

DOI: 10.31082/1728-452X-2019-208-209-10-11-73-86

УДК 616.24-085:615.23

ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ ДЛИТЕЛЬНОДЕЙСТВУЮЩИХ БРОНХОДИЛАТАТОРОВ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Бакытгүл А. ЕРМЕКБАЕВА¹, <https://orcid.org/0000-0003-1407-6332>,Шыңғыс СЕРҒАЗЫ², <https://orcid.org/0000-0002-6030-620X>,Сабира К. ЖАУҒАШЕВА³, <https://orcid.org/0000-0003-2841-0434>¹Корпоративный фонд «University Medical Center» Назарбаев Университет, г. Нур-Султан, Республика Казахстан,²«National Laboratory Astana» Назарбаев Университет, г. Нур-Султан, Республика Казахстан,³Қарағандық мемлекеттік медицина университеті, г. Қарағанды, Республика Қазақстан

Ермеқбаева Б.А.

В связи с постоянным ростом бремени хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на государственный бюджет здравоохранения, существует очевидная необходимость фармакоэкономической оценки целесообразности использования новых фиксированных комбинаций бронхолитиков.

Цель данного исследования. Фармакоэкономическая оценка использования в лечении ХОБЛ фиксированных комбинаций длительно действующих антагонистов мускариновых рецепторов и длительно действующих β2-агонистов.

Материал и методы. Обзор литературы проведен за последние 5 лет - с 2014 г. по апрель 2019 г. в Cochrane Library, РИНЦ, PubMed.

Результаты и обсуждение. Оценка относительной эффективности фиксированных комбинаций LAMA/LABA (Олодатерол/Тиотропий, Индакатерол/Гликопирроний, Вилантерол/Умеклидиний) проводилась путем прямого сравнения с применением методов фармакоэкономического анализа. Сравнение исследуемых препаратов методом «минимизация стоимости» по стоимости годового курса терапии определило преимущество препарата Вилантерол/Умеклидиний, но анализ чувствительности свидетельствует, что при изменении стоимости препаратов в пределах $\pm \geq 10\%$ ситуация принципиально меняется в сторону снижения стоимости препарата Олодатерол/Тиотропий. При расчете фармакоэкономического параметра «затраты-эффективность» показатель CER, характеризующий затраты на достижение единицы эффективности, при применении препарата Олодатерол/Тиотропий снижается, что является фармакоэкономическим преимуществом в сравнении с другими препаратами фиксированной комбинации.

Выводы. Анализ «затраты-эффективность» позволяет однозначно выделить комбинацию Олодатерол/Тиотропий, как вариант, наиболее целесообразный для применения в условиях казахстанской системы здравоохранения. Применение препарата Олодатерол/Тиотропий в условиях казахстанской системы здравоохранения является затратно-эффективным и в этом отношении превосходящим другие доступные комбинации.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, фиксированные комбинации длительно действующих антагонистов мускариновых рецепторов и длительно действующих β2-агонистов, Олодатерол/Тиотропий.

Для цитирования: Ермеқбаева Б.А., Серғазы Ш., Жауғашева С.К. Фиксированные комбинации длительнодействующих бронходилататоров в терапии хронической обструктивной болезни легких // Медицина (Алматы). – 2019. – №10-11 (208-209). – С. 73-86. DOI: 10.31082/1728-452X-2019-208-209-9-10-11-73-86

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

СОЗЫЛМАЛЫ ОБСТРУКТИВТІ ӨКПЕ АУРУЛАРЫНЫҢ ТЕРАПИЯСЫ КЕЗІНДЕ ҰЗАҚ ӨСЕР ЕТЕТІН БРОНХОДИЛАТАТОРЛАРДЫҢ БЕКІТІЛГЕН КОМБИНАЦИЯЛАРЫ

Бакытгүл А. ЕРМЕКБАЕВА¹, <https://orcid.org/0000-0003-1407-6332>,Шыңғыс СЕРҒАЗЫ², <https://orcid.org/0000-0002-6030-620X>,Сабира К. ЖАУҒАШЕВА³, <https://orcid.org/0000-0003-2841-0434>¹«University Medical Center» корпоративтік қоры Назарбаев Университеті, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы,²«National Laboratory Astana» Назарбаев Университеті, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы,³Қарағанды мемлекеттік медицина университеті, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы

Созылмалы обструктивті өкпе ауруының көбеюінен денсаулық сақтауға бөлінетін мемлекеттік бюджетке ауыртпалықтың үнемі артуына байланысты, бронхолитиктердің жаңа тұрақты комбинациясын қолдану орындылығына фармакоэкономикалық баға беру қажеттігі туындауда.

Контакты: Ермеқбаева

Бакытгүл Абкеновна, главный менеджер Департамента науки и образования корпоративного фонда «University Medical Center», г. Нур-Султан

Contacts: Yermekbayeva Bakytgul Abkenovna, General Manager of the Department of Science and Education of the Corporate Fund of the "University Medical Center", Nur-Sultan

Поступила 03.12.2019

Рецензент: Тулеутаева Райхан Есенжановна, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой фармакологии им. д.м.н., профессора М.Н. Мусина, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей.

Бұл зерттеудің мақсаты. Созылмалы обструктивті өкпе ауруын емдеуде ұзақ әрекет ететін мускалиндік рецепторлардың антагонистері мен ұзақ әрекет ететін β_2 агонистерінің тұрақты комбинацияларын қолдануына фармакоэкономикалық баға беру.

Материал және әдістері. Соңғы 5 жыл ішінде 2014 жылдан бастап 2019 жылдың сәуіріне дейін Кокран кітапханасында, eLIBRARY.RU, PubMed әдебиеттеріне шолу жасалды. Таңдалған 200 басылымның 18-і рецензияға енгізілген.

Нәтижелері және талқылауы. Бекітілген LAMA/LABA комбинацияларының салыстырмалы тиімділігі (Olodaterol/Tiotropium, Indacaterol/Glycopyrronium, Vilanterol/Umeklidiniy) бағалау фармакоэкономикалық талдау әдістерін қолдана отырып тікелей салыстыру арқылы бағаланды. Зерттелетін дәрілерді жыл сайынғы терапия курсының құны бойынша «шығындарды азайту» әдісімен салыстыру Вилантерол/Умеклидиний препаратының артықшылығын анықтады, бірақ сезімталдықты талдау көрсеткендей, дәрі-дәрмектердің бағасы $\pm \geq 10\%$ өзгерген кезде, жағдай Olodaterol/Tiotropium препаратының құнын төмендету жағына өзгереді. «Экономикалық тиімділік» фармакоэкономикалық параметрін есептеу кезінде тиімділік бірлігіне қол жеткізудің шығындарын сипаттайтын CER көрсеткіші басқа тұрақты тіркелген препараттармен салыстырғанда фармакоэкономикалық артықшылығы болып табылатын Olodaterol/Tiotropium препаратын қолдану арқылы төмендейді.

Қорытынды. «Шығын-тиімділік» талдауы Олодатерол/Тиотропий комбинациясын ерекше-леуге мүмкіндік берді, оны Қазақстанның денсаулық сақтау жүйесі жағдайында ең тиімді бала-ма ретінде қолдануға болады. Қазақстандық денсаулық сақтау жүйесі жағдайында Олодате-рол/Тиотропий препаратын қолдану шығын жағынан тиімді және осыған орай басқа қолжетімді комбинациялардан асып түседі.

Негізгі сөздер: созылмалы обструктивті өкпе ауруы, емдеуде ұзақ әрекет ететін мускалиндік рецепторлардың антагонистері мен ұзақ әрекет ететін β_2 -агонистерінің тұрақты комбинаци-ялары, Олодатерол/Тиотропий.

SUMMARY

FIXED COMBINATIONS OF LONG-ACTING BRONCHODILATIVES IN THERAPY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

Bakytgul A YERMEKBAYEVA¹, <https://orcid.org/0000-0003-1407-6332>,
Shynggyss SERGAZY², <https://orcid.org/0000-0002-6030-620X>,
Sabira K ZHAUGASHEVA³, <https://orcid.org/0000-0003-2841-0434>

¹Corporate Fund of "University Medical Center" Nazarbayev University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan,

²"National Laboratory Astana" Nazarbayev University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan,

³Karaganda State Medical University, Karaganda, Republic of Kazakhstan

Due to the constant increase of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) burden on the state health service budget, there is a flagrant necessity for pharmacoeconomic expediency consideration of using new fixed combinations of bronchial spasmolytics.

The purpose of this study was to provide a pharmacoeconomic evaluation of the use of fixed combinations of long-acting muscarinic receptor antagonists and long-acting β_2 agonists in the treatment of COPD.

Material and methods. A literature review was conducted over the past 5 years from 2014 to April 2019 at the Cochrane Library, eLIBRARY.RU, PubMed. Of the 200 selected publications, 18 are included in the review.

Results and discussion. The relative effectiveness of the fixed LAMA/LABA combinations (Olodaterol/Tiotropium, Indacaterol/Glycopyrronium, Vilanterol/Umeklidiniy) was assessed by direct comparison using pharmacoeconomic analysis methods. Comparison of the studied drugs by the method of "cost minimization" at the cost of an annual course of therapy determined the advantage of the drug Vilanterol /Umeklidiniy, but a sensitivity analysis indicates that when the cost of the drugs changes within $\pm \geq 10\%$, the situation fundamentally changes towards a decrease in the cost of the drug Olodaterol/Tiotropium. When calculating the pharmacoeconomic parameter "cost-effectiveness", the CER indicator characterizing the costs of achieving a unit of effectiveness decreases with the use of the drug Olodaterol/Tiotropium, which is a pharmacoeconomic advantage in comparison with other fixed-combination drugs.

Conclusion. The cost-effectiveness analysis makes it possible to unambiguously single out the combination Olodaterol/Tiotropium, alternatively, the most expedient for use in the health care system of Kazakhstan. The use of the drug product Olodaterol/Tiotropium in the conditions of the Kazakhstan health care system is cost-effective and in this respect superior to other available combinations.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, fixed combinations of long-acting muscarinic receptor antagonists and long-acting β_2 -agonists, Olodaterol/Tiotropium.

For reference: Yermekbayeva BA, Sergazy Sh, Zhaugasheva SK. Fixed combinations of long-acting bronchodilatives in therapy of chronic obstructive lung disease. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2019;10-11(208-209):73-86. (In Russ.). DOI:10.31082/1728-452X-2019-208-209-10-11-73-86

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в течение последних десяти лет продолжает оставаться одной из основных причин смертности и ухудшения качества жизни. По данным Исследования глобального бремени болезни, в 2016 г. распространенность ХОБЛ в мире была на уровне 251 миллиона случаев. По оценкам 3,17 миллиона человек в мире умерли от этого заболевания в 2015 г., что составило почти 5% всех случаев смерти в мире в этом году [1]. Эксперты ВОЗ прогнозируют, что к 2030 году ХОБЛ станет третьей по значимости причиной смерти в мире и 90% ее жертв живут в странах со средним и низким уровнем дохода [2, 3, 4]. В Азии, по оценкам, распространенность ХОБЛ составляет 6,2%, при этом у 19,1% пациентов наблюдается тяжелая форма ХОБЛ [5]. В эпидемиологическом исследовании, проведенном в Японии, распространенность ХОБЛ среди людей старше 40 лет составляла 8,5% [6]. В Корее распространенность ХОБЛ была определена в 13,4% среди обследованного населения в возрасте после 40 лет [7]. Установлены существенные различия в распространенности ХОБЛ между азиатскими и глобальной популяциями: уровень заболеваемости и смертности, связанных с ХОБЛ, в Азии выше, а внедрение рекомендаций “Global initiative for the management of chronic Obstructive Lung Disease – GOLD” очевидно ниже [8, 9].

Относительно распространенности ХОБЛ на территории Казахстана известно немного. Согласно официальной статистике [10] по рубрике «бронхит хронический и неутонченный, эмфизема» в 2017 году зарегистрировано 345,5 на 100 000 населения. По результатам первого международного независимого эпидемиологического исследования CORE, проводимого на территории стран СНГ по распространенности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), было выявлено расхождение с официальными показателями. Данные этого исследования свидетельствуют о распространенности ранее поставленного диагноза ХОБЛ, составившая 13,8 на 1000 населения, а распространенность ХОБЛ, «диагностированной по спирометрии», составляла 66,7 на 1000, при том, что на диспансерный учет поставлены 0,4% пациентов с ХОБЛ [11].

К настоящему времени принято считать, что ХОБЛ является сложным состоянием, со многими различными компонентами и механизмами патофизиологии, реализующимися в клинических проявлениях [12]. Терапия ХОБЛ с позиций прецизионной или персонализированной медицины должна реализовать индивидуальный подход к пациенту, который объединяет всю возможную клиническую, генетическую и биологическую информацию для каждого человека, с целью оптимизации фармакологического воздействия [13]. Однако, персонализированный подход к фармакотерапии ХОБЛ только иницируется в передовых клиниках и университетах, а стандартный, усредненный подход к выбору лекарственных препаратов для терапии усредненного пациента продолжает пока опираться на рекомендации «Global initiative for the management of chronic Obstructive Lung Disease – GOLD» 2017 года [14]. Хотя эксперты научного комитета, разрабатывающие рекомендации GOLD 2019 [15], и декларируют начало практического воплощения персонализированной терапии и даже предлагают конкретные начальные шаги в этом направлении (например, алгоритм ABCD).

В рамках действующих рекомендаций GOLD лечение

выраженных симптомов ХОБЛ должно быть направлено на их снижение, учитывая прогрессирующий характер заболевания, и уменьшение обострений, приводящих к улучшению функционального состояния пациента и повышению качества жизни [14]. Врач должен определить преобладающий симптом, который требует в наибольшей степени эффективного лечения в данный момент, и использовать соответствующий алгоритм, прописанный в GOLD. Алгоритмы лечения включают в себя все доступные в настоящее время ингаляционные препараты для монотерапии и препараты для комбинированного лечения. Причем к последним обращено существенно большее внимание – комбинации препаратов LABA и LAMA указаны как препараты выбора каждого алгоритма. Это доминирование комбинированных форм понятно и объяснимо стремлением перекрыть все наиболее значимые для прогноза симптомы.

Для достижения длительного бронхорасширяющего эффекта в последнее время используют длительно действующие антагонисты мускариновых рецепторов (английский вариант аббревиатуры - LAMA) и длительно действующие агонисты β_2 -рецепторов (LABA). Оба класса препаратов продемонстрировали благоприятный профиль безопасности и клиническую эффективность [16].

Механизмы предотвращения обострений бронходилататорами продолжают обсуждаться. Предполагается, что их непосредственное влияние на проходимость потока воздуха приводит к улучшению дыхания в сочетании с противовоспалительным эффектом этой группы препаратов: изменением профиля цитокинов, уменьшением выделения мокроты.

Доступные LABA для лечения ХОБЛ включают лекарства, сохраняющие терапевтический эффект в течение 12 часов (формотерол и салметерол), а также препараты с 24-часовым эффектом (индакатерол и олодатерол) [17].

Доступные LAMA: тиотропиум, гликопирроний, умеклидиний и аклидиний. Необходимо отметить, что наиболее эффективными препаратами в терапии астмы и ХОБЛ являлись антихолинергические препараты. Тиотропия бромид был в 2004 году одобрен FDA, который стал ведущим препаратом в лечении ХОБЛ в последние годы. Аклидиний (aclidinium) и умеклидиний (umeclidinium) были одобрены FDA в 2012-2014 гг. [18].

Принимая во внимание высокую эффективность монотерапии LAMA в снижении случаев обострения, комбинация с LABA предполагает усиленную бронхолитическую эффективность и будет более успешно реализовываться в профилактике обострений. Как уже известно, симпатическая, так и парасимпатическая нервная система регулирует тонус дыхательных путей. Можно с уверенностью предполагать, что эти механизмы взаимодействуют и могут потенцировать друг друга. Блокада активности антагониста мускариновых рецепторов - ацетилхолина на рецепторах, а также стимуляция адренорецепторов (β -агонисты), сопряженных с G-белками, обуславливает расслабление гладких мышц дыхательных путей [19]. На данный момент целесообразность объединения этих двух классов бронхолитиков имеет фармакологическое обоснование [20], и исследования подтверждают усиление эффективности при использовании комбинации по сравнению с применением одного бронходилататора [21], хотя полный синергетический эффект не выявлен.

Известно, что комбинация длительно действующих

LABA и LAMA обеспечивает синергетический эффект на сократимость гладких мышц, который может иметь серьезные терапевтические последствия при использовании комбинации в терапии ХОБЛ. Высокая эффективность в бронходилатации и снижение возможных неблагоприятных событий (AES) всех этих комбинаций были показаны в большинстве основных исследований, тогда как монотерапия LABA или LAMA усиливает AES и не демонстрирует увеличение эффективности [22].

В целом, терапевтическая стратегия GOLD в терапии ХОБЛ предлагает дифференцированные фармакотерапевтические подходы в зависимости от тяжести симптомов. Терапия препаратами, представляющими собой комбинацию фиксированных доз мускаринового антагониста и бета2-агониста длительного действия (LAMA/LABA) рассматривается в рекомендациях GOLD как предпочтительный вариант начального лечения у всех пациентов с ХОБЛ [14]. Многочисленные исследования показали, что комбинация LAMA и LABA однозначно обеспечивает большее улучшение функции легких, а также большее уменьшение симптомов по сравнению с плацебо и отдельными бронходилататорами [23, 24, 25].

Именно эти комбинации LAMA/LABA улучшают функции легких и повышают качество жизни, чем монотерапия бронходилататорами или комбинация ингаляционных глюкокортикостероидов с длительно действующими β2-агонистами [26, 27]. Управление контролем качества продуктов и лекарственных средств США (FDA), Европейское медицинское агентство (EMA) в 2013 году одобрили ингаляционный препарат умеклидиний/вилантерол, затем индакатерол/гликопирроний и олодатерол/тиотропий, зарегистрированные в качестве препаратов для лечения больных, страдающих ХОБЛ. Эти все лекарственные средства с фиксированными дозами бронхолитиков доступны и в Казахстане.

Совершенно очевидно, что в системе здравоохранения любой страны ХОБЛ ассоциируется со значительным экономическим бременем, например, прямые затраты в системе здравоохранения Великобритании на ХОБЛ составляют около £ 800 млн. в год, в Швеции порядка 166 млн. американских долларов, а не прямые расходы оценены в 218 млн. американских долларов. Полные экономические затраты (заболеваемость, смертность от ХОБЛ) в США с 1993 по 2004 гг. возросли с 23,9 млрд. долл. до 37,2 млрд. долл. По данным зарубежных исследователей полноценное лечение ХОБЛ в 3 раза дороже бронхиальной астмы и в 4 раза дороже терапии артериальной гипертензии [28]. В высокоразвитых странах расходы на ХОБЛ по прямым затратам превышают расходы на бронхиальную астму в 1,9 раза, занимая 1 место среди заболеваний легких и 2 место после рака легких. 80% всех материальных средств при ХОБЛ приходится на госпитальную помощь и порядка 20% на поликлиническую помощь. Самые высокие расходы приходятся на лечение обострений – на 10% больных с тяжелым течением ХОБЛ приходится 73% расходов [29].

Внедрение новых лекарственных препаратов априорно ассоциируется с увеличением бюджетных затрат. Однако, к настоящему времени известны кажущиеся парадоксальными результаты польского исследования [30], которое ставило своей целью определение экономических последствий

изменения руководящих принципов GOLD и их влияние на прямые затраты на фармакологическое лечение пациентов с диагнозом ХОБЛ. Моделирование экономических последствий обновлений руководства GOLD (2007-2011-2017) убеждает, что стоимость фармакотерапии будет снижаться с каждым последующим руководством в связи с повышением качества жизни пациентов и уменьшением числа обострений при использовании более современных препаратов. Предполагается, что внедрение GOLD 2017 - 2019 годов приведет к снижению прямых затрат на лечение ХОБЛ, поскольку пролонгированного действия комбинированные бронходилататоры, такие как LAMA/LABA, становятся краеугольным камнем поддерживающей терапии ХОБЛ. Реально ли данное предположение в условиях привычной клинической практики Казахстана ответить невозможно без надлежащей фармакоэкономической оценки.

Безусловно, особое внимание будет уделяться при использовании LAMA/LABA в азиатской популяции. Подробный обзор эффективности и безопасности LABA/LAMA у пациентов с ХОБЛ в азиатских популяциях, опубликованный в марте 2019 года [31], однозначно фиксирует преимущества четырех вариантов комбинированных препаратов и предлагает выбирать оптимальный вариант по условиям национальных систем здравоохранения.

Таким образом, для улучшения принципов распределения средств государственного бюджета, выделяемых на здравоохранение, и определения наиболее эффективной терапии необходима фармакоэкономическая оценка целесообразности использования новых фиксированных комбинаций длительно действующих LAMA/LABA.

Цель исследования - фармакоэкономическая оценка использования в лечении ХОБЛ фиксированных комбинаций длительно действующих антагонистов мускариновых рецепторов и длительно действующих β2-агонистов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Протокол проведения систематического обзора был составлен в соответствии со стандартом методологии PRISMA [32].

Клинический вопрос: сравнительная клиническая эффективность и безопасность препаратов LAMA/LABA в лечении пациентов с ХОБЛ.

Популяция: взрослые (более 18 лет) пациенты с верифицированным диагнозом ХОБЛ, имеющие показания к назначению комбинированной терапии препаратами LAMA/LABA.

Статьи на английском языке, идентифицированные с помощью MEDLINE®, Embase®, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database and the Database of Abstracts of Reviews of Effects с использованием интерфейса Cochrane Library. Также поиск проводился на русском языке в доступных источниках РИНЦ и «серой литературе» в библиографических списках релевантных публикаций, отвечающих критериям доказательной медицины. Временной диапозон поиска – до 15 апреля 2019 года.

Поиск был осуществлен с использованием следующих ключевых слов: «fixed-dose combinations of long-acting muscarinic antagonists and long-acting β2-agonists», «com-

«bination bronchodilator therapies in COPD», «tiotropium/olodaterol», «indacaterol/glycopyrronium», «tiotropium/olodaterol», «umeclidinium/ vilanterol».

Критерии включения: исследования проведены со взрослыми (в возрасте ≥ 18 лет) пациентами с ХОБЛ в соответствии с рекомендациями GOLD 2011 и 2017 годов, продолжительностью 12-24 недели.

Типы исследований включали:

- метаанализы;
- рандомизированные клинические исследования;
- проспективные контролируемые исследования;
- ретроспективные исследования "случай-контроль";
- фармакоэкономические исследования;
- фармакоэпидемиологические исследования.

Критериями исключения стали длительность исследования менее 12 недель, а также обзорные статьи, истории болезни, письма и редакционные статьи, но ссылки из них были рассмотрены для соответствующих исследований.

Алгоритм формирования обзора: один исследователь изучил все публикации для включения на основе названия и аннотации (идентификация). Второй исследователь проверял качество 10% случайно отобранных исследований. Полнотекстовые статьи, квалифицированные для включения, были оценены на соответствие критериям стандартной иерархии доказательств. Первый исследователь рассмотрел все полнотекстовые публикации, а второй исследователь рассматривал все публикации, выбранные первым исследователем для включения, а также случайным образом выбранные 20% исключенных публикаций. Любые неопределенности были решаемы на основе консенсуса между двумя исследователями.

Определение методологического качества РКИ было основано на оценке риска систематических и случайных ошибок в РКИ по методике, в основе которой лежат критерии руководства Кокрановского сотрудничества и единой технологии Национального института здравоохранения и клинического мастерства - NICE [33].

Объекты фармакоэкономического анализа:

- Олодатерол/Тиотропий (5/5 мкг),
- Индакатерол/Гликопирроний (110/50 мкг),

- Вилантерол/Умеклидиний (22/55 мкг).

Гипотеза первого сценария настоящего фармакоэкономического исследования - это одинаковая эффективность и безопасность сравниваемых препаратов: Олодатерол/Тиотропий, Индакатерол/Гликопирроний, Вилантерол/Умеклидиний. Данная гипотеза позволяет реализовать метод «минимизация стоимости».

Учитывая, что прямое сравнение препаратов не проводилось, были подсчитаны только прямые медицинские затраты, связанные со стоимостью медикаментозной терапии. Средневзвешенную стоимость препаратов LAMA/LABA брали из IMS Reporting Services [34]. Анализ проводился с точки зрения казахстанской системы здравоохранения.

В расчет были взяты только прямые медицинские расходы, так как подавляющее большинство больных ХОБЛ было пенсионного и старше пенсионного возраста, и различия по косвенным расходам (потери производительности труда) не были измерены.

По второму сценарию в качестве параметра эффективности сравниваемых препаратов были использованы статистически значимые различия терапевтического эффекта по отношению к плацебо. В лечении ХОБЛ эффективность бронходилататоров традиционно 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. Следующие источники были использованы в качестве основы: для оценки Индакатерол/Гликопирроний [35, 36]; для оценки Олодатерол/Тиотропий [37]; для оценки Вилантерол/Умеклидиний [38].

В выполнении данного фармакоэкономического анализа был использован метод расчёта показателя «затраты/эффективность»: $CER = Cost / Ef$ [39], 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 был дополнен оценкой влияния на бюджет. Моделирование осуществлялось в соответ-

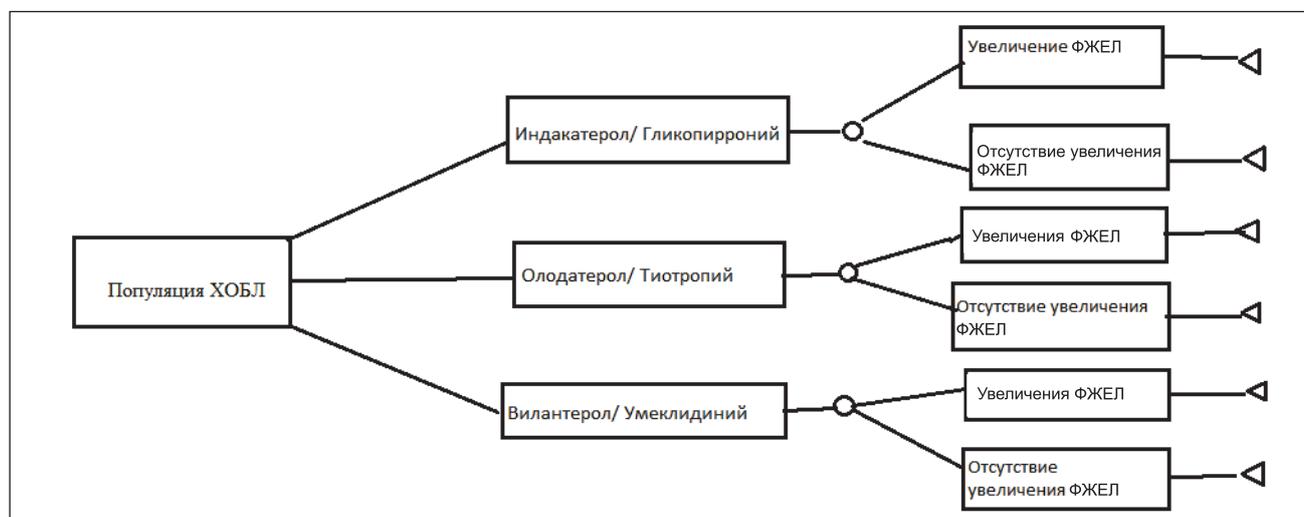


Рисунок 1 – Схема дерева решений для анализа эффективности LAMA/LABA

ствии с представленной ниже схемой «древа решений»:

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунке 2 представлен ход отбора публикаций для систематического обзора.

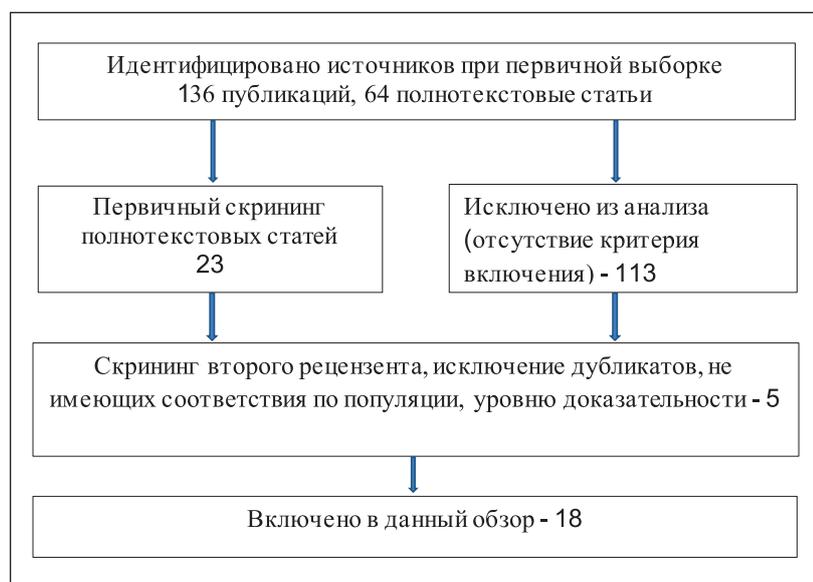


Рисунок 2 – Отбор публикаций для обзора

Необходимым отметить, что фиксированные комбинации LAMA/LABA, использованные для расчета в исследовании, обнаруживали близкую эффективность и безопасность в большинстве проведенных клинических исследований. Безусловно, наиболее полные данные исследований отражены в метаанализах, и особенную ценность представляют систематические обзоры Кохрановского центра. Последний по времени публикации и самый большой Кохрановский систематический обзор и сетевой метаанализ (101 311 участников из 99 исследований). Средняя продолжительность исследований составила 52 недели в группе высокого риска и 26 недель в группе низкого риска (от 12 до 156 для обеих групп) [40]. В этом метаанализе сравнение эффективности, безопасности и изменения качества жизни, связанных с применением LAMA/LABA, проводилось 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 тяжелой степени, частота отмены препарата от всех причин и из-за неблагоприят-

ных событий. Для каждого критерия был проведен мета-регрессионный анализ для получения достоверных данных. Вывод, полученный по результатам вышеуказанного обзора/метаанализа, – это отсутствие доказательств по существенным различиям между препаратами LAMA/LABA по эффективности и безопасности. Отсутствие значимых различий подтверждают и данные метаанализа L Calzetta et al. [41] и результаты систематического обзора D Price et al. [42]. Для комбинаций индакатерол-гликопиррония, умеклидин-вилантерола и тиотропия-олодатерола, а также для аклидиния-формотерола достоверных различий во влиянии на функции внешнего дыхания при ХОБЛ не найдено.

Понятно, что окончательная оценка относительной эффективности различных препаратов может быть осуществлена только путем прямого сравнения фиксированных комбинаций LAMA/LABA.

К настоящему времени известны результаты двух сравнительных исследований A2349 и A2350, представлявших собой рандомизированные, двойные слепые, контролируемые перекрестные исследования у пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести по эффективности и безопасности двух комбинаций двойного бронходилататора длительного действия: Индакатерол/Гликопирролат и Умеклидиния/Вилантерол [43]. Результаты 12-недельного применения свидетельствуют о равной клинической эффективности и сопоставимой бронходилатации под действием сравниваемых препаратов.

Вышеприведенные обстоятельства явились основанием для использования при фармакоэкономическом анализе методики

минимизации стоимости. Анализ «минимизация затрат», проведенный в апреле 2019 года в условиях фармацевтического рынка Казахстана, позволяет сравнить исследуемые препараты в соответствии с прямыми медицинскими затратами по стоимости годового курса терапии.

Как можно видеть из представленных данных (табл. 1), минимизация стоимости позволяет выделить препарат Вилантерол/Умеклидиний, что и подтверждает рисунок 3.

При экстраполяции полученных результатов на популяцию казахстанских пациентов можно предположить, что в течение года фиксированными комбинациями Индакатерол/Гликопирроний обеспечивается удлинение ремиссии и повышение качества жизни для 100 пациентов с ХОБЛ, Олодатерол/Тиотропий – для 139 пациентов, Вилантерол/Умеклидиний – для 155 пациентов.

Таким образом, в соответствии с результатами анализа «минимизация стоимости», экономическая целесообразность применения любого из трех фиксированных комбинаций бронходилататоров довольно сходна, но преимущество препарата Вилантерол/Умеклидиний по данному параметру очевидно.

Однако, анализ чувствительности свидетельствует, что при изменении стоимости лекарственных препаратов Олодатерол/Тиотропий, Вилантерол/Умеклидиний в пределах

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

Препараты	Стоимость (тенге/упаковка)	Затраты на курс терапии (52 недели), тенге	Примечание
Олодатерол/Тиотропий (5/5 мкг)	15218,38	182620,56	Предельные цены в проекте приказа «О внесении изменений и дополнений в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 18 июля 2018 года №434 «Об утверждении списка ЛС, ИМН в рамках ГОБМП и в системе ОСМС, закупаемых у ЕД на 2019 г.»
Индакатерол/Гликопирроний (110/50 мкг)	21187,5	254250,0	Предельные цены на knf.kz
Вилантерол/Умеклидиний (22/55 мкг).	13654,37	163852,44	Предельные цены в проекте приказа «О внесении изменений и дополнений в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 18 июля 2018 года №434 «Об утверждении списка ЛС, ИМН в рамках ГОБМП и в системе ОСМС, закупаемых у ЕД на 2019 г.»

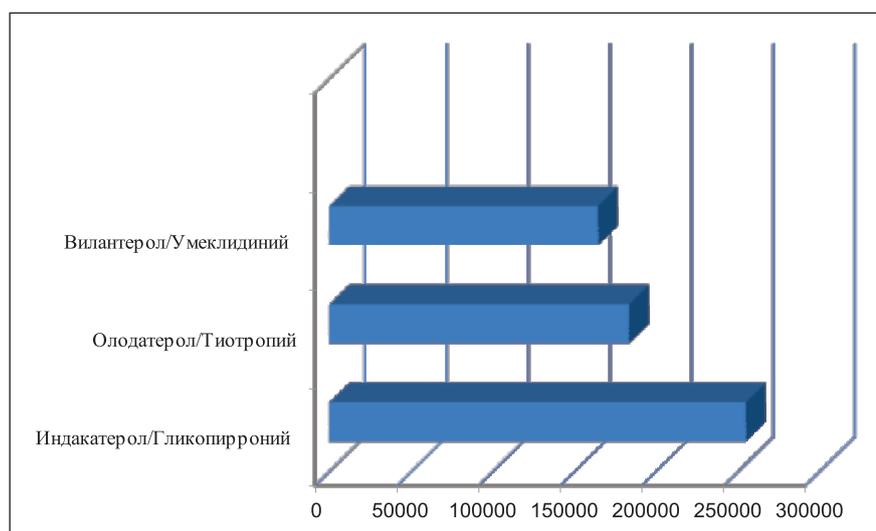


Рисунок 3 – Относительные затраты на годовую курс терапии ХОБЛ с помощью препаратов фиксированных комбинаций LAMA/LABA

$\pm \geq 10\%$, ситуация принципиально меняется: снижение стоимости препарата Олодатерол/Тиотропий более чем на 1564 тенге за суточную дозу или повышение стоимости препарата Вилантерол/Умеклидиний более чем на 1500

тенге приводит к ситуации доминирования стратегии использования препарата Олодатерол/Тиотропий, этот препарат становится наиболее рентабельным в анализе «минимизация стоимости». Изменения стоимости препаратов $\pm \geq 10\%$ в паре Олодатерол/Тиотропий - Индакатерол/Гликопирроний не сказываются на результатах анализа «минимизация стоимости».

Отсутствие принципиальных и статистически достоверных прямых различий в эффективности сравниваемых комбинированных бронходилататоров LAMA/LABA, не отменяет присутствие косвенных зафиксированных в рандомизированных клинических исследованиях различий. Мы воспользовались

Таблица 2 - Сравнительная эффективность препаратов фиксированных комбинаций LAMA/LABA по параметру ОФВ1 по сравнению с плацебо

Препарат	Изменение ОФВ1 по сравнению с плацебо	Источник
Олодатерол/Тиотропий (Спиолто® Респимат® 5/5 мкг)	+ 0,33 ± 0,027 л; ($p < 0,0001$)	42-44
Индакатерол/Гликопирроний (Ультибро® Бризхалер® 110/50 мкг)	+ 0,19 л (0,08, 0,29) $p = 0,0021$	45-47
Вилантерол/Умеклидиний (Аноро® Эллипта® 22/55 мкг).	+ 0,21 л, (0,19; 0,22); $p < 0,00001$	48,40

клинической эффективности при терапии фиксированными комбинациями бронходилататоров на показатель ОФВ1 в сравнении с плацебо.

Как видно, различия в приросте ОФВ1 при использовании исследуемых препаратов по сравнению с плацебо достаточно выраженные. Именно эти кардинальные показатели изменения функции внешнего дыхания при ХОБЛ мы использовали в качестве измерителя эффективности комбинированных бронходилататоров. А приведенные выше (табл. 2) данные позволяют провести расчёт фармакоэкономического параметра «затраты-эффективность»: стоимость курсовой терапии препаратом / прирост ОФВ1 по сравнению с плацебо. Результаты 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 около 550 тыс. тенге, и это является минимальным показателем среди трех вариантов применения фиксированных комбинаций LAMA/LABA (рис. 4).

Снижение показателя коэффициента «затраты/эффективность» является основным свидетельством фармакоэкономического преимущества стратегии. При использовании препаратов Индакатерол/Гликопирроний и Вилантерол/Умеклидиний показатель коэффициента «затраты/эффективность», как стоимость единицы эффективности, повышается более существенно, чем при терапии препаратом Олодатерол/Тиотропий.

Односторонний анализ чувствительности проводился с целью определения корректности и ошибкоустойчивости полученных показателей параметра «затраты-эффективность». Дисконтирование по стоимости препарата Олодатерол/Тиотропий в пределах $\pm 5\%$ сохраняет доминантность стратегии использования этой комбинации в сравнении с обеими другими комбинациями. Изменение затрат в $\pm 10\%$ приводит к выравниванию показателя «затраты-эффективность» для препаратов Олодатерол/Тиотропий и Вилантерол/Умеклидиний. Изменение в $\pm 18\%$ предполагает исчезновение доминантности стратегии использования препарата Олодатерол/Тиотропий перед стратегией использования препарата Индакатерол/Гликопирроний.

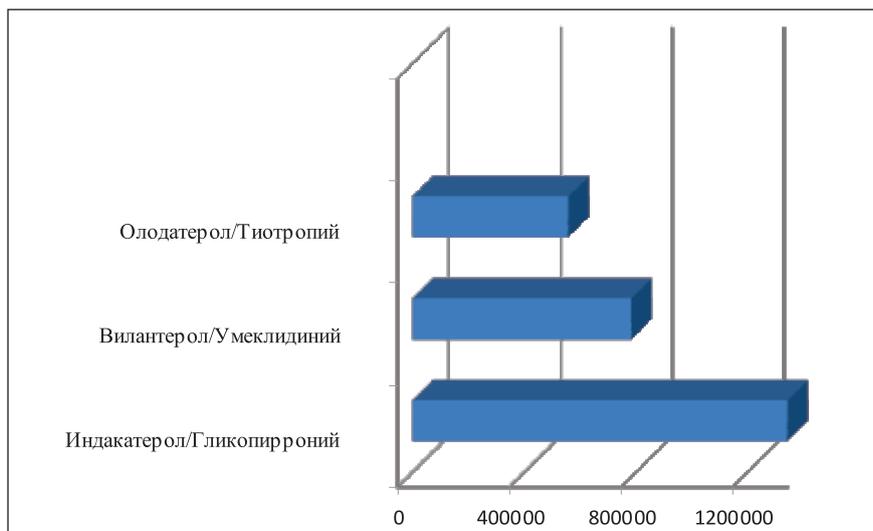


Рисунок 4 – Относительные затраты на достижение единицы эффективности при применении фиксированных комбинаций LAMA/LABA

Оценка влияния на бюджет здравоохранения РК факта перехода на расширенное использование препарата Олодатерол/Тиотропий в терапии ХОБЛ может быть осуществлена путем экстраполяции инкрементального показателя «затраты/эффективность – CER» на общую популяцию пациентов. Если принимать официальные данные по распространённости ХОБЛ – 345,5 на 100 000 населения, то при численности населения на 2019 год в 18 896 318 человек [<https://countrymeters.info/ru/Kazakhstan>], популяция максимально вероятного использования комбинированных препаратов LAMA/LABA составит примерно 65 тысяч пациентов. Использование препарата Олодатерол/Тиотропий вместо препарата Индакатерол/Гликопирроний позволит бюджету получить экономию в 51 млрд тенге, а замещение препарата Вилантерол/Умеклидиний позволит ежегодно сохранять в бюджете около 14 млрд. тенге.

Результаты данного фармакоэкономического исследования сопоставимы с данными подобных исследований различных систем здравоохранения.

В голландской системе здравоохранения комбинация Олодатерол/Тиотропий считается одной из наиболее экономически эффективной при терапии ХОБЛ, где инкрементальный показатель затраты/эффективность оценен в €5,981/QALY [44]. В Великобритании же данная комбинация Олодатерол/Тиотропий признана как доминантная стратегия при ХОБЛ. В условиях итальянской системы здравоохранения установлено, что Олодатерол/Тиотропий является наиболее экономически эффективным бронхо-

Таблица 3 – Показатель «затраты-эффективность» для вариантов использования фиксированных комбинаций LAMA/LABA

Критерий	Олодатерол/Тиотропий (5/5 мкг)	Индакатерол/Гликопирроний (110/50 мкг)	Вилантерол/Умеклидиний (22/55 мкг)
CER	553395,6	1338157,9	780249,7
Инкрементальный показатель		784 762,3	226 854,1

литическим средством поддерживающей терапии ХОБЛ [45]. Опираясь на эти данные, можно сделать вывод, что использование препарата Олодатерол/Тиотропий является экономически эффективным вариантом поддерживающего лечения ХОБЛ [46]. Фармакоэкономический анализ, проведенный на базе исследования DYNAGITO, позволил установить, что с точки зрения французской системы общественного здравоохранения использование комбинированного препарата Тиотропий + Олодатерол является экономически эффективным вследствие относительно низкой стоимости за дополнительные QALY [47]. С другой стороны, для США найдено, что экономически целесообразным является использование комбинации Индакатерол/Гликопирроний [48]. С точки зрения чешской системы здравоохранения, менеджмент ХОБЛ с использованием комбинации Индакатерол/Гликопирроний является экономически более эффективным, чем применение препарата сальметерол/ флутиказона пропионат [49].

Относительно выбора оптимальной комбинации LAMA/LABA в азиатских популяциях известно, что фаза III исследования TONADO в восточноазиатской популяции показала несколько большие различия в лечении ФЖЭЛЛ между олодатеролом/тиотропием 5/5 мкг и тиотропием по сравнению с общей популяцией [50], а анализ японский субпопуляции в исследовании DYNAGITO, олодатерол/тиотропий 5/5 мкг выявил большее, чем в общей популяции, снижение обострений ХОБЛ на 29% по сравнению с тиотропием [51]. Создается впечатление о большем потенциале эффективности комбинации Олодатерол/Тиотропий у пациентов с ХОБЛ в азиатских популяциях, что соответственно должно способствовать расширенному применению этого препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Количественная оценка бремени заболевания ХОБЛ в Казахстане пока невозможна ввиду отсутствия регистра пациентов и статистических данных по количеству обострений, госпитализаций, смертности. Однако, доступные в зарубежной литературе сведения свидетельствуют о потенциально высоком уровне затрат при терапии данной патологии и в целом в процессе менеджмента ХОБЛ. По заключению GOLD использование передовых технологий терапии ХОБЛ, а именно широкое использование комбинированных препаратов LAMA/LABA, позволяет снизить бремя ХОБЛ.

Проведенный систематический обзор литературы дает основания подтвердить мнение большинства исследователей, что комбинация двух бронходилататоров длительного действия с различными механизмами действия, а именно антагониста мускариновых рецепторов (LAMA) и β_2 -агониста адренорецепторов (LABA), вызывает сильный синергетический бронхорелаксанта́нный эффект, приводящий к неоспоримым клиническим преимуществам в отношении функции легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Кроме того, доказано, что двойная комбинированная терапия улучшает качество жизни и переносимость физической нагрузки, а также снижает риск обострений ХОБЛ по сравнению с монокомпонентами [40, 52, 53]. Таким образом, нет оснований не

соглашаться с мнением, выраженным в комментарии редакции журнала *Lancet Respir Med.*, по поводу результатов исследования DYNAGITO, описывающего эффект комбинации тиотропиум/олодатерол [54]: комбинация LABA с LAMA в одном препарате является краеугольным камнем фармакологической терапии ХОБЛ. Стратегия Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD 2017) рекомендует сочетать LABA и LAMA у пациентов с выраженными симптомами, а также у пациентов с легкими симптомами, но с историей, по крайней мере, двух обострений или одного обострения, ведущего к госпитализации (GOLD groups B to D) [55].

Длительно действующие фиксированные комбинации LAMA/LABA дают возможность рационализации лечения ХОБЛ. Для выбора наиболее целесообразных вариантов использования вышеуказанных препаратов в нашей отечественной системе здравоохранения необходимо проводить фармакоэкономические исследования ввиду их высокозатратности.

Фармакоэкономический анализ фиксированных комбинаций LAMA/LABA Олодатерол/Тиотропий, Индакатерол/Гликопирроний, Вилантерол/Умеклидиний, рассчитанный по методу «минимизация стоимости», не дает возможности выявить принципиальные или существенные различия в рентабельности. Но комбинация Вилантерол/Умеклидиний занимает лучшее положение ввиду несколько более низких затрат на достижение одинакового клинического эффекта по сравнению с препаратами Олодатерол/Тиотропий и Индакатерол/Гликопирроний. Достижение одинакового клинического эффекта в течение года обойдется бюджету примерно в 550 тыс. тенге при применении Олодатерол/Тиотропий, либо в 780 тыс. тенге при использовании Вилантерол/Умеклидиний, либо в 1,3 млн. тенге при применении препарата Индакатерол/Гликопирроний.

Фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность», основанный на различии в терапевтическом эффекте увеличения ОФВ1 по сравнению с плацебо каждого из комбинированных препаратов, позволяет однозначно выделить комбинацию LAMA/LABA Олодатерол/Тиотропий, как вариант, наиболее целесообразный для применения в условиях казахстанской системы здравоохранения. Как следует из данных, полученных в условиях нашего фармакоэкономического анализа, применение препарата Олодатерол/Тиотропий в условиях системы здравоохранения нашей страны является затратно-эффективным и в этом отношении превосходящим другие доступные комбинации LAMA/LABA. Оценка влияния на бюджет внедрения препарата Олодатерол/Тиотропий в привычную клиническую практику позволяет прогнозировать существенную экономию. Так, при замене препарата Индакатерол/Гликопирроний объем годичной экономии бюджета достигает 51 млрд. тенге, а замещение препарата Вилантерол/Умеклидиний позволит ежегодно сохранять в бюджете около 14 млрд. тенге.

Отсутствие прямых сравнительных клинических данных по препаратам явилось некоторым лимитом в данном исследовании.

Только прямое сравнение препаратов в одном РКИ дает окончательную оценку относительной эффективности раз-

личных методов лечения. Но мы предполагаем, что это сравнение, проведенное нами, может стать выгодным при принятии решений в клинической практике и менеджменте организации здравоохранения.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в настоящее время доступны препараты в виде фиксированных комбинаций, длительно действующих бронходилататоров. Комбинация LAMA/LABA в соответствии с действующим вариантом GOLD рассматривается как альтернативный вариант терапии для более тяжелых пациентов с ХОБЛ. Однако, учитывая клиническую эффективность фиксированных комбинаций LAMA/LABA в улучшении функции лёгких в сравнении с монотерапией, это мнение, вероятно, изменится в ближайшем будущем, и препараты будут применяться более широко. Сейчас комбинированные препараты, послужившие поводом для данного исследования, находятся на достаточном раннем стадиях понимания и врачами, и пациентами, и врачи, и организаторы здравоохранения пока не ощущают расширение возможностей в выборе лекарственных средств при ведении ХОБЛ, а пациенты не ощутили в полной мере привлекательность новых препаратов для улуч-

шения симптомов, повышения удобства лечения и снижения затрат. Очевидно, необходимо значительное расширение использования комбинированных препаратов бронхолитиков, в особенности препарата Олодатерол/Тиотропий как препарата оптимального по фармакоэкономическим параметрам для казахстанской системы здравоохранения.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за статью.

Вклад авторов

Ермекбаева Бакытгуль Абкеновна – написание раздела "Результаты и обсуждение".

Сергазы Шынгыс – введение и литературный обзор.

Жаугаева Сабир Кеделевна – написание раздела "Материал и методы".

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья опубликована при поддержке Компании «Берингер Ингельхайм Фарма Геселшафт м.б.Х.».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 World Health Organization. 2017 Dec 01. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) URL: [WebCite Cache] Available from: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
- 2 Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // *PLoS Med.* - 2006 Nov. – Vol. 3(11). - e442 DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442 [Indexed for MEDLINE]
- 3 Diaz-Guzman E., Mannino D.M. Epidemiology and prevalence of chronic obstructive pulmonary disease // *Clin Chest Med.* – 2014. – Vol. 35(1). – P. 7-16. doi: 10.1016/j.ccm.2013.10.002 [Indexed for MEDLINE]
- 4 Kruse C., Pesek B., Anderson M., Brennan K., Comfort H. Telemonitoring to Manage Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Literature Review // *JMIR Med Inform.* – 2019. – Vol. 20:7(1). - e11496. DOI:10.2196/11496
- 5 Lim S., Lam D.C., Muttalif A.R. et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the Asia-Pacific region: the EPIC Asia population-based survey // *Asia Pac Fam Med.* – 2015. – Vol. 14(1). – P. 4. DOI: 10.1186/s12930-015-0020-9
- 6 Fukuchi Y., Nishimura M., Ichinose M. et al. COPD in Japan: the Nippon COPD epidemiology study // *Respirology.* – 2004. – Vol. 9(4). – P. 458–65. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2004.00637.x [Indexed for MEDLINE]
- 7 Kim J.H., Yoo J.Y., Kim H.S. Metabolic Syndrome in South Korean Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Focus on Gender Differences // *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci).* – 2019. – Vol. 13(2). – P. 137-146. DOI: 10.1016/j.anr.2019.03.002
- 8 Oh Y-M., Bhome A.B., Boonsawat W. et al. Characteristics of stable chronic obstructive pulmonary disease patients in the pulmonology clinics of seven Asian cities // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2013. – No 8. – P. 31–9. DOI: 10.2147/copd.s36283 [Indexed for MEDLINE]
- 9 Zhen G., Jing J., Fengsen L. Traditional Chinese medicine classic herbal formula Xiaoqinglong decoction for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review protocol // *Medicine (Baltimore).* – 2018. –

REFERENCES

- 1 World Health Organization. 2017 Dec 01. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) URL: [WebCite Cache] Available from: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
- 2 Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006 Nov;3(11):e442 PMID: 17132052. PMCID: PMC1664601. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442 [Indexed for MEDLINE]
- 3 Diaz-Guzman E, Mannino D.M. Epidemiology and prevalence of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med.* 2014;35(1):7-16. doi: 10.1016/j.ccm.2013.10.002 [Indexed for MEDLINE]
- 4 Kruse C, Pesek B, Anderson M, Brennan K, Comfort H. Telemonitoring to Manage Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Literature Review. *JMIR Med Inform.* 2019;20:7(1):e11496. DOI:10.2196/11496
- 5 Lim S, Lam DC, Muttalif AR, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the Asia-Pacific region: the EPIC Asia population-based survey. *Asia Pac Fam Med.* 2015;14(1):4. PMID: 25937817. PMCID: PMC4416253. DOI: 10.1186/s12930-015-0020-9
- 6 Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD epidemiology study. *Respirology.* 2004; 9(4):458-65. PMID: 15612956. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2004.00637.x [Indexed for MEDLINE]
- 7 Kim JH, Yoo JY, Kim HS. Metabolic Syndrome in South Korean Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Focus on Gender Differences. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci).* 2019;13(2):137-146. PMID: 30910730. DOI: 10.1016/j.anr.2019.03.002
- 8 Oh YM, Bhome AB, Boonsawat W, et al. Characteristics of stable chronic obstructive pulmonary disease patients in the pulmonology clinics of seven Asian cities. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:31-9. PMID: 23378753. PMCID: PMC3553655. DOI: 10.2147/copd.s36283 [Indexed for MEDLINE]
- 9 Zhen G, Jing J, Fengsen L. Traditional Chinese medicine classic herbal formula Xiaoqinglong decoction for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review

Vol. 97(52). - e13761. DOI:10.1097/MD.00000000000013761. [Indexed for MEDLINE]

10 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2017 году: Стат. сборник. – Астана, 2018. – 354 с.

11 Nugmanova D., Feshchenko Y., Iashyna L., Gyrina O., Malynovska K. et al. The prevalence, burden and risk factors associated with chronic obstructive pulmonary disease in Commonwealth of Independent States (Ukraine, Kazakhstan, Azerbaijan): results of the CORE study // *BMC Pulm Med.* – 2018. – Vol. 18(1). – P. 26. DOI: 10.1186/s12890-018-0589-5. [Indexed for MEDLINE]

12 Singh D., Roche N., Halpin D., Agusti A., Wedzicha J.A., Martinez F.J. Current Controversies in the Pharmacological Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2016. – Vol. 194(5). – P. 541-549 doi: 10.1164/rccm.201606-1179PP. [Indexed for MEDLINE]

13 Woodruff P.G., Agusti A., Roche N., Singh D., Martinez F.J. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385(9979). – P. 1789-1798. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60693-6. [Indexed for MEDLINE]

14 Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez .FJ., Anzueto A., Barnes P.J. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. Report. GOLD Executive Summary // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 195(5). – P. 557-582. DOI: 10.1164/rccm.201701-0218PP. [Indexed for MEDLINE]

15 Singh D., Agusti A., Anzueto A., Barnes P.J., Bourbeau J., Celli B.R. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: The GOLD Science Committee Report // *Eur Respir J.* – 2019. – Vol. 53(5). - pii: 1900164. DOI: 10.1183/13993003.00164-2019

16 Agusti A., Bafadhel M., Beasley R., Bel E.H., Faner R. et al. On behalf of all participants in thes. Precision medicine in airway diseases: moving to clinical practice // *Eur Respir J.* – 2017. – Vol. 50(4). – pii: 1701655. DOI: 10.1183/13993003.01655-2017. [Indexed for MEDLINE]

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. DOI: 10.1002/14651858.CD001104.pub2. [Indexed for MEDLINE]

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/applletter/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. DOI: 10.1124/pr.111.004580. [Indexed for MEDLINE]

20 Dale P.R., Cernecka H., Schmidt M., Dowling M.R., Charlton S.J., Pieper M.P., Miche M.C. The pharmacological rationale for combining muscarinic receptor antagonists and β -adrenoceptor agonists in the treatment of airway and bladder disease // *Curr Opin in Pharmacol.* – 2014. – P. 31-42. 12 p. doi.org/10.1016/j.coph.2014.03.003

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. – No 9. - P. 1133-44. DOI: 10.2147/COPD.S72482. [Indexed for MEDLINE]

22 Ермекабаева Б.А., Гуляев А.Е. Фармакоэкономический анализ использования в лечении хронической обструктивной болезни легких фиксированных комбинаций длительно действующих антагонистов мускариновых рецепторов и длительно

protocol. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(52):e13761. DOI:10.1097/MD.00000000000013761. [Indexed for MEDLINE]

10 *Zdorove naseleniia Respubliki Kazakhstan i deiatel'nost organizatsii zdavookhraneniia v 2017 godu: Stat. sbornik.* [Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of the healthcare organization in 2017: Stat. compilation]. Astana;2018. 354 p.

11 Nugmanova D, Feshchenko Y, Iashyna L, Gyrina O, Malynovska K, et al. The prevalence, burden and risk factors associated with chronic obstructive pulmonary disease in Commonwealth of Independent States (Ukraine, Kazakhstan, Azerbaijan): results of the CORE study. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):26. DOI: 10.1186/s12890-018-0589-5. [Indexed for MEDLINE]

12 Singh D, Roche N, Halpin D, Agusti A, Wedzicha JA, Martinez FJ. Current Controversies in the Pharmacological Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194(5):541-549 doi: 10.1164/rccm.201606-1179PP. [Indexed for MEDLINE]

13 Woodruff PG, Agusti A, Roche N, Singh D, Martinez FJ. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management. *Lancet.* 2015;385(9979):1789-1798. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60693-6. [Indexed for MEDLINE]

14 Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(5):557-582. DOI: 10.1164/rccm.201701-0218PP. [Indexed for MEDLINE]

15 Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: The GOLD Science Committee Report. *Eur Respir J.* 2019; 53(5): pii: 1900164. DOI: 10.1183/13993003.00164-2019

16 Agusti A, Bafadhel M, Beasley R, Bel EH, Faner R, et al. On behalf of all participants in thes. Precision medicine in airway diseases: moving to clinical practice. *Eur Respir J.* 2017;50(4):pii: 1701655. DOI: 10.1183/13993003.01655-2017. [Indexed for MEDLINE]

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. DOI: 10.1002/14651858.CD001104.pub2. [Indexed for MEDLINE]

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/applletter/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. DOI: 10.1124/pr.111.004580. [Indexed for MEDLINE]

20 Dale PR, Cernecka H, Schmidt M, Dowling MR, Charlton SJ, Pieper MP, Miche MC. The pharmacological rationale for combining muscarinic receptor antagonists and β -adrenoceptor agonists in the treatment of airway and bladder disease. *Curr Opin in Pharmacol.* 2014;31-42. 12 p. doi.org/10.1016/j.coph.2014.03.003

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. DOI: 10.2147/COPD.S72482. [Indexed for MEDLINE]

22 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.)

23 Matera MG, Rogliani P, Calzetta L, Cazzola M. Safety Considerations with Dual Bronchodilator Therapy in COPD: An Update. *Drug Saf.* 2016;39(6):501-8. DOI: 10.1007/s40264-016-0402-4

но действующих β_2 -агонистов // Медицина (Алматы). – 2018. – № 5(191). – С. 12-20

23 Matera M.G., Rogliani P., Calzetta L., Cazzola M. Safety Considerations with Dual Bronchodilator Therapy in COPD: An Update // *Drug Saf.* – 2016. – Vol. 39(6). – P. 501-8. DOI: 10.1007/s40264-016-0402-4

24 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017; Available from: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd>

25 Farne H.A., Cates C.J. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – Vol. 22(10):CD008989. DOI: 10.1002/14651858.CD008989.pub3. [Indexed for MEDLINE]

26 Banerji D., Mahler D.A., Hanania N.A. Efficacy and safety of LABA/LAMA fixed-dose combinations approved in the US for the management of COPD // *Expert Rev Respir Med.* – 2016. – Vol. 10(7). – P. 767–780. DOI: 10.1080/17476348.2016.1190276. [Indexed for MEDLINE]

27 Maltais F., Aumann J.L., Kirsten A.M., Nadreau É., Macesic H., Jin X., Hamilton A., O'Donnell D.E. Dual bronchodilation with tiotropium/olodaterol further reduces activity-related breathlessness versus tiotropium alone in COPD // *Eur Respir J.* – 2019. – Vol. 53(3). pii: 1802049. DOI: 10.1183/13993003.02049-2018

28 Buhl R., Maltais F., Roger A., Bjermer L., Derom E., Ferguson G. et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4) // *Eur Respir J.* – 2015. – Vol. 45(4). – P. 969-79 doi: 10.1183/09031936.00136014

29 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. – P. 193-205. DOI: 10.2147/COPD.S95055. [Indexed for MEDLINE]

30 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>

31 Eisner M.D., Anthonisen N., Coultas D., Kuenzli N., Perez-Padilla R., Postma D., Romieu I., Silverman E.K., Balmes J.R.; Committee on non-smoking COPD, environmental and occupational health assembly. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 182(5). – P. 693-718. DOI: 10.1164/rccm.200811-1757ST. [Indexed for MEDLINE]

32 López-Campos J.L., Tan W., Soriano J.B. Global burden of COPD // *Respirology.* – 2016. – Vol. 21(1). – P. 14-23. DOI: 10.1111/resp.12660. [Indexed for MEDLINE]

33 Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., Lozano R., Michaud C., Ezzati M., Shibuya K., Salomon J.A., Abdalla S. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2010 // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380(9859). – P. 2163–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2. [Indexed for MEDLINE]

34 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 Obstructive Lung Disease initiative (BOLD): rationale and design // *COPD.* – 2005. – Vol. 2(2). – P. 277–83. [Indexed for MEDLINE]

35 Brożek G.M., Nowak M., Zejda J.E., Jankowski M., Lawson J., Pierzchała W. Costs of pharmacotherapy of chronic obstructive pulmonary disease in relation to changing Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2007-2011-2017 guidelines // *Pol Arch Intern Med.* – 2019. – Vol. 129(5). – P. 308-315. DOI: 10.20452/pamw.4487

24 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017; Available from: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd>

25 Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;22(10):CD008989. DOI: 10.1002/14651858.CD008989.pub3. [Indexed for MEDLINE]

26 Banerji D, Mahler DA, Hanania NA. Efficacy and safety of LABA/LAMA fixed-dose combinations approved in the US for the management of COPD. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(7):767–780. DOI: 10.1080/17476348.2016.1190276. [Indexed for MEDLINE]

27 Maltais F, Aumann JL, Kirsten AM, Nadreau É, Macesic H, Jin X, Hamilton A, O'Donnell DE. Dual bronchodilation with tiotropium/olodaterol further reduces activity-related breathlessness versus tiotropium alone in COPD. *Eur Respir J.* 2019;53(3):pii: 1802049. DOI: 10.1183/13993003.02049-2018

28 Buhl R, Maltais F, Roger A, Bjermer L, Derom E, Ferguson G, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J.* 2015;45(4):969-79 doi: 10.1183/09031936.00136014

29 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;193-205. DOI: 10.2147/COPD.S95055. [Indexed for MEDLINE]

30 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>

31 Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, Kuenzli N, Perez-Padilla R, Postma D, Romieu I, Silverman EK, Balmes JR; Committee on non-smoking COPD, environmental and occupational health assembly. An official American Thoracic Society public policy statement: novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;182(5): 693-718. DOI: 10.1164/rccm.200811-1757ST. [Indexed for MEDLINE]

32 López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology.* 2016;21(1):14-23. DOI: 10.1111/resp.12660. [Indexed for MEDLINE]

33 Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2163–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2. [Indexed for MEDLINE]

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

35 Brożek GM, Nowak M, Zejda JE, Jankowski M, Lawson J, Pierzchała W. Costs of pharmacotherapy of chronic obstructive pulmonary disease in relation to changing Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2007-2011-2017 guidelines. *Pol Arch Intern Med.* 2019;129(5):308-315. DOI: 10.20452/pamw.4487

36 Rhee CK, Yoshisue H, Lad R. Fixed-Dose Combinations of Long-Acting Bronchodilators for the Management of COPD: Global and Asian Perspectives. *Adv Ther.* 2019;36(3):495-519. DOI: 10.1007/s12325-019-0893-3

37 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *PLOS Med.* 2009;6(7):e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097. [Indexed for MEDLINE]

38 National Institute for Health and Clinical Excellence (2009) Guide to the single technology appraisal process. Available from: <http://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/>

- 36 Rhee C.K., Yoshisue H., Lad R. Fixed-Dose Combinations of Long-Acting Bronchodilators for the Management of COPD: Global and Asian Perspectives // *Adv Ther.* - 2019. - Vol. 36(3). - P. 495-519. DOI: 10.1007/s12325-019-0893-3
- 37 Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G.; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement // *PLOS Med.* - 2009. - Vol. 6(7). - e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097. [Indexed for MEDLINE]
- 38 National Institute for Health and Clinical Excellence (2009) Guide to the single technology appraisal process. Available from: <http://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/Guide-to-the-single-technology-appraisal-process.pdf>. Accessed Feb 2016
- 39 <http://int.imshealth.com>
- 40 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;107(10):1558-67. doi: 10.1016/j.rmed.2013.05.016.
- 41 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. - No 9. - P. 331-8. DOI: 10.2147/COPD.S60362. [Indexed for MEDLINE]
- 42 Beeh K.M., Westerman J., Kirsten A.M., Hébert J. 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. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.04.002. [Indexed for MEDLINE]
- 43 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;36(11):865-875. DOI: 10.1007/s40261-016-0449-0. [Indexed for MEDLINE]
- 44 Gold M.R., Siegel J.E., Russel L.B., Weinstein M.C. (eds). *Cost-effectiveness in Health and Medicine.* New York: Oxford University Press, 1996.
- 45 Oba Y., Keeney E., Ghatehorde N., Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12:CD012620. DOI: 10.1002/14651858.CD012620.pub2. [Indexed for MEDLINE]
- 46 Calzetta L., Ora J., Cavalli F., Rogliani P., O'Donnell D.E., Cazzola M. Impact of LABA/LAMA combination on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD: A pair-wise and network meta-analysis. *Respir Med.* 2017;129:189-198. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.06.020. [Indexed for MEDLINE]
- 47 Price D., Østrem A., Thomas M., Welte T. Dual bronchodilation in COPD: lung function and patient-reported outcomes - a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;12:141-168. DOI: 10.2147/COPD.S116719. [Indexed for MEDLINE]
- 48 Kerwin E., Ferguson G.T., Sanjar S., Goodin T., et al. Dual Bronchodilation with Indacaterol Maleate/Glycopyrronium Bromide Compared with Umeclidinium Bromide/Vilanterol in Patients with Moderate-to-Severe COPD: Results from Two Randomized, Controlled, Cross-over Studies. *Lung.* 2017;195(6):739-747. DOI: 10.1007/s00408-017-0055-9. [Indexed for MEDLINE]
- 49 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;11:2191-2201. DOI: 10.2147/COPD.S114738. [Indexed for MEDLINE]
- 50 Selya-Hammer C., Gonzalez-Rojas Guix N., Baldwin M., Ternouth A., et al. Development of an enhanced health-economic model and cost-effectiveness analysis of tiotropium + olodaterol Respi-mat® fixed-dose combination for chronic obstructive pulmonary disease patients in Italy. *Ther Adv Respir Dis.* 2016;10(5):391-401. DOI: 10.1177/1753465816657272. [Indexed for MEDLINE]
- 51 Tebbboth A., Ternouth A., Gonzalez-Rojas N. UK-specific cost-effectiveness of tiotropium + olodaterol fixed-dose combination versus other LABA/LAMA combinations in patients with COPD. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2016;8:667-674. DOI: 10.2147/CEOR.S116546
- 52 Hoogendoorn M., Corro Ramos I., Baldwin M., Luciani L., et al. Long-term cost-effectiveness of the fixed-dose combination of tiotropium plus olodaterol based on the DYNAGITO trial results. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:447-456. doi: 10.2147/COPD.S191031
- 53 Rajagopalan K., Bloudek L., Marvel J., Dembek C., Kavati A. Cost-effectiveness of twice-daily indacaterol/glycopyrrolate inhala-

- RespiMat® fixed-dose combination for chronic obstructive pulmonary disease patients in Italy // *Ther Adv Respir Dis.* – 2016. – Vol. 10(5). – P. 391-401. DOI: 10.1177/1753465816657272. [Indexed for MEDLINE]
- 51 Tebbboth A., Ternouth A., Gonzalez-Rojas N. UK-specific cost-effectiveness of tiotropium + olodaterol fixed-dose combination versus other LAMA/LABA combinations in patients with COPD // *Clinicoecon Outcomes Res.* – 2016. – No 8. – P. 667-674. DOI: 10.2147/CEOR.S116546
- 52 Hoogendoorn M., Corro Ramos I., Baldwin M., Luciani L. et al. Long-term cost-effectiveness of the fixed-dose combination of tiotropium plus olodaterol based on the DYNAGITO trial results // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2019. – No 14. – P. 447-456. doi: 10.2147/COPD.S191031
- 53 Rajagopalan K., Bloudek L., Marvel J., Dembek C., Kavati A. Cost-effectiveness of twice-daily indacaterol/glycopyrrolate inhalation powder for the treatment of moderate to severe COPD in the US // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2018. – No 13. – P. 3867-3877. DOI: 10.2147/COPD.S177097. [Indexed for MEDLINE]
- 54 Skoupa J., Kasak V., Klimes J., Valena T. Indacaterol/Glycopyrronium versus Salmeterol/Fluticasone in Patients with COPD-A Cost-Effectiveness Analysis in the Czech Republic // *Value Health Reg Issues.* – 2018. – No 16. – P. 112-118. DOI: 10.1016/j.vhri.2018.09.002. [Indexed for MEDLINE]
- 55 Bai C., Ichinose M., Lee S.H., Lee K.H. et al. Lung function and long-term safety of tiotropium/olodaterol in East Asian patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2017. – No 12. – P. 3329–39. DOI: 10.2147/COPD.S137719. [Indexed for MEDLINE]
- 56 Ichinose M., Nishimura M., Akimoto M., Kurotori Y. et al. Tiotropium/olodaterol versus tiotropium in Japanese patients with COPD: results from the DYNAGITO study // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2018. – No 13. – P. 2147–56. DOI: 10.2147/COPD.S169941. [Indexed for MEDLINE]
- 57 Calzetta L., Rogliani P., Ora J., Puxeddu E., Cazzola M., Matera M.G. LABA/LAMA combination in COPD: a meta-analysis on the duration of treatment // *Eur Respir Rev.* – 2017. – Vol. 26(143). – pii: 160043. DOI: 10.1183/16000617.0043-2016. [Indexed for MEDLINE]
- 58 Rodrigo G.J., Price D., Anzueto A., Singh D. et al. LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: a systematic review and meta-analysis // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2017. – No 12. – P. 907-922. DOI: 10.2147/COPD.S130482. [Indexed for MEDLINE]
- 59 Rogliani P., Calzetta L., Cazzola M. Is ICS-LAMA an alternative option to treat patients with COPD? // *Lancet Respir Med.* – 2018. – Vol. 6(5). – P. 316-317. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30139-5. [Indexed for MEDLINE]
- 60 GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD-2018 report. Available from: <http://goldcopd.org/wp-content/uploads/>
- tion powder for the treatment of moderate to severe COPD in the US. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3867-3877. DOI: 10.2147/COPD.S177097. [Indexed for MEDLINE]
- 54 Skoupa J, Kasak V, Klimes J, Valena T. Indacaterol/Glycopyrronium versus Salmeterol/Fluticasone in Patients with COPD-A Cost-Effectiveness Analysis in the Czech Republic. *Value Health Reg Issues.* 2018;16:112-118. DOI: 10.1016/j.vhri.2018.09.002. [Indexed for MEDLINE]
- 55 Bai C, Ichinose M, Lee SH, Lee KH, et al. Lung function and long-term safety of tiotropium/olodaterol in East Asian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:3329–39. DOI: 10.2147/COPD.S137719. [Indexed for MEDLINE]
- 56 Ichinose M, Nishimura M, Akimoto M, Kurotori Y, et al. Tiotropium/olodaterol versus tiotropium in Japanese patients with COPD: results from the DYNAGITO study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:2147–56. DOI: 10.2147/COPD.S169941. [Indexed for MEDLINE]
- 57 Calzetta L, Rogliani P, Ora J, Puxeddu E, Cazzola M, Matera MG. LABA/LAMA combination in COPD: a meta-analysis on the duration of treatment. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143):pii: 160043. DOI: 10.1183/16000617.0043-2016. [Indexed for MEDLINE]
- 58 Rodrigo GJ, Price D, Anzueto A, Singh D, et al. LABA/LAMA combinations versus LAMA monotherapy or LABA/ICS in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:907-922. DOI: 10.2147/COPD.S130482. [Indexed for MEDLINE]
- 59 Rogliani P, Calzetta L, Cazzola M. Is ICS-LAMA an alternative option to treat patients with COPD? *Lancet Respir Med.* 2018;6(5):316-317. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30139-5. [Indexed for MEDLINE]
- 60 GOLD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD-2018 report. Available from: <http://goldcopd.org/wp-content/uploads/>