

Ефективність 14-денної схеми ерадикаційної терапії з комбінованим препаратом Пілобакт Нео у пацієнтів із *Helicobacter pylori*-асоційованою патологією: ретроспективне дослідження

Д. Т. Джанелідзе

ТОВ «ОЛІМЕД ЮА», Гастроцентр Olymed, м. Київ

Інфекція *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) залишається однією з найпоширеніших хронічних бактеріальних інфекцій у світі, асоційованою з розвитком хронічного гастриту, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, MALT-лімфоми (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue – лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовою оболонкою) та раку шлунка. Успішність ерадикаційної терапії значною мірою залежить від антибіотикорезистентності, тривалості лікування та рівня прихильності пацієнта до призначеної схеми. Одним зі шляхів підвищення ефективності є застосування фіксованих комбінацій препаратів, які зменшують кількість таблеток і спрощують прийом, що сприяє підвищенню комплаєнсу.

Мета дослідження: оцінити ефективність 14-денної ерадикаційної терапії із застосуванням комбінованого препарату Пілобакт Нео у пацієнтів із *H. pylori*-асоційованою патологією.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне дослідження серед 167 пацієнтів (18–65 років), які отримували терапію Пілобакт Нео (омепразол 20 мг, амоксицилін 1000 мг, кларитроміцин 500 мг двічі на добу) у поєднанні з вісмутом і пробіотиком. Контроль ерадикації здійснювали через ≥ 4 тиж. після лікування за допомогою ^{13}C -уреазного дихального тесту або фекального антигену. Аналіз ефективності проведено за підходами ІТТ (Intention-to-Treat, «намір лікувати») та РР (Per-Protocol, «відповідно до протоколу»).

Результати. До фінального аналізу увійшли 159 пацієнтів (48,4% жінок). Ерадикацію *H. pylori* підтверджено у 150 осіб. Показники ерадикації становили: ІТТ – 89,8% (95% довірчий інтервал (ДІ) [84,3–93,6]), РР – 94,3% (95% ДІ [89,6–97,0]). Отримані результати перевищують ефективність стандартної потрійної терапії, описаної в попередніх дослідженнях. Застосування комбінованого препарату сприяло покращенню прихильності до лікування.

Висновки. Застосування 14-денної схеми разом із Пілобакт Нео у комбінації з вісмутом і пробіотиком показало високу ефективність ерадикації *H. pylori*. Використання фіксованої комбінації препаратів може підвищувати прихильність пацієнтів до лікування та бути ефективною стартовою стратегією в українській популяції.

Ключові слова: *Helicobacter pylori*, ерадикаційна терапія, Пілобакт Нео.

Effectiveness of a 14-day eradication therapy regimen with the combined drug Pilobact Neo in patients with *Helicobacter pylori*-associated disease: a retrospective study

D. T. Janelidze

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection remains one of the most common chronic bacterial infections worldwide, which is associated with the development of chronic gastritis, peptic ulcer disease of the stomach and duodenum, MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) lymphoma, and gastric cancer. The success of eradication therapy largely depends on antibiotic resistance, treatment duration, and patient adherence to the prescribed regimen. One of the ways to improve treatment outcomes is the use of fixed-dose combination therapies that reduce the number of pills and simplify administration, which helps to increase compliance.

The objective: to evaluate the effectiveness of a 14-day eradication therapy using the fixed-dose combination drug Pilobact Neo in patients with *H. pylori*-associated disease.

Materials and methods. A retrospective study was conducted among 167 patients (aged 18–65 years) who received Pilobact Neo therapy (omeprazole 20 mg, amoxicillin 1000 mg, clarithromycin 500 mg twice daily) combined with bismuth and a probiotic. Eradication control was performed ≥ 4 weeks after therapy completion using the ^{13}C -urea breath test or fecal antigen test. Efficacy analysis was performed according to both Intention-to-Treat (ITT) and Per-Protocol (PP) principles.

Results. A total of 159 patients (48.4% female) were included in the final analysis. *H. pylori* eradication was confirmed in 150 patients. The eradication rates were: ITT – 89.8% (95% confidence interval (CI) [84.3–93.6]) and PP – 94.3% (95% CI [89.6–97.0]). These results exceed the efficacy of standard triple therapy, which was reported in previous studies. The use of a fixed-dose combination improved patient adherence to treatment.

Conclusions. The 14-day regimen with Pilobact Neo in combination with bismuth and a probiotic demonstrated high *H. pylori* eradication rates. Fixed-dose combination therapy may enhance patient adherence to treatment and represents an effective first-line strategy in the Ukrainian population.

Keywords: *Helicobacter pylori*, eradication therapy, Pilobact Neo.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) – спіралеподібна грам-негативна бактерія, яка є однією з найпоширеніших причин хронічних бактеріальних інфекцій у світі. Інфекція *H. pylori* має доведений етіологічний зв'язок із розвитком хронічного гастриту, пептичних виразок, MALT-лімфоми (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue – лімфоїдна тканина, асоційована зі слизовою оболонкою) та аденокарциноми шлунка [1–3]. Щорічно у світі реєструють понад 1 млн нових випадків раку шлунка та близько 800 тис. смертей, що робить *H. pylori*-асоційовані захворювання третьою за значущістю причиною смертності від онкологічних захворювань [4]. Враховуючи це, інфекція *H. pylori* є канцерогеном I класу та її віднесено до категорії інфекційних захворювань, які рекомендовано лікувати незалежно від наявності симптомів із метою запобігання ускладненням та подальшій передачі інфекції [5].

Попри тенденцію до зниження поширеності *H. pylori* у світі з 2011 по 2022 рік, в Україні частка хронічного *H. pylori*-асоційованого гастриту залишається високою (23,3%) [6]. Основними чинниками такої ситуації є несвоєчасна діагностика, недотримання міжнародних рекомендацій при виборі оптимальної схеми лікування та зростання антибіотикорезистентності.

Згідно з останніми рекомендаціями Маастрихт VI, виділяють чотири лінії ерадикації *H. pylori*: потрібна терапія з кларитроміцином, амоксициліном або метронідазолом; квадротерапія з вісмутом; терапія з левофлораксацином та схема порятунку із застосуванням рифабутину [7].

Численні дослідження показали, що квадротерапія є достовірно ефективнішою порівняно зі стандартною потрібною терапією [8–10]. Відповідно, деякі сучасні настанови, зокрема оновлені Європейські та Німецькі, рекомендують застосовувати ці схеми як терапію першої лінії для ерадикації *H. pylori* в регіонах із високою поширеністю резистентності до кларитроміцину (> 15%) або у пацієнтів із факторами ризику такої резистентності (наприклад, залежно від країни походження) [11, 12]. Швидке зростання антибіотикорезистентності *H. pylori* стало однією з найбільших глобальних загроз, що визначає ефективність ерадикаційних схем. У країнах Європи поширеність цієї резистентності перевищує 15%, тоді як в Україні дані залишаються обмеженими [13]. Досліджені в попередні роки схеми могли втратити ефективність, а в клінічній практиці до недавнього часу перевагу віддавали 10-денним курсам, тоді як Маастрихт VI рекомендує подовжену 14-денну ерадикаційну терапію [7]. Це створює додаткові труднощі у виборі оптимальної стартової терапії в Україні та зумовлює зниження ефективності лікування й прогресування хронічного гастриту [14, 15].

У контексті антибіотикотерапії комплаєнс пацієнтів є одним із ключових факторів, що визначають успіх ерадикації. Дослідження в межах Європейського реєстру менеджменту *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg) показало, що в пацієнтів із високим рівнем дотримання лікування рівні ерадикації становили 86–93%, тоді як серед тих, хто не виконував призначення – лише 44–71% (залежно від схеми терапії) [16]. Окремо слід відзначити вплив одночасного приймання великої кіль-

кості лікарських засобів на зниження комплаєнсу. У літературі доведено, що збільшення кількості препаратів, складність режиму дозування і взаємодій між лікарськими засобами негативно впливають на прихильність пацієнта до лікування [17].

Таким чином, ефективність ерадикаційної терапії *H. pylori* визначається не лише вибором адекватної схеми з урахуванням антибіотикорезистентності, а й здатністю пацієнтів суворо виконувати призначення. У цьому контексті комбіновані препарати можуть надавати переваги, спрощуючи режим приймання та потенційно підвищуючи комплаєнс.

Мета дослідження: ретроспективний аналіз ефективності 14-денної схеми ерадикаційної терапії із застосуванням комбінованого препарату Пілобакт Нео у пацієнтів із *H. pylori*-асоційованою патологією протягом 2024 р.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дизайн дослідження

Ми провели ретроспективне спостережне дослідження, виконане на базі клініки «Гастроцентр Olymed» (Київ, Україна) у період із січня по грудень 2024 року.

Учасники

У дослідження початково були включені 167 пацієнтів віком 18–65 років (85 чоловіків, 82 жінки), з діагнозом хронічного гастриту, неускладненої пептичної виразки шлунка або дванадцятипалої кишки, асоційованих із *H. pylori*. Включення базувалося на результатах езофагогастродуоденоскопії з біопсією за Сіднейським протоколом, гістологічним оцінюванням за системою Operative Link on Gastritis Assessment (OLGA) / Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment (OLGIM) та підтвердженням наявності *H. pylori* за допомогою гістологічного фарбування (гематоксилін-еозин, Гімза) або іншого методу. Додаткові методи діагностики *H. pylori* (швидкий уреазний тест, фекальний антиген, ¹³C-уреазний дихальний тест на *H. pylori*) на етапі включення в дослідження не проводили.

Критерії виключення: непереносимість або алергія на омепразол, макроліди, амоксицилін чи бета-лактами; вагітність або годування груддю; попереднє лікування *H. pylori*; тяжка супутня патологія; порушення печінкової або ниркової функції; важка терапевтична взаємодія з іншими препаратами та інші клінічні протипоказання.

Лікування

Усі пацієнти отримували комбінований препарат Пілобакт Нео, який містить омепразол 20 мг, кларитроміцин 500 мг та амоксицилін 1000 мг (двічі на день). Додатково призначали сіль вісмуту (субцитрат вісмуту 240 мг двічі на день) і комбінований пробіотик зі штамами *Saccharomyces boulardii* та *Lactobacillus rhamnosus* у рекомендованій дозі. Препарати приймали протягом 14 днів згідно з рекомендаціями Маастрихт VI [7].

Контроль ерадикації

Контрольний тест проводили не раніше ніж через 4 тиж. після закінчення приймання антибіотиків і не раніше ніж через 2 тиж. після останнього вживання інгібіторів протонної помпи (щоб уникнути хибнонегативного результату). Використовували або ¹³C-уреазний дихальний тест, або фекальний антиген як маркер

Таблиця 1

Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів

Показники	Значення
Чоловіки, n (%)	82 (51,6)
Жінки, n (%)	77 (48,4)
Діапазон віку, років	18–65
Середній вік (M ± m), років	44,8 ± 1,2
Показання до ерадикаційної терапії:	
<i>H. pylori</i> -асоційований гастрит, n (%)	143 (89,9)
Неускладнена пептична виразка шлунка / дванадцятипалої кишки, n (%)	16 (10,1)

Таблиця 2

Ефективність ерадикації *H. pylori* з використанням комбінованого препарату Пілобакт Нео

Показники	Значення
Підтверджена ерадикація, n (%)	150 (94,4)
Підтверджена невдача ерадикації, n (%)	9 (5,6)
Ефективність ерадикації, % (95% ДІ)	
– ІТТ аналіз	89,8 [84,3–93,6]
– РР аналіз	94,3 [89,6–97,0]

успішної ерадикації. Пацієнти, які не з'явилися на контроль або з якими не вдалося встановити зв'язок після двох спроб протягом 6 міс., були виключені для подальшого аналізу.

Первинною кінцевою точкою була загальна частота ерадикації *H. pylori*, визначена як негативний результат ¹³С-уреазного дихального тесту або фекального антигену.

Статистичний аналіз

Аналіз ефективності терапії проводили у двох вибірках:

- **Intention-to-Treat (ІТТ)** – усі пацієнти, яким було призначено лікування, незалежно від дотримання режиму терапії або проходження контрольного тестування. Пацієнти, які не завершили курс або не пройшли контроль, вважалися такими, у кого ерадикація не відбулась;
- **Per-Protocol (РР)** – лише пацієнти, які повністю завершили 14-денний курс терапії та пройшли контрольне обстеження через ≥ 4 тиж. після лікування [18, 19].

Для обох груп обчислювали частоту ерадикації (%) з 95% довірчим інтервалом (ДІ). Кількісні змінні наведено як M ± m. Для порівняння частотних показників застосовували χ^2 або точний критерій Фішера, для кількісних – t-критерій Стюдента або U-тест Манна – Уїтні. Значення p < 0,05 вважали статистично значущим. Статистичний аналіз виконано у Microsoft Excel 2016.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів

До початкової вибірки увійшло 167 пацієнтів із підтвердженою *H. pylori*-асоційованою патологією, встановленою за результатами езофагогастроуденоскопії та гістологічного оцінювання біоптатів слизової оболонки шлунка. Після застосування критеріїв виключення (8 пацієнтів не з'явилися на контроль протягом 6 міс. після завершення лікування – 5 жінок і 3 чоловіки) до фінального аналізу було включено 159 пацієнтів, серед яких 77 жінок (48,4%) та 82 чоловіки (51,6%).

Середній вік учасників становив 44,7 ± 12,3 року (діапазон 18–65 років). До дослідження були залучені пацієнти з різних регіонів України, що відображає різноманітність популяційного профілю.

Усі 159 пацієнтів повністю завершили 14-денний курс ерадикаційної терапії із застосуванням комбінованого препарату Пілобакт Нео, додаткового вісму та пробіотика. Демографічні та клінічні характеристики учасників наведено в табл. 1.

Ефективність ерадикації

Загалом ерадикацію *H. pylori* було підтверджено у 150 пацієнтів. Показники ерадикації становили РР 94,3% (95% ДІ [89,6–97,0]) (табл. 2).

Побічні реакції

Побічні ефекти під час терапії спостерігалися у 16 зі 159 пацієнтів (10,1%). Найчастіше відзначалися легкі симптоми з боку шлунково-кишкового тракту: нудота – у 5 (3,1%) осіб, діарея – у 4 (2,5%), абдомінальний дискомфорт – у 4 (2,5%), а також зміна

смаку (гіркий присмак у роті) – у 5 (3,1%) випадках. У більшості пацієнтів симптоми були транзиторними й не потребували відміни терапії. Припинення лікування через побічні ефекти не зафіксовано. Тяжких або небезпечних для життя реакцій не спостерігалось. Загалом профіль безпеки 14-денної схеми із застосуванням Пілобакт Нео відповідав даним літератури, де частота побічних явищ становила 10–20%, переважно легкого ступеня [20–22].

Отримані в нашому дослідженні рівні ерадикації 94,3% (РР) перебувають у межах або вище багатьох опублікованих результатів. Наприклад, в оглядовому дослідженні S. Souissi et al. було показано, що стандартні чи оптимізовані види квадротерапії дають порівнянні результати (у межах 80–90%) у реальній клінічній практиці [23].

У дослідженні Т. Н. Kim et al. стандартна потрійна терапія при 14-денному курсі дала ефективність 78,6% за РР і 66,0% за ІТТ [24]. Це значно нижче, ніж у нашому дослідженні, що може свідчити про перевагу використання комбінованого препарату Пілобакт Нео з препаратами вісму.

Використання комбінованих препаратів у схемах лікування *H. pylori* має суттєві переваги. Зокрема, метааналіз, проведений S. Bangalore et al., продемонстрував, що застосування комбінованих препаратів знижує ризик недотримання режиму лікування на 26% порівняно з використанням кожного препарату окремо (відносний ризик 0,74; 95% ДІ [0,69–0,80], p < 0,0001) [25].

Отже, застосування комбінованих препаратів у схемах лікування *H. pylori* не лише підвищує комплаєнс пацієнтів, а й може сприяти покращенню результатів ерадикації, що підтверджується результатами нашого дослідження та даними літератури.

ВИСНОВКИ

Наше дослідження показало, що застосування 14-денної схеми з використанням препарату Пілобакт Нео в комбінації з вісмутом і пробіотиком показало високу ефективність у нашій популяції (PP ~ 94,3%). Використання комбінованого препарату замість окре-

мих таблеток може покращувати комплаєнс пацієнтів, що сприяє успішному завершенню терапії та підвищує загальну ефективність лікування.

Отримані дані свідчать, що така схема може бути ефективною стартовою стратегією для ерадикації *H. pylori* в українських реаліях.

Відомості про автора

Джанелідзе Давід Теймуразович – ТОВ «ОЛІМЕД ЮА», Гастроцентр Olymed, м. Київ; тел.: (095) 531-21-91. E-mail: david_janelidze@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-8721-4321

Information about the author

Janelidze David T. – LLC “OLIMED UA”, Olymed Gastrocenter, Kyiv; tel.: (095) 531-21-91. E-mail: david_janelidze@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-8721-4321

ПОСИЛАННЯ

- Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983;1(8336):1273-5.
- Salar A. Gastric MALT lymphoma and Helicobacter pylori. *Med Clin (Barc)*. 2019;152(2):65-71. doi: 10.1016/j.medcli.2018.09.006.
- Plummer M, Franceschi S, Vignat J, Forman D, de Martel C. Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori. *Int J Cancer*. 2015;136(2):487-90. doi: 10.1002/ijc.28999.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49. doi: 10.3322/caac.21660.
- Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
- Osyodlo GV, Kotyk YY, Kalashnikov MA, Osyodlo W. Prevalence, clinical course and treatment of chronic gastritis at the present stage. *Gastroenterology*. 2021;55(2):74-80.
- Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
- Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiński K, Giguère M, Rivière M, et al. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9769):905-13. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60020-2.
- Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(3):343-57. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03386.x.
- Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, Nguyen B, Osato M, Spénard J. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biskalcitrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of Helicobacter pylori in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(3):562-7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.t01-1-07288.x.
- Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51-69. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.006.
- Responsible in representation of the DGVS. S2k-guideline Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease. *Z Gastroenterol*. 2017;55(2):167-206. doi: 10.1055/s-0042-119653.
- Megraud F, Bruyndonckx R, Coenen S, Wittkop L, Huang TD, Hoebeke M, et al. Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. *Gut*. 2021;70(10):1815-22. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324032.
- Chernyavskiy VV, Pavlovskiy LL, Reshotko DO. Experience of using different schemes of eradication therapy for Helicobacter pylori infection and their effectiveness in Ukraine. *Gastroenterology (Ukraine)*. 2024;58(1):1-5. doi: 10.22141/2308-2097.58.1.2024.579.
- Kondratyuk N, Paliy I, Zaika S. Analysis of the prevalence of Helicobacter pylori infection and the effectiveness of eradication schemes in patients with the upper gastrointestinal tract disorders (according to the results of 13C-urea breath tests for 2006–2019). *Prz Gastroenterol*. 2021;16(3):229-34. doi: 10.5114/pg.2021.108976.
- Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, Pérez-Aisa Á, Vaira D, Caldas M, et al. European Registry on Helicobacter pylori management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2021;70(1):40-54. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321372.
- Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(1):57-65. doi: 10.1517/14740338.2013.827660.
- Smith VA, Coffman CJ, Hudgens MG. Interpreting the results of intention-to-treat, per-protocol, and as-treated analyses of clinical trials. *JAMA*. 2021;326(5):433-34. doi: 10.1001/jama.2021.2825.
- McCoy CE. Understanding the Intention-to-treat Principle in Randomized Controlled Trials. *West J Emerg Med*. 2017;18(6):1075-78. doi: 10.5811/westjem.2017.8.35985.
- Nyssen OP, Perez-Aisa A, Tepes B, Castro-Fernandez M, Kupcinskis J, Jonaitis L, et al. Adverse event profile during the treatment of helicobacter pylori: a real-world experience of 22,000 patients from the European Registry on H. pylori management (Hp-EuReg). *Am J Gastroenterol*. 2021;116(6):1220-29. doi: 10.14309/ajg.0000000000001246.
- Hafeez M, Qureshi ZA, Khattak AL, Saeed F, Asghar A, Azam K, et al. Helicobacter Pylori Eradication Therapy: Still a Challenge. *Cureus*. 2021;13(5):e14872. doi: 10.7759/cureus.14872.
- Kim SE, Park MI, Park SJ, Moon W, Kim JH, Jung K, et al. Second-line bismuth-containing quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication and impact of diabetes. *World J Gastroenterol*. 2017;23(6):1059-66. doi: 10.3748/wjg.v23.i6.1059.
- Souissi S, Makni C, Chaieb B, Jaraya A, Toulgui N, Jmal L, et al. Eradication of Helicobacter pylori: a prospective comparative randomized trial of standard versus optimized quadruple therapy. *Future Sci OA*. 2024;10(1):FSO974. doi: 10.2144/fsoa-2023-0316.
- Kim TH, Park JM, Cheung DY, Oh JH. Comparison of 7- and 14-day eradication therapy for Helicobacter pylori with first- and second-line regimens: randomized clinical trial. *J Korean Med Sci*. 2020;35(5):e33. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e33.
- Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007;120(8):713-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.08.033.

Стаття надійшла до редакції 10.09.2025. – Дата першого рішення 15.09.2025. – Стаття подана до друку 23.10.2025