna suprotna mišljenja o farmakoekonomskim koristima upotrebe FKL. Treba uzeti u obzir kako postoje velike razlike među zdravstvenim sustavima, pogotovo između razvijenih te manje razvijenih zemalja. Upravo su u nisko razvijenim zemljama s izrazito velikom populacijom FKL pokazale najveće pozitivne ekonomske učinke (Tablica 4). Potrebna su dodatna istraživanja i napredak na svim razinama: od farmakoekonomskih analiza, preko regulatornih tijela do istraživanja i razvoja lijekova kako bi se u budućnosti zdravstveni sustavi mogli značajnije osloniti na primjenu FKL s ciljem postizanja ušteda i boljih kliničkih ishoda za pacijente.

Tablica 4. Prikaz farmakoekonomskih studija koje analiziraju upotrebu fiksnih kombinacija lijekova u državama srednjeg i niskog prihodovnog razreda. Modficirano prema: Godman B, McCabe H, D Leong T, Mueller D, Martin AP, Hoxha I, et al. Fixed dose drug combinations – are they pharmacoeconomically sound? Findings and implications especially for lower- and middle-income countries. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research. 2020 Jan 2;20(1):1–26. Table 1. Published pharmacoeconomic studies of FDCs in LMICs.

Autor, godina	Istraživane FKL i metode	Rezultati
<b>Kardiovaskularne bolesti</b>		
Gaziano et al (2006) (47)	Istraživane cijena i troškovi prepisivanja 2 FKL u sklopu prevencije KVB (Markov model) – jedna FKL za primarnu prevenciju sadržava aspirin, lovastatin lisinopril i amlodipin i druga FKL za sekundarnu prevenciju umjesto amlodipina sadrži metoprolol	Primjena ovakve preventivne strategije dovodi do produženja očekivanog životnog vijeka za dvije godine. ICER za sekundarnu prevenciju pokazao uštede od 306 USD/QALY do 388 USD/QALY

	Istraživanje provedeno u 6 regija država srednjeg i niskog prihodovnog razreda Troškovi praćeni na temelju međunarodnog indikatora cijena lijekova.	
Sing et al (2018) India (20)	Ispitivanje FKL za sekundarnu prevenciju u Indiji u odnosu na monoterapijski režim Cijena prepisivanja FKL je modelirana koristeći različite scenarije u rasponu od 0.06 USD do 0.94 USD/dan	Troškovi lijećenja su bili značajno niži kod pacijenata na terapiji FKL: 203 USD po osobi (95% CI: -286,119, p < 0.01)
Lin et al (2019) (48)	Ispitivana isplativost FKL koja sadrži aspirin, lisinopril, atenolol i simvastatin za sekundarnu prevenciju KVB u Kini, Indiji, Meksiku, Nigeriji i Južnoj Africi Mikrostimulacijski model korišten. Korišteni različiti izvori za određivanje tržišne cijene lijekova.	Korišteći državno propisane cijene, ICER je bio 168 USD /DALY u Kini, \$154 u Indiji, \$88u Meksiku,t\$364 u Nigeriji, \$64 u JAR-U, kumulativno dodovodeći do potencijalnih ušteda od 0,4–6,2%/capita BDP-a u navedenim državama Koristeći tržišne cijene lijekova ICER bi bio povećan na 3,3–14,6%/capita BDP-a
<b>Kronična opstruktivna plućna bolest</b>		
Altaf et al (2015) India (49)	Prospektivna opservacijska studija ispitala je kliničke i ekonomske ishode terapije	Povećanje FEV 1 za 3% u grupi 1, 2% u grupi 2 i 0,2% u grupi 3. Troškovi su izraženi u Indijskim

	FKL kod 90 pacijenata s teškom kliničkom slikom KOPB-a: Grupa 1 - salmeterol/flutikazon (SF) Grupa 2 - formoterol/budesonid (FB) Grupa 3 - formoterol/fluticasone (FF)	rupijima(INR). Ukupni troškovi liječenja tijekom 6 mjeseci su bili 29,725 INR za grupu 1, 32,602 INR za grupu 2 i 37,155 INR za grupu 3. Rezultat analize troškova i koristi pokazuje da je FB pokazao veće uštede nu odnosu na SF: 37,782 INR po izbjegnutoj egzacerbaciji i 661 INR/dan bez simptoma.
<b>HIV</b>		
Costa (2019) Brazil (50)	Ispitivana isplativost FKL u obliku (EFZ/TDF/3TC) naspram monoterapijskog režima istog sastava kao FKL Analiziran trošak po ispitaniku nakon 52 tjedna liječenja	FKL je bio isplativ s ICER vrijednosti od 19.583,00\$ u odnosu na monoterapijski režim istog sastava i 41.128,00\$ u odnosu na monoterapijske režime drugačijih sastava.

## 6. Zaključak

Iako je prošlost FKL bila puna prepreka, danas vidimo kako upotreba postoji gotovo u svakom polju medicine dok je u nekim područjima postala čak i standard. Brojne prednosti poput dokazane poboljšane suradljivosti, sinergističkog efekta, jednostavnosti primjene, bolje podnošljivosti kod pacijenata dovode do boljih kliničkih ishoda što na kraju ima pozitivne posljedice za sve dionike zdravstvenog sustava. Iako još uvijek postoje problemi poput male ili nikakve mogućnosti doziranja, razvoja FKL isključivo iz marketinških razloga i regulatornih zahtjeva vidimo kako se s vremenom i napretkom znanosti i tehnologije ti problemi polako ali sigurno rješavaju te se prostor za sve veću uporabu FKL konstantno proširuje. Omjer prednosti i nedostataka FKL je najbolje vidljiv u nerazvijenim mnogoljudnim zemljama poput Indije, Kine, Irana, Brazila itd. čiji se zdravstveni sustavi sve više okreću uporabi FKL upravo zbog povećane dostupnosti pacijentima koja je prvi korak u svakoj zdravstvenoj intervenciji. Iako u razvijenim zemljama još uvijek postoje rasprave o njihovoj upotrebi, FKL zauzimaju sve veći dio tržišta i u razvijenim državama. To je posebno vidljivo na tržištima antihipertenziva i oralnih kontraceptiva gdje ne samo da je uočena ekonomska isplativost nego i poboljšana učinkovitost terapije. Desetljeća koja su pred medicinskom strukom bi mogla biti obilježena pojavom sve više novih FKL u svim poljima medicine, pogotovo zbog uzbudljivih mogućnosti koje nude nove tehnologije i umjetna inteligencija poput otkrivanja učinkovitih i sigurnih kombinacija za koje danas i ne znamo. Ipak, treba imati na umu kako je uvijek potrebno poštivanje visokih etičkih i moralnih načela od strane svih sudionika ovog procesa, počevši od kompanija koje razvijaju lijekova preko zdravstvenih sustava pa sve do pacijenta kako bi ovaj terapijski pristup imao svijetlu budućnosti te donio koristi svim dionicima.

## 7. Zahvale

Veliko hvala mojim roditeljima, Vesni i Edi, i sestri Nini koji su mi bili oslonac i podrška tijekom svih ovih godina.

Zahvaljujem mentoru prof.dr.sc. Robertu Likiću koji me uveo u ovo područje i sa spremnošću za suradnju stručno vodio prilikom izrade ovoga diplomskog rada.

Također, zahvaljujem svim bliskim ljudima i kolegama s Medicinskog fakulteta.

## 8. Literatura

1. Chou TC. Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies. *Pharmacol Rev.* 2006 Sep;58(3):621–81.
2. Webster R, Rodgers A. Polypill: Progress and Challenges to Global Use—Update on the Trials and Policy Implementation. *Curr Cardiol Rep.* 2015 Dec;17(12):121.
3. Ganesan S. Combination drugs:are they rational. *Curr Sci.* 2006 Aug 25;91:406.
4. Delić-Brkljačić D. Fiksne kombinacije. *Medicus.* 2010 Dec 11;19(2\_Kardiologija):215–24.
5. Mitra A, Wu Y. Challenges and Opportunities in Achieving Bioequivalence for Fixed-Dose Combination Products. *AAPS J.* 2012 Jun 9;14(3):646–55.
6. Webster R. Fixed-dose combination medications for non-communicable diseases. *Heart.* 2019 Feb 1;105(3):176–7.
7. Laganovi M. FIKSNE KOMBINACIJE ANTIHIPERTENZIVNIH LIJEKOVA – NOVE MOGU]NOSTI LIJE^ENJA ARTERIJSKE HIPERTENZIJE. :5.
8. Yumpu.com. Fixed Dose Combination Products Overview - PharmaCircle [Internet]. yumpu.com. [cited 2022 Apr 24]. Available from: <https://www.yumpu.com/en/document/read/43270838/fixed-dose-combination-products-overview-pharmacircle>
9. Frančula-Zaninović S. What does fixed-dose triple-combination treatment for arterial hypertension bring us? *Cardiol Croat.* 2018 Feb;13(1–2):66–71.
10. Bangalore S, Shahane A, Parkar S, Messerli FH. Compliance and fixed-dose combination therapy. *Curr Hypertens Rep.* 2007 Jul;9(3):184–9.
11. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis. *Am J Med.* 2007 Aug;120(8):713–9.
12. Taylor AA, Shoheiber O. Adherence to Antihypertensive Therapy With Fixed-Dose Amlodipine Besylate/Benazepril HCl Versus Comparable Component-Based Therapy. *Congest Heart Fail.* 2003 Nov;9(6):324–32.
13. Godman B, McCabe H, D Leong T, Mueller D, Martin AP, Hoxha I, et al. Fixed dose drug combinations – are they pharmacoeconomically sound? Findings and implications especially for lower- and middle-income countries. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2020 Jan 2;20(1):1–26.

14. Wood F, Salam A, Singh K, Day S, Jan S, Prabhakaran D, et al. Process evaluation of the impact and acceptability of a polypill for prevention of cardiovascular disease. *BMJ Open*. 2015 Sep 30;5(9):e008018.
15. Meyer CT, Wooten DJ, Paudel BB, Bauer J, Hardeman KN, Westover D, et al. Quantifying Drug Combination Synergy along Potency and Efficacy Axes. *Cell Syst*. 2019 Feb 27;8(2):97-108.e16.
16. Jin W, Stokes JM, Eastman RT, Itkin Z, Zakharov AV, Collins JJ, et al. Deep learning identifies synergistic drug combinations for treating COVID-19. *Proc Natl Acad Sci*. 2021 Sep 28;118(39):e2105070118.
17. Oral Fixed-Dose Combination Pharmaceutical Products: Industrial Manufacturing Versus Personalized 3D Printing | SpringerLink [Internet]. [cited 2022 May 2]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11095-020-02847-3>
18. Gašpar S, Hižar I, Majer M. FINANCIJSKA ANALIZA IZVANBOLNIČKE POTROŠNJE LIJEKOVA POSLJEDNIH DEVET GODINA U POŽEŠKO-SLAVONSKOJ ŽUPANIJI. *Hrana U Zdr Boles Znan-Stručni Časopis Za Nutr Dijetetiku*. 2018 Dec 31;Specijalno izdanje(10. Štamparovi dani):4–4.
19. Sleight P, Pouleur H, Zannad F. Benefits, challenges, and registerability of the polypill. *Eur Heart J*. 2006 Jul 2;27(14):1651–6.
20. Singh K, Crossan C, Laba TL, Roy A, Hayes A, Salam A, et al. Cost-effectiveness of a fixed dose combination (polypill) in secondary prevention of cardiovascular diseases in India: Within-trial cost-effectiveness analysis of the UMPIRE trial. *Int J Cardiol*. 2018 Jul;262:71–8.
21. Arena R, Lavie CJ, Guazzi M. Prescribing a Healthy Lifestyle Polypill With High Therapeutic Efficacy in Many Shapes and Sizes. *Am J Lifestyle Med*. 2017 Nov;11(6):476–8.
22. Bansilal S, Castellano JM, Fuster V. Global burden of CVD: focus on secondary prevention of cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2015 Dec;201:S1–7.
23. Adherence and prescription of statin therapy in primary prevention in primary care unit. *Liječnički Vjesn* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 May 16];143(3–4). Available from: [http://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/pdf/3-4-2021/02\\_jug.pdf](http://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/pdf/3-4-2021/02_jug.pdf),
24. Chao J, Bansilal S. Polypill: Can its Potential Enhancement of Efficacy Trigger New Interest? *Glob Heart*. 2016 Dec 1;11(4):469.
25. Dreier JP, Endres M. Statin-associated rhabdomyolysis triggered by grapefruit consumption. *Neurology*. 2004 Feb 24;62(4):670.
26. Spence JD. Problems with polypills. *Int J Stroke*. 2018 Aug;13(6):NP16–7.



27. Brewer JR, Chang E, Agrawal S, Singh H, Suzman DL, Xu J, et al. Regulatory Considerations for Contribution of Effect of Drugs Used in Combination Regimens: Renal Cell Cancer Case Studies. *Clin Cancer Res.* 2020 Dec 15;26(24):6406–11.
28. Antoljak N, Biloglav Z, Kolčić I, Gjenero-Margan I, Polašek O, Vorko-Jović A, et al. *Epidemiologija.* 2012 [cited 2022 May 11]; Available from: <https://www.bib.irb.hr/604580>
29. Markovi BB, Vrdoljak D. ZBRINJAVAMO LI ISPRAVNO ODRASLE BOLESNIKE S ASTMOM U OBITELJSKOJ MEDICINI? :6.
30. Cazzola M, Matera MG. Fixed-Dose Combination Inhalers. In: Page CP, Barnes PJ, editors. *Pharmacology and Therapeutics of Asthma and COPD* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cited 2022 May 16]. p. 117–29. (Handbook of Experimental Pharmacology; vol. 237). Available from: [http://link.springer.com/10.1007/164\\_2016\\_66](http://link.springer.com/10.1007/164_2016_66)
31. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman B. HRVATSKE SMJERNICE ZA FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2. :64.
32. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001 Aug;23(8):1296–310.
33. Guillausseau PJ. Influence of oral antidiabetic drugs compliance on metabolic control in type 2 diabetes. A survey in general practice. *Diabetes Metab.* 2003 Feb;29(1):79–81.
34. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005 Aug 4;353(5):487–97.
35. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost - PubMed [Internet]. [cited 2022 May 24]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15908846/>
36. Ho PM, Magid DJ, Masoudi FA, McClure DL, Rumsfeld JS. Adherence to cardioprotective medications and mortality among patients with diabetes and ischemic heart disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2006 Dec 15;6:48.
37. Bell DSH, Dharmalingam M, Kumar S, Sawakhande RB. Triple oral fixed-dose diabetes polypill versus insulin plus metformin efficacy demonstration study in the treatment of advanced type 2 diabetes (TrIED study-II). *Diabetes Obes Metab.* 2011 Sep;13(9):800–5.
38. Faruqui AA. Safety and Efficacy of Fixed Dose Combination of Voglibose, Glimpiride and Metformin in Indian Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Adv Diabetes Metab.* 2016 Jul;4(3):49–54.
39. Programske smjernice za suzbijanje i sprječavanje tuberkuloze [Internet]. [zdravlje.gov.hr](http://zdravlje.gov.hr). [cited 2022 Jun 2]. Available from: <https://zdravlje.gov.hr/pristup-informacijama/savjetovanje-s-javnoscu/okoncana-savjetovanja/savjetovanje-u-2020-godini/programske-smjernice-za-suzbijanje-i-sprjecavanje-tuberkuloze-5083/5083>

40. Fiksna kombinacija lijekova za liječenje plućne tuberkuloze [Internet]. [cited 2022 Jun 2]. Available from: [https://www.cochrane.org/hr/CD009913/INFECTN\\_fiksna-kombinacija-lijekova-za-lijecenje-plucne-tuberkuloze](https://www.cochrane.org/hr/CD009913/INFECTN_fiksna-kombinacija-lijekova-za-lijecenje-plucne-tuberkuloze)
41. Gallardo CR, Rigau Comas D, Valderrama Rodríguez A, Roqué i Figuls M, Parker LA, Caylà J, et al. Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 17;(5):CD009913.
42. Al-Shaer MH, Mansour H, Elewa H, Salameh P, Iqbal F. Treatment outcomes of fixed-dose combination versus separate tablet regimens in pulmonary tuberculosis patients with or without diabetes in Qatar. *BMC Infect Dis*. 2017 Feb 2;17(1):118.
43. Begovac Josip. Okončanje HIV-epidemije u Hrvatskoj. *Infektološki Glas*. 2019;39(2):48–9.
44. Caplan MR, Daar ES, Corado KC. Next generation fixed dose combination pharmacotherapies for treating HIV. *Expert Opin Pharmacother*. 2018 Apr;19(6):589–96.
45. Kontroliranjem HIV-a: Prednosti jednosmjernog tabletnog režima - 2022 [Internet]. *Old medic*. [cited 2022 Jun 7]. Available from: <https://hr.oldmedic.com/controlling-hiv-benefits-of-single-tablet-regimen-5797>
46. I. Wertheimer A. The Economics of Polypharmacology: Fixed Dose Combinations and Drug Cocktails. *Curr Med Chem*. 2013 Mar 1;20(13):1635–8.
47. Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet Lond Engl*. 2006 Aug 19;368(9536):679–86.
48. Lin JK, Moran AE, Bibbins-Domingo K, Falase B, Pedroza Tobias A, Mandke CN, et al. Cost-effectiveness of a fixed-dose combination pill for secondary prevention of cardiovascular disease in China, India, Mexico, Nigeria, and South Africa: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2019 Oct;7(10):e1346–58.
49. Altaf M, Zubedi AM, Nazneen F, Kareemulla S, Ali SA, Aleemuddin NM, et al. Cost-effectiveness analysis of three different combinations of inhalers for severe and very severe chronic obstructive pulmonary disease patients at a tertiary care teaching hospital of South India. *Perspect Clin Res*. 2015 Sep;6(3):150–8.
50. Repositório Institucional da UFMG: Análise farmacoepidemiológica e farmacoeconômica do tratamento antirretroviral em dose fixa combinada na perspectiva do Sistema Único de Saúde [Internet]. [cited 2022 Jun 14]. Available from: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/30142>

## 9. Životopis

Rođen sam 15.8.1996. u Splitu. Osnovnu školu sam završio 2011. godine u Sinju te sam 2015. godine maturirao u Franjevačkoj klasičnoj gimnaziji u Sinju nakon čega upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom odrastanja i sve do odlaska na studij, aktivno sam se bavio košarkom u klubovima KK Alkar Sinj te KK Cetina Trilj.

Tijekom studija aktivno se bavim izvannastavnim aktivnostima kroz Studentski zbor Medicinskog fakulteta i Studentski zbor Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom rada na različitim projektima želio bih istaknuti kako sam u ak.godini 2018./19. obnašao funkciju predsjednika organizacijskog odbora kongresa Croatian Student Summit (CROSS) koji je za istu akademsku godinu nagrađen Rektorovom nagradom.

Također, tijekom ak.godina 2019./20. te 2020./21. obnašao sam funkciju predsjednika Studentskog zbora Medicinskog fakulteta te člana uprave Medicinskog fakulteta iz redova studenata. Tijekom studija sam se bavio i znanstveno-istraživačkim radom te sam izlagao različite radove i prikaze slučajeva na nekoliko međunarodnih skupova. Također, volio bih istaknuti 1. mjesto u ak. godini 2019./20. na međunarodnom natjecanju iz fiziologije održanog u sklopu „Dubrovnik summer school of pathophysiology“.