УДК 616.24-036.12-08

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ ДЛИТЕЛЬНО ДЕЙСТВУЮЩИХ АНТАГОНИСТОВ МУСКАРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ДЛИТЕЛЬНО ДЕЙСТВУЮЩИХ β2-АГОНИСТОВ

Б.А. ЕРМЕКБАЕВА[1], А.Е. ГУЛЯЕВ[2]

[1]Корпоративный фонд "University Medical Center", Назарбаев Университет, г. Астана, Республика Казахстан,
[2]Научный центр Биотехнологий, г. Астана, Республика Казахстан

Ермекбаева Б.А.

Гуляев А.Е.

В связи с постоянным ростом бремени ХОБЛ на государственные бюджеты здравоохранения существует очевидная необходимость фармакоэкономической оценки целесообразности использования новых фиксированных комбинаций бронхолитиков. По результатам зарубежных фармакоэкономических исследований при сравнении комбинированных препаратов, установлено, что олодатерол/тиотропий является наиболее экономически эффективным бронхолитическим средством поддерживающей терапии ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), анализ фиксированных комбинаций длительно действующих антагонистов мускариновых рецепторов и длительно действующих β2-агонистов.

Для цитирования: Ермекбаева Б.А., Гуляев А.Е. Фармакоэкономический анализ использования в лечении хронической обструктивной болезни легких фиксированных комбинаций длительно действующих антагонистов мускариновых рецепторов и длительно действующих β2-агонистов // Медицина (Алматы). – 2018. - №5 (191). – С. 12-20

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

СОЗЫЛМАЛЫ ОБСТРУКТИВТІ ӨКПЕ АУРУЛАРЫН (СОӨА) ЕМДЕУДЕ МУСКАНИРАЛЫҚ РЕЦЕПТОРЛАРДЫҢ ҰЗАҚ ҚОЛДАНАТЫН АНТОГОНИСТЕРІН ЖӘНЕ ҰЗАҚ ҚОЛДАНЫЛАТЫН β2-АГОНИСТЕРІНІҢ ТІРКЕЛГЕН КОМБИНАЦИЯЛАРЫН ҚОЛДАНУҒА ФАРМАКОЭКОНОМИКАЛЫҚ ТАЛДАУ

В.А. ЕРМЕКБАЕВА[1], А.Е. ГУЛЯЕВ[2]

[1]«University Medical Center» корпоративтік қоры, Назарбаев Университеті, Астана қ., Қазақстан Республикасы,
[2]Биотехнология ғылыми-зерттеу орталығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы

СОӨА ауыртпалығын қоғамдық денсаулық сақтау бюджеттерінің үнемі көтеруіне байланысты бронходилататорлардың жаңа тіркемесін қолданудың тиімділігін фармакоэкономикалық бағалау қажеттілігі анық. Шетелдік фармакоэкономикалық зерттеулердің нәтижелері бойынша, аралас препараттарды салыстыру кезінде анықталғандай, олодеротерол / тиотропий - СОӨА емдеу терапиясының ең үнемді бронходилататоры.

Негізгі сөздер: созылмалы обструктивті өкпе аурулары (СОӨА), мусканиралық рецепторлардың ұзақ қолданатын антагонистерінің және ұзақ қолданылатын β2-агонистерінің тіркелген комбинациялары.

S U M M A R Y

HEALTH ECONOMY OUTCOME ANALYSIS OF THE FIXED DOSED COMBINATIONS OF LONGACTING BETA2A GONISTS AND ANTICHOLINERGICS IN COPD TREATMENT

BA YERMEKBAYEVA[1], AYe GULYAYEV[2]

[1]Corporate fund "University Medical Center", Nazarbayev University, Astana
[2]Scientific Centre of Biotechnologies, Astana c., Republic of Kazakhstan

The constant growth of COPD burden influence on the government health care budgeting is making actual the necessity of health economy outcome assessment of the fixed dosed combinations of longacting beta2agonists and anticholinergics application. According the results of international health economy outcome researches comparison of fixed dose combinations LAMA/LABA established that olodaterol/tiotropium is economy effective bronchodilator in COPD maintenance treatment.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), fixed dosed combinations of longacting beta2-agonists and anticholinergics.

For reference: Yermekbayeva BA, Gulyayev AYe. Health economy outcome analysis of the fixed dosed combinations of longacting beta2agonists and anticholinergics in COPD treatment. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;5(191): 12-20 (In Russ.)

Контакты: Гуляев Александр Евгеньевич, докт. мед. наук, професор, ведущий научный сотрудник «Центр наук о жизни» Назарбаев Университета. Тел. + 7 701 314 63 90, e-mail: akin@mail.ru

Contact: Alexander E. Gulyaev, MD, Professor, Leading Researcher "Center for Life Sciences" Nazarbayev University. Tel. + 7 701 314 63 90, e-mail: akin@mail.ru

Поступила: 08.03.2018

Считается, что термин «хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)» создан как собирательный термин для обозначения клинического синдрома, характеризующегося хронической, плохо обратимой обструкцией, воспалением дыхательных путей при наличии хронического бронхита и/или эмфиземы легких [1]. В целом, ХОБЛ является хроническим заболеванием, характеризующимся прогрессирующим снижением функции легких и сопровождающимся респираторными симптомами, такими как одышка, кашель и выделение мокроты [2].

Учитывая прогрессирующий характер ХОБЛ, лечение направлено на снижение выраженности симптомов и уменьшение числа обострений, что в идеале должно приводить к улучшению функционального состояния пациента и повышению связанного со здоровьем качества жизни [3].

ХОБЛ в течение последних десяти лет продолжает оставаться одной из основных причин смертности и ухудшения качества жизни. Распространенность ХОБЛ оценивалась примерно в 7,6% по данным систематического обзора 2006 года в 28 странах [4]. По оценкам ВОЗ, 65 миллионов человек имеют умеренную или тяжелую ХОБЛ [5]. Смертность от ХОБЛ возрастает, согласно прогнозам станет третьей наиболее распространённой причиной смерти в мире к 2030 году [6, 7]. В период с 1990 по 2000 гг. летальность от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта снизилась на 19,9 и 6,9%, в то же время летальность от ХОБЛ выросла на 25,5% [8].

Но, кроме того, совершенно очевидно, что ХОБЛ также ассоциируется со значительным экономическим бременем в любой системе здравоохранения, например, только прямые затраты на ХОБЛ в системе здравоохранения Великобритании составляют не менее £ 800 млн. в год [9]. В Швеции прямые затраты на лечение ХОБЛ, включающие стоимость лекарств, больничной и внебольничной помощи, составили сумму, эквивалентную примерно 166 млн долл. США. В дополнение к этому непрямые расходы на ХОБЛ, обусловленные временной нетрудоспособностью, ранней инвалидизацией и смертностью, оценены в 218 млн. долл. [10]. В США полные экономические затраты, связанные с заболеваемостью и смертностью от ХОБЛ, возросли с 23,9 млрд. долл. в 1993 г. до 37,2 млрд. долл. в 2004 г. [11]. Полноценное лечение ХОБЛ, по данным зарубежных исследователей, в 4 раза дороже терапии артериальной гипертензии и в 3 раза – бронхиальной астмы [12]. В развитых странах общие экономические расходы, связанные с ХОБЛ, в структуре легочных заболеваний занимают 2-е место после рака легких и 1-е место по прямым затратам, превышая прямые расходы на БА в 1,9 раза. Экономические расходы на 1 больного, связанные с ХОБЛ, в 3 раза выше, чем на больного с БА. Немногочисленные сообщения о прямых медицинских расходах при ХОБЛ свидетельствуют о том, что более 80% материальных средств приходится на стационарную помощь больным и менее 20% – на амбулаторную. Установлено, что 73% расходов – на 10% больных с тяжелым течением заболевания. Наибольший экономический ущерб приносит лечение обострений ХОБЛ [13].

Проведенное в России исследование GARD (Глобальный альянс по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями) свидетельствует, что 15,3% населения России могут иметь диагноз ХОБЛ. Из них более 10 миллионов человек могут страдать инвалидизирующими формами заболевания. При этом 1,5 миллиона человек, имеющих такую форму болезни, будут нуждаться в специальных методах лечения. По данным отчета "Экономическое бремя респираторных заболеваний", анонсированного в 2014 году и представленного на пресс-конференции, в 2013 году объем затрат на лечение пациентов с ХОБЛ в России достиг 27 миллиардов рублей, что на 434 миллионов рублей превышает показатель 2012 года. За пятилетний период общая сумма израсходованных в России на лечение больных ХОБЛ средств выросла на 3,8%. При этом среднегодовая численность госпитализированных пациентов с ХОБЛ более чем на 20% превышает аналогичные данные для больных бронхиальной астмой, хотя в среднем в России число страдающих астмой жителей в 1,6 раза больше больных ХОБЛ. Затраты на инвалидность больных ХОБЛ оказались на 30,3% выше, чем та же цифра для пациентов с бронхиальной астмой. С 2009 по 2013 годы на 17% возросла частота вызовов скорой помощи больным ХОБЛ. В целом, экономическое бремя ХОБЛ в РФ (прямые затраты без учёта затрат на медикаментозную терапию) составило от 54,6 млрд. рублей до 61,6 млрд. рублей [14]. А доля затрат на лечение увеличивается пропорционально тяжести обострения заболевания [15].

В Казахстане за последние 10 лет число больных ХОБЛ выросло более чем в 2 раза, составив более 320 на 100 тыс. населения [16]. По данным главного пульмонолога МЗ РК, д.м.н., профессора Мукатовой И.Ю. в Казахстане насчитывается порядка 68 000 только зарегистрированных больных ХОБЛ в 2015 году, не считая недиагностированных пациентов.

В соответствии с GOLD нынешние стратегии рекомендуют длительно действующие бронходилататоры в качестве первой линии поддерживающей терапии для ХОБЛ. Пролонгированного действия бронходилататоры, такие как длительного действия мускариновые антагонисты и длительного действия β2-агонисты, являются краеугольным камнем поддерживающей терапии ХОБЛ от умеренной до очень тяжелой степени [17]. Для достижения длительного бронходилатационного эффекта в настоящее время доступны два класса препаратов, а именно: длительного действия мускариновые антагонисты (ДДАХ) и длительно действия β2-агонисты (ДДБА). Оба класса препаратов продемонстрировали должную клиническую эффективность в сочетании с благоприятным профилем безопасности [18]. Потенциальные механизмы, с помощью которых бронходилататоры могут предотвратить обострения, в настоящее время находятся в стадии обсуждения. Они могут включать прямое воздействие на проходимость воздушного потока, что приведет к улучшению механики дыхания и косвенные механизмы, включая противовоспалительные свойства бронходилататоров (уменьшается выделение мокроты, изменение профиля цитокинов).

Доступные ДДБА для лечения ХОБЛ включают лекарственные препараты с приблизительно двенадцатичасовой продолжительностью действия (формотерол и салметерол) и, что более важно, препараты с 24-часовым эффектом (индакатерол и олодатерол).

Доступные ДДАХ: тиотропий, гликопирроний, умекли-

диний и аклидиний. Вообще, нужно сказать, что антихолинергические препараты были одними из первых эффективных препаратов для лечения астмы, а затем и ХОБЛ. Тиотропий был одобрен FDA ещё в 2004 году и занял центральное место в управлении ХОБЛ за последние десятилетия. Существенно позже, в 2012-2014 гг. FDA одобрило аклидиний (aclidinium) и умеклидиний (umeclidinium) [19].

В целом, массив доступных ингаляционных препаратов бронходилататоров постоянно растёт, появилось значительное количество новых препаратов, которые либо недавно утверждены, или находятся в поздней стадии клинических испытаний.

Учитывая превосходную эффективность монотерапии ДДАХ в предотвращении обострений, можно предполагать, что бронхолитическая эффективность двойной комбинации ДДАХ+ДДБА ещё более усиленной и будет реализовываться в более успешной профилактике обострений. Известно, что тонус дыхательных путей регулируется как симпатической, так и парасимпатической нервной системой. Можно с уверенностью предполагать, что эти механизмы взаимодействуют и могут потенцировать друг друга. Расслабление гладких мышц дыхательных путей обусловлено как блокадой активности ацетилхолина на рецепторах (антагонист мускариновых рецепторов), так и стимуляцией сопряженных с G-белками адренорецепторов (β-агонисты) [20]. К настоящему времени имеется фармакологическое обоснование целесообразности объединения этих двух классов бронхолитиков [21], и некоторые исследования действительно показали увеличение эффективности при использовании комбинации по сравнению с использованием одного бронходилататора [22], хотя полный синергетический эффект не выявлен.

Сочетание длительно действующего β2-агониста (ДДБА) и длительного действия антимускариновых агентов (ДДАХ) обеспечивает синергетический эффект на сократимость гладких мышц, который может иметь серьезные терапевтические последствия при использовании ДДБА/ДДАХ комбинации в лечении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Многие ключевые исследования показали, что все эти комбинации являются более эффективными, чем монопрепараты в бронходилатации и не усиливают возможные неблагоприятные события (AES), характерные для ДДБА и ДДАХ при использовании в качестве монотерапии [23].

В последние годы комбинации антагонистов мускариновых рецепторов длительного действия (long-acting muscarinic antagonist, LAMA) и b2-агонистов длительного действия ДДБА признаются перспективными в качестве средств контроля ХОБЛ и внесены в рекомендации GOLD [24]. Главное, к настоящему времени установлено, что комбинированное применение двух бронходилататоров с различным механизмом действия является эффективной стратегией для оптимизации бронходилатирующего эффекта при ХОБЛ, сейчас достаточно свидетельств повышения клинической эффективности у фиксированных комбинаций длительно действующих бронходилататоров по сравнению с монотерапией или вариантом использования ингаляционных кортикостероидов в комбинации с ДДБА [24, 25, 26, 27].

Именно эти комбинации ДДБА/ДДАХ обеспечивают существенное улучшение функции легких и в гораздо большей степени повышают качество жизни по сравнению с бронходилататорами в варианте монотерапии или по сравнению с комбинацией ингаляционных глюкокортикостероидов/ длительно действующих β2-агонистов [24, 25, 26, 28]. С 2013 года Управление контроля качества продуктов и лекарственных средств США (FDA) и Европейское медицинское агентство (EMA) одобрили ингалятор Эллипта (умеклидиний/вилантерол), затем были зарегистрированы Бризхалер® (индакатерол/гликопирроний) и Респимат® (олодатерол/тиотропий) в качестве средств поддерживающей терапии для приема раз в день для лечения больных, страдающих ХОБЛ.

Эти же препараты, содержащие фиксированные дозы бронхолитиков, теперь доступны и в Казахстане.

В связи с постоянным ростом бремени ХОБЛ на государственные бюджеты здравоохранения существует очевидная необходимость фармакоэкономической оценки целесообразности использования новых фиксированных комбинаций бронхолитиков.

Таким образом, **целью данного исследования** была фармакоэкономическая оценка использования в лечении хронической обструктивной болезни легких фиксированных комбинаций длительно действующих антагонистов мускариновых рецепторов и длительно действующих β2-агонистов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектами фармакоэкономического исследования были следующие препараты: олодатерол/тиотропий (5/5 мкг), индакатерол/гликопирроний (110/50 мкг), вилантерол/умеклидиний (22/55 мкг).

Проведен систематический поиск по базе данных PubMed глубиной в 10 лет, по ключевым словам, «fixed-dose combinations of long-acting muscarinic antagonists and long-acting β2-agonists», «combination bronchodilator therapies in COPD», «tiotropium/olodaterol», «indacaterol/glycopyrronium», «tiotropium/olodaterol», «umeclidinium/vilanterol».

Исходно считаем необходимым указать, что взятые в исследование фиксированные комбинации ДДБА/ДДАХ обнаруживали близкую эффективность и благоприятный профиль безопасности в большинстве проведенных клинических исследований. Безусловно, наиболее полные данные исследований отражены в мета-анализах. Последний по времени публикации и самый большой мета-анализ (2059 публикаций, 372 исследования) [29] дает возможность сравнить эффективность, безопасность и изменения качества жизни, связанные с применением комбинаций ДДБА/ДДАХ с использованием следующих критериев: объем форсированного выдоха за 1 секунду (tFEV1) - от исходного уровня, изменение результатов опроса по St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) - изменение баллов от исходного уровня, изменение индекса одышки (Transition Dyspnea Index - TDI) - изменение от базовой линии, изменение SGRQ - результат от исходного уровня, число обострений средней или тяжёлой степени, частота отмены препарата от всех причин и из-за неблагоприятных событий. Для каждого

критерия был проведен мега-регрессионный анализ для получения достоверных данных.

Данное исследование является первым опубликованным мета-анализом исследования относительной эффективности всех в настоящее время доступных фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ. И именно это исследование позволило установить, что олодатерол/тиотропий, индакатерол/гликопирроний, вилантерол/умеклидиний имеет близкую, статистически мало отличимую эффективность и профиль безопасности.

Ещё один мета-анализ (77 статей, 26 исследований) [30] оценивал эффективность комбинации вилантерол/умеклидиний с другими имеющимися двойными бронходилататорами по критериям FEV1, SGRQ, TDI. Вывод: вилантерол/умеклидиний по эффективности не отличается достоверно от индакатерол/гликопирроний.

Понятно, что окончательная оценка относительной эффективности различных препаратов может быть осуществлена только путем прямого сравнения фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ. Тем не менее, при отсутствии таковых это косвенное сравнение может иметь значение для принятия клинических и экономических решений.

В качестве первого сценария фармакоэномического анализа в условиях настоящего исследования мы принимаем гипотезу о равной эффективности и безопасности сравниваемых препаратов: олодатерол/тиотропий, индакатерол/гликопирроний, вилантерол/умеклидиний. Это позволяет реализовать метод «минимизация стоимости».

Ввиду того, что анализ проводится без прямого сравнения препаратов, мы подсчитывали только прямые медицинские затраты, связанные со стоимостью медикаментозной терапии. Средневзвешеную стоимость препаратов ДДБА/ДДАХ брали из IMS Reporting Services [31]. Анализ проводился с точки зрения казахстанской системы здравоохранения. Были включены только прямые медицинские расходы. Косвенные расходы, такие как потери производительности труда, были проигнорированы, так как различия по этим расходам не были измерены. Кроме того, типично, что подавляющее большинство больных ХОБЛ обычно старшего пенсионного возраста, поэтому относительный вклад этих затрат, кажется, ограниченным в этой популяции.

По второму сценарию в качестве меры эффективности использовали статистически значимые различия эффекта сравниваемых препаратов по отношению к плацебо. Поскольку традиционно эффективность бронходилататоров в лечении ХОБЛ оценивается по объему форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1), критерием сравнения являлся объем форсированного выдоха за 1 секунду (tFEV1) - от исходного уровня в сравнении с плацебо. В качестве основы были использованы следующие источники: для оценки индакатерол/гликопирроний [32, 33]; для оценки олодатерол/тиотропий [34]; для оценки вилантерол/умеклидиний [35].

Основной метод фармакоэкономического анализа, применённый в данном фрагменте работы, – это расчёт показателя «затраты/эффективность»: CER = Cost / Ef [36],

где: CER – коэффициент «затраты-эффективность»; Cost – затраты на медицинскую технологию, тенге; Ef – показатель эффективности медицинской технологии. Анализ «затраты-эффективность» выражен в относительном показателе общих затрат на единицу увеличения объема форсированного выдоха за 1 секунду (tFEV1).

Анализ чувствительности. Был проведён односторонний анализ чувствительности по изменению стоимости затрат и дисконтирование при годовой ставке 5%. Анализ чувствительности позволяет определить влияние неопределенности параметров ввода при моделировании на эффективность результатов. Доверительные интервалы значений эффективности брали из исходных литературных данных, а изменения, касающиеся расходов и затрат, брали ±15%.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ «минимизация стоимости», проведенный нами в условиях фармацевтического рынка Казахстана на декабрь 2016 года, позволяет сравнить исследуемые препараты в соответствии с прямыми медицинскими затратами по стоимости годового курса терапии.

Как можно видеть из представленных данных, минимизация стоимости позволяет выделить препарат вилантерол/умеклидиний, что и подтверждает рисунок 1.

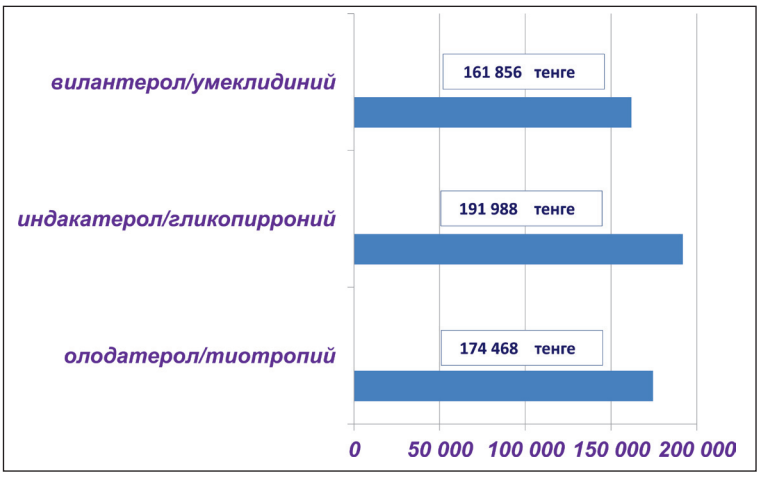

Рисунок 1 – Относительные затраты на годичный курс терапии ХОБЛ с помощью препаратов фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ

Таблица 1 - **Курсовая стоимость годичной терапии препаратами фиксированной комбинации бронходилататоров длительного действия**

Препараты	Стоимость однократной дозы, тенге	Затраты на курс терапии (52 недели), тенге
Олодатерол/тиотропий (5/5 мкг)	484,6	174 468
Индакатерол/гликопирроний (110/50 мкг	533,3	191 988
Вилантерол/умеклидиний (22/55 мкг)	449, 6	161 856

При экстраполяции на популяцию казахстанских пациентов можно представить, что в течение года фиксированной комбинацией индакатерол/гликопирроний можно обеспечить приемлемое качество жизни и предупреждение обострений для 100 пациентов с ХОБЛ, комбинацией олодатерол/тиотропий – 110 пациентов, а препаратом вилантерол/умеклидиний – 116 пациентов.

Таким образом, экономическая целесообразность применения любого из трех фиксированных комбинаций бронходилататоров очень сходна.

Относительные различия в эффективности воздействия терапии фиксированными комбинациями бронходилататоров на показатель ОФВ1 в сравнении с плацебо представлены в таблице 2.

Приведённые данные позволяют провести расчёт фармакоэкономического параметра «затраты – эффективность», результаты которого приведены в таблице 3.

Как видно из полученных расчётных данных, снижение показателя CER, характеризующего затраты на достижение единицы эффективности в случае применения препарата олодатерол/тиотропий при терапии ХОБЛ, составляет 623,1 тг, и это является минимальным показателем среди трех вариантов применения фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ. Факт снижения показателя CER является одним из очевидных свидетельств фармакоэкономического преимущества стратегии. Показатель CER, присущий варианту терапии с использованием препарата вилантерол/умеклидиний, несколько превышает абсолютный уровень CER, при терапии препаратом олодатерол/тиотропий. Более существенное повышение CER, как стоимости единицы эффективности, происходит при использовании препарата индакатерол/гликопирроний.

Односторонний анализ чувствительности проводился с целью определения корректности и ошибкоустойчивости полученных показателей параметра «затраты – эффективность». Дисконтирование по стоимости препарата олодатерол/тиотропий в пределах ±5% сохраняет доминантность стратегии использования этой комбинации в сравнении с обеими другими комбинациями. Изменение в ±7% приводит к выравниванию показателя «затраты – эффективность» для препаратов олодатерол/тиотропий и вилантерол/умеклидиний. Изменение в ±14% предполагает исчезновение доминантности стратегии использования препарата олодатерол/тиотропий перед стратегией использования препарата индакатерол/гликопирроний.

Полученные нами фармакоэкономические данные коррелируют с результатами аналогичных исследований, проведенных для других систем здравоохранения. Так, в условиях итальянской системы здравоохранения при сравнении комбинированных препаратов установлено, что олодатерол/тиотропий является наиболее экономически эффективным бронхолитическим средством поддерживающей терапии ХОБЛ [37]. Олодатерол/тиотропий среди фиксированных комбинаций бронходилататоров признается экономически эффективным для использования при ХОБЛ в голландской системе здравоохранения, инкре-

Таблица 2 - **Сравнительная эффективность препаратов фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ по параметру ОФВ1 по сравнению с плацебо**

Препарат	Изменение ОФВ1 по сравнению с плацебо	Источник
Олодатерол/тиотропий (5/5 мкг)	0.280 Л (P <0,0001)	Beeh KM, Westerman J, Kirsten AM, et al The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. Pulm Pharmacol Ther. 2015 Jun;32:53-9
Индакатерол/гликопирроний (110/50 мкг	0.189 Л; p<0,001	Dahl R, Chapman KR, Rudolf M, Mehta R, Kho P, Alagappan VK, Chen H, Banerji D Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study. Respir Med. 2013 Oct; 107(10):1558-67 Ulrik CS. Clinical benefit of fixed-dose dual bronchodilation with glycopyrronium and indacaterol once daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014 Apr 1;9:331-8
Вилантерол/умеклидиний (22/55 мкг)	0.21 Л, 95% CI 0.19-0.22; p <0,00001	Wang L, Zhai CJ, Liu Y, Liu Y, Jiang SJ. Umeclidinium Plus Vilanterol Versus Placebo, Umeclidinium, or Vilanterol Monotherapies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Clin Drug Investig. 2016 Nov;36(11):865-875

Таблица 3 - **Показатель «затраты — эффективность» для вариантов использования фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ**

Критерий	Олодатерол/тиотропий (5/5 мкг)	Индакатерол/гликопирроний (110/50 мкг)	Вилантерол/умеклидиний (22/55 мкг)
CER	623,1	1015,8	770,7

ментальный показатель затраты/эффективность оценен в €5,981/QALY [38]. В Великобритании при сравнении с аналогичными препаратами аклидиний/формотерол и тиотропий/салметерол олодатерол/тиотропий проявил себя как доминантная стратегия. Затраты для достижения QALY были идентичны для фиксированных комбинаций индакатерол/гликопирроний и вилантерол/умеклидиний по сравнению с комбинацией олодатерол/тиотропий. Делается вывод, что использование комбинированного препарата олодатерол/тиотропий является экономически эффективным вариантом поддерживающего лечения ХОБЛ для Великобритании [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бронходилататоры являются краеугольным камнем управления ХОБЛ. В настоящее время рекомендации GOLD и других международных протоколов [40] сводятся к следующему: в случае сохраняющейся одышки при стандартном применении бронходилататоров длительного действия использовать комбинированные препараты ДДБА/ДДАХ в фиксированной дозе, это должно улучшить легочную функцию (ОФВ1), качество жизни, уменьшить одышку и снизить риск обострений.

Длительно действующие бронходилататоры, представляющие собой фиксированные комбинации мускариновых антагонистов и β2-агонистов, дают очевидную возможность оптимизировать терапию ХОБЛ. Высокая затратность использования этих новых препаратов заставляет проводить фармакоэкономическое сравнение основных вариантов с целью выбора наиболее целесообразного для отечественной системы здравоохранения.

Фармакоэкономический анализ, основанный на анализе технологии минимизации стоимости фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ олодатерол/тиотропий, индакатерол/гликопирроний, вилантерол/умеклидиний, не позволяет выявить явные различия в терапевтическом эффекте между ними.

Фармакоэкономический анализ «затраты – эффективность», основанный на различии в терапевтическом эффекте увеличения ОФВ1 по сравнению с плацебо каждого из комбинированных препаратов, позволяет однозначно выделить препарат олодатерол/тиотропий, как препарат наиболее целесообразный для применения в условиях казахстанской системы здравоохранения.

Ограничением настоящего исследования можно считать отсутствие прямых сравнительных клинических данных по препаратам. Окончательная оценка относительной эффективности различных методов лечения может быть выполнена только путем прямого сравнения препаратов в РКИ. Однако, надеемся, что это косвенное сравнение может быть полезным при принятии решений в клинической практике и менеджменте организации здравоохранения.

Теоретически идеальным препаратом терапии ХОБЛ можно признать средство, позволяющее снизить смертность, уменьшить тягостную одышку, повысить толерантность к физической нагрузке и качество жизни, снизить частоту, а также тяжесть обострений и госпитализаций. Как видно из имеющихся в литературе данных, комбинации антагонистов мускариновых рецепторов длительного действия и b2-агонистов длительного действия близки к таковым требованиям. Однако, объем затрат на осуществление такой терапии является критическим фактором как в богатых, так и развивающихся странах. «Идеальный» препарат для лечения ХОБЛ ещё дополнительно должен будет уменьшить общую стоимость лечения ХОБЛ. Наиболее очевидный путь снижения стоимости терапии ХОБЛ – снижение количества обострений. До недавнего времени имевшиеся данные позволяли выделить только тиотропий, как эффективный вариант профилактики обострений ХОБЛ [41]. В последнее время проведённые исследования фиксированной комбинации олодатерол/тиотропий дают обнадеживающие результаты по профилактике обострений [24, 42]. В настоящее время продолжаются большие, долгосрочные исследования, использующие критерий числа и тяжести обострений ХОБЛ в качестве основного и первичной конечной точки (DYNAGITO; Clinicaltrial.gov идентификатор: NCT02296138). Стоит надеяться, это исследование поможет пролить свет на потенциальную эффективность двойного бронходилатационного действия для предотвращения обострений по сравнению с нынешним стандартом GOLD в виде тиотропия.

Таким образом, в настоящее время доступны препараты в виде фиксированных комбинаций длительнодействующих бронходилататоров. Комбинация ДДБА/ДДАХ в соответствии с действующим вариантом GOLD рассматривается как альтернативный вариант терапии для более тяжёлых пациентов. Однако, учитывая превосходную клиническую эффективность в улучшении функции лёгких, это мнение, вероятно, изменится в ближайшем будущем, и препараты станут применяться более широко.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Опубликовано при поддержке филиала компании Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт мбХ в Республике Казахстан.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease // Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. – 2016

REFERENCES

1 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.* 2016

2 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2015

3 Mosenifar Z. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment & Management. – 2015. http://emedicine.medscape.com/article/297664treatment

4 World Health Organization Burden of COPD. – Geneva: World Health Organization. – 2014

5 Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // PLoS Med. – 2006. – Vol. 3(11). – P. 442

6 Diaz-Guzman E., Mannino D.M. Epidemiology and prevalence of chronic obstructive pulmonary disease // Clin Chest Med. – 2014. – Vol. 35(1). – P. 7-16

7 Mannino D.M., Homa D.M., Akinbami L.J., Ford E.S., Redd S.C. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Surveillance. United States, 1971–2000 // MMWR Surveillance Summaries. – 2002. – Vol. 51(SS06). – P. 1-16

8 NICE. Chronic obstructive pulmonary disease: costing report; 2011. https://www.nice.org.uk/guidance/cg101/resources/cg101-chronic-obstructive-pulmonary-disease-update-costing-report2. Accessed September 1, 2016.

9 Eisner M.D., Anthonisen N., Coultas D., Kuenzli N., Perez-Padilla R., Postma D., Romieu I., Silverman E.K., Balmes J.R. Committee onnonsmoking COPD, environmental and occupational healthassembly. An official American Thoracic Society public policystatement: novel risk factors and the global burden of chronicobstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 182. – P. 693–718

10 López-Campos J.L., Tan W., Soriano J.B. Global burden of COPD // Respirology. – 2016. – Vol. 21(1). – P. 14-23

11 Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., Lozano R., Michaud C., Ezzati M., Shibuya K., Salomon J.A., Abdalla S., Aboyans V. et al. Years livedwith disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and inju-ries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2010 // Lancet. – 2012. – Vol. 380. – P. 2163–2196

12 Buist A.S., Vollmer W.M., Sullivan S.D., Weiss K.B., Lee T.A., Menezes A.M., Crapo R.O., Jensen R.L., Burney P.G. The Burden of ObstructiveLung Disease initiative (BOLD): rationale and design // COPD. – 2005. – Vol. 2. – P. 277–283

13 Крысанов И.С. Анализ стоимости хронической обструктивной болезни лёгких в Российской Федерации // Качественная клиническая практика. – 2014. - №2. – С. 51-56

14 Авксентьева М.В., Ильина Н.И. и др. Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких в Российской Федерации. Отчёт по исследованию за 2008-2009 годы. – М .: 4ТЕ АРТ, 2010

15 kmj.kz/novye-vozmozhnosti-diagnostiki-i-lecheniya-khronichesko

16 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2015

17 Appleton S., Poole P., Smith B., Veale A., Lasserson T.J., Chan M.M. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease // Cochrane Database Syst Rev. – 2006. – No. 3:CD001104

18 U.S. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services. Incruse Ellipta (umeclidinium bromide inhalation powder) approval letter. 2014. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2014/205382Orig1s000ltr.pdf. Accessed November 22, 2014.

19 Cazzola M., Page C.P., Calzetta L., Matera M.G. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators // Pharmacol Rev. – 2012. – Vol. 64(3). – P. 450–504

20 Dale P.R., Cernecka H., Schmidt M., Dowling M.R., Char-

2 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2015

3 Mosenifar Z. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment & Management. 2015. Available from: http://emedicine.medscape.com/article/297664treatment

4 World Health Organization Burden of COPD. Geneva: World Health Organization; 2014

5 Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):442

6 Diaz-Guzman E, Mannino DM. Epidemiology and prevalence of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 2014;35(1):7-16

7 Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Surveillance. United States, 1971–2000. *MMWR Surveillance Summaries.* 2002;51(SS06):1-16

8 NICE. Chronic obstructive pulmonary disease: costing report; 2011. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg101/resources/cg101-chronic-obstructive-pulmonary-disease-update-costing-report2.Accessed September 1, 2016.

9 Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, Romieu I, Silverman EK, Balmes JR. Committee onnonsmoking COPD, environmental and occupational healthassembly. An official American Thoracic Society public policystatement: novel risk factors and the global burden of chronicobstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;182:693–718

10 López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology.* 2016;21(1):14-23

11 Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V, et al. Years livedwith disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and inju-ries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2010. *Lancet.* 2012;380:2163–96

12 Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, Weiss KB, Lee TA, Menezes AM, Crapo RO, Jensen RL, Burney PG. The Burden of ObstructiveLung Disease initiative (BOLD): rationale and design. *COPD.* 2005;2:277–83

13 Krysanov IS. Analysis of the cost of chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Qualitative clinical practice*. 2014;2:51-6 (In Russ.)

14 Avksentyeva MV, Ilina NI, et al. *Sotsial'no-ekonomicheskoe bremya bronkhial'noy astmy i khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v Rossiyskoy Federatsii. Otchet po issledovaniyu za 2008-2009 gody* [Socio-economic burden of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation. Report on the study for 2008-2009]. Moscow: 4TE APT, 2010

15 Available from: kmj.kz/novye-vozmozhnosti-diagnostiki-i-lecheniya-khronichesko

16 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2015

17 Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserson TJ, Chan MM. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD001104

18 U.S. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services. Incruse Ellipta (umeclidinium bromide inhalation powder) approval letter. 2014. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2014/205382Orig1s000ltr.pdf. Accessed November 22, 2014.

19 Cazzola M, Page CP, Calzetta L, Matera MG. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev.* 2012;64(3):450–504

lton S.J., Pieper M.P., Michel M.C. The pharmacological rationale for combining muscarinic receptor antagonists and β-adrenoceptor agonists in the treatment of airway and bladder disease // Curr Opin Pharmacol. – 2014. – Vol. 16. – P. 31-42

21 ZuWallack R., Allen L., Hernandez G., Ting N., Abrahams R. Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat® and tiotropium HandiHaler® in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2014. – Vol. 9. – P. 1133-1144

22 Matera M.G., Rogliani P., Calzetta L., Cazzola M. Safety Considerations with Dual Bronchodilator Therapy in COPD // Drug Saf. – 2016. – Vol. 39(6). – P. 501-508

23 Buhl R., Maltais F., Abrahams R., Bjermer L., Derom E., Ferguson G., Fležar M., Hébert J., McGarvey L., Pizzichini E., Reid J., Veale A., Grönke L., Hamilton A., Korducki L., Tetzlaff K., Waitere-Wijker S., Watz H., Bateman E. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4) // Eur Respir J. – 2015. – Vol. 45(4). – P. 969-979

24 Beeh K.M., Derom E., Echave-Sustaeta J., Grönke L., Hamilton A., Zhai D., Bjermer L. The lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat(®) is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone propionate via Accuhaler(®) (ENERGITO(®) study) // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2016. – Vol. 11. – P. 193-205

25 Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N., Gallagher N., Green Y., Henley M., Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study // Eur Respir J. – 2013. – Vol. 42(6). – P. 1484-1494

26 Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J., Alagappan V.K., D'Andrea P., Chen H., Banerji D. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study // Lancet Respir Med. – 2013. – Vol. 1(1). – P. 51-60

27 Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A., Worth H., White T., Alagappan V.K., Chen H., Gallagher N., Kulich K., Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study // Eur Respir J. – 2014. – Vol. 43(6). – P. 1599-1609

28 Schlueter M., Gonzalez-Rojas N., Baldwin M., Groenke L., Voss F., Reason T. Comparative efficacy of fixed-dose combinations of long-acting muscarinic antagonists and long-acting β2-agonists: a systematic review and network meta-analysis // Ther Adv Respir Dis. – 2016. – Vol. 10(2). – P. 89-104

29 Huisman E.L., Cockle S.M., Ismaila A.S., Karabis A., Punekar Y.S. Comparative efficacy of combination bronchodilator therapies in COPD: a network meta-analysis // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2015. – Vol. 10. – P. 1863-1881

30 http://int.imshealth.com

31 Dahl R., Chapman K.R., Rudolf M., Mehta R., Kho P., Alagappan V.K., Chen H., Banerji D. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study // Respir Med. – 2013. – Vol. 107(10). – P. 1558-1567

32 Ulrik C.S. Clinical benefit of fixed-dose dual bronchodilation with glycopyrronium and indacaterol once daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2014. – Vol. 9. – P. 331

33 Beeh K.M., Westerman J., Kirsten A.M. et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease // Pulm Pharmacol Ther. – 2015. – Vol. 32. – P. 53-59

20 Dale PR, Cernecka H, Schmidt M, Dowling MR, Charlton SJ, Pieper MP, Michel MC. The pharmacological rationale for combining muscarinic receptor antagonists and β-adrenoceptor agonists in the treatment of airway and bladder disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2014;16:31-42

21 ZuWallack R, Allen L, Hernandez G, Ting N, Abrahams R. Efficacy and safety of combining olodaterol Respimat® and tiotropium HandiHaler® in patients with COPD: results of two randomized, double-blind, active-controlled studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:1133-44

22 Matera MG, Rogliani P, Calzetta L, Cazzola M. Safety Considerations with Dual Bronchodilator Therapy in COPD. *Drug Saf.* 2016;39(6):501-8

23 Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Ferguson G, Fležar M, Hébert J, McGarvey L, Pizzichini E, Reid J, Veale A, Grönke L, Hamilton A, Korducki L, Tetzlaff K, Waitere-Wijker S, Watz H, Bateman E. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J.* 2015;45(4):969-9

24 Beeh KM, Derom E, Echave-Sustaeta J, Grönke L, Hamilton A, Zhai D, Bjermer L. The lung function profile of once-daily tiotropium and olodaterol via Respimat® is superior to that of twice-daily salmeterol and fluticasone propionate via Accuhaler® ENERGITO® study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:193-205

25 Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J.* 2013;42(6):1484-94

26 Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H, Banerji D. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med.* 2013;1(1):51-60

27 Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, Worth H, White T, Alagappan VK, Chen H, Gallagher N, Kulich K, Banerji D. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J.* 2014;43(6):1599-609

28 Schlueter M, Gonzalez-Rojas N, Baldwin M, Groenke L, Voss F, Reason T. Comparative efficacy of fixed-dose combinations of long-acting muscarinic antagonists and long-acting β2-agonists: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2016;10(2):89-104

29 Huisman EL, Cockle SM, Ismaila AS, Karabis A, Punekar YS. Comparative efficacy of combination bronchodilator therapies in COPD: a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1863-81

30 Available from: http://int.imshealth.com

31 Dahl R, Chapman KR, Rudolf M, Mehta R, Kho P, Alagappan VK, Chen H, Banerji D. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study. *Respir Med.* 2013;107(10):1558-67

32 Ulrik CS. Clinical benefit of fixed-dose dual bronchodilation with glycopyrronium and indacaterol once daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:331

33 Beeh KM, Westerman J, Kirsten AM, et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;32:53-9

34 Wang L., Zhai C.J., Liu Y., Liu Y., Jiang S.J. Umeclidinium Plus Vilanterol Versus Placebo, Umeclidinium, or Vilanterol Monotherapies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // Clin Drug Investig. – 2016. – Vol. 36(11). – P. 865-875

35 Gold M.R., Siegel J.E., Russel L.B. at al. Cost-effectiveness in health and medicine. – NY: Oxford University Press. – 1996

36 Selya-Hammer C., Gonzalez-Rojas Guix N., Baldwin M., Ternouth A., Miravitlles M., Rutten-van Mölken M., Goosens L.M., Buyukkaramikli N., Acciai V. Development of an enhanced health-economic model and cost-effectiveness analysis of tiotropium + olodaterol Respimat® fixed-dose combination for chronic obstructive pulmonary disease patients in Italy // Ther Adv Respir Dis. – 2016. – Vol. 10(5). – P. 391-401

37 van Boven J.F., Kocks J.W., Postma M.J. Cost-effectiveness and budget impact of the fixed-dose dual bronchodilator combination tiotropium-olodaterol for patients with COPD in the Netherlands // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. – 2016. – Vol. 11. – P. 2191-2201

38 Tebboth A., Ternouth A., Gonzalez-Rojas N. UK-specific cost-effectiveness of tiotropium + olodaterol fixed-dose combination versus other ДДАХ + ДДБА combinations in patients with COPD // Clinicoecon Outcomes Res. – 2016. – Vol. 8. – P. 667-674

39 Zysman M., Chabot F., Devillier P., Housset B., Panzini C.M., Roche N. Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) Pharmacological treatment optimization for stable chronic obstructive pulmonary disease. Proposals from the Société de Pneumologie de Langue Française // Rev Mal Respir. – 2016. – Vol. 24. pii: S0761-8425(16)30198-X.

40 Rabe K.F., Fabbri L.M., Vogelmeier C., Kogler H., Schmidt H., Beeh K.M. et al. Seasonal distribution of COPD exacerbations in the Prevention of Exacerbations with Tiotropium in COPD trial // Chest. – 2013. – Vol. 143. – P. 711-719

41 Kai M. Beeh The Role of Bronchodilators in Preventing Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Tuberc Respir Dis. – 2016. – Vol. 79. – P. 241-247

34 Wang L, Zhai CJ, Liu Y, Liu Y, Jiang SJ. Umeclidinium Plus Vilanterol Versus Placebo, Umeclidinium, or Vilanterol Monotherapies for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig.* 2016;36(11):865-75

35 Gold MR, Siegel JE, Russel LB, et al. Cost-effectiveness in health and medicine. NY: Oxford University Press; 1996

36 Selya-Hammer C, Gonzalez-Rojas Guix N, Baldwin M, Ternouth A, Miravitlles M, Rutten-van Mölken M, Goosens LM, Buyukkaramikli N, Acciai V. Development of an enhanced health-economic model and cost-effectiveness analysis of tiotropium + olodaterol Respimat® fixed-dose combination for chronic obstructive pulmonary disease patients in Italy. *Ther Adv Respir Dis.* 2016;10(5):391-401

37 van Boven JF, Kocks JW, Postma MJ. Cost-effectiveness and budget impact of the fixed-dose dual bronchodilator combination tiotropium-olodaterol for patients with COPD in the Netherlands. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:2191-201

38 Tebboth A, Ternouth A, Gonzalez-Rojas N. UK-specific cost-effectiveness of tiotropium + olodaterol fixed-dose combination versus other ДДАХ + ДДБА combinations in patients with COPD. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2016;8:667-74

39 Zysman M, Chabot F, Devillier P, Housset B, Panzini CM, Roche N. Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) Pharmacological treatment optimization for stable chronic obstructive pulmonary disease. Proposals from the Société de Pneumologie de Langue Française. *Rev Mal Respir.* 2016;24:pii: S0761-8425(16)30198-X.

40 Rabe KF, Fabbri LM, Vogelmeier C, Kogler H, Schmidt H, Beeh KM, et al. Seasonal distribution of COPD exacerbations in the Prevention of Exacerbations with Tiotropium in COPD trial. *Chest.* 2013;143:711-9

41 Kai M. Beeh The Role of Bronchodilators in Preventing Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tuberc Respir Dis.* 2016;79:241-7

SPRES.KZ.2018.01