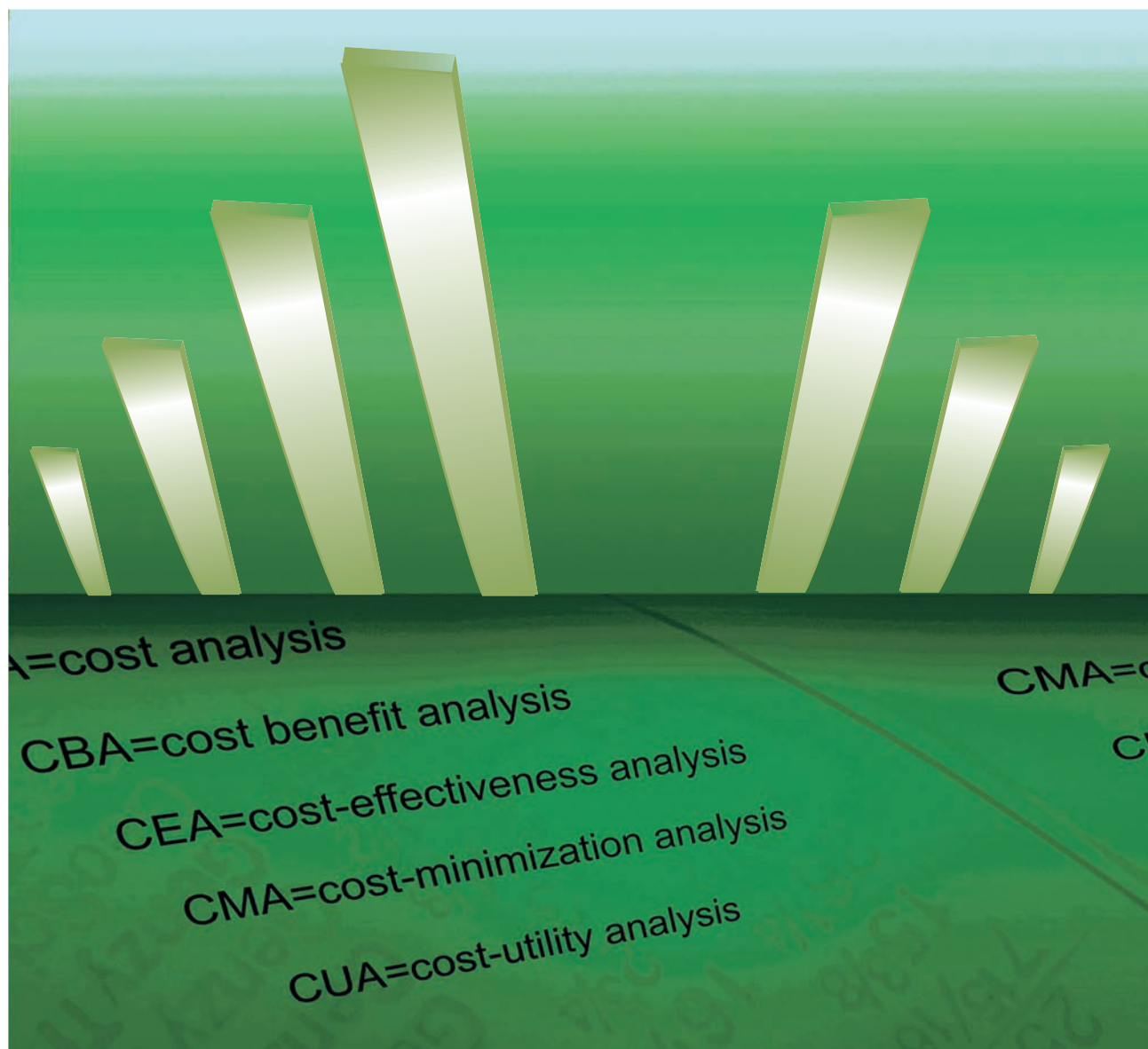


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2017 Vol. 10 No2

www.pharmacoeconomics.ru

- Клинико-экономическая оценка эффективности и безопасности существующей практики проведения периоперационной антибиотикопрофилактики на основе фармакоэпидемиологического исследования в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга
- Применение метода многокритериального анализа принятия решений (MCDA) для разработки инструмента оценки уровня терапевтической ценности (инновационности) оригинальных лекарственных препаратов

№2

Том 10

2017

Минимизация стоимости применения комбинированных лекарственных препаратов вилантерол + умеклидиния бромид и олодатерол + тиотропия бромид для базовой поддерживающей терапии хронической обструктивной болезни легких тяжелого и крайне тяжелого течения

Косолапов Е. Г.¹, Коченков Ф. С.¹, Погудина Н. Л.¹, Блинов Д. В.²,
Бондаренко Н. Л.^{3,4}, Караулов А. В.³

¹ ООО «Независимая исследовательская компания «Разумный выбор», Москва

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва

⁴ ФГБУЗ «Клиническая больница № 85» Федерального медико-биологического агентства России, Москва

Резюме

В практику вошли современные комбинированные лекарственные препараты (ЛП) для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на основе длительно действующих бета агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинэргиков (ДДАХ): вилантерол + умеклидиния бромид и олодатерол + тиотропия бромид. Их применение приводит к улучшению исходов ХОБЛ, но также оказывает влияние на бюджет. Минимизация стоимости высокоэффективных ЛП является перспективным направлением совершенствования лекарственного обеспечения. Цель – определить ключевые различия комбинированных ЛП вилантерол + умеклидиния бромид и олодатерол + тиотропия бромид, а также направления и ожидаемые объемы минимизации затрат бюджета здравоохранения. Материалы и методы. Научный информационный поиск и анализ результатов клинических исследований, сведений из инструкций по медицинскому применению, анализ стоимости на основе информации о ценах ЛП на разных уровнях лекарственного обеспечения. Определяли размер экономии бюджета системы здравоохранения при выборе наименее затратного ЛП, а также при включении ЛП вилантерол + умеклидиния бромид в перечень ЖНВЛП. Результаты. По данным сетевого мета-анализа при сравнении с монокомпонентными ЛП применение вилантерола + умеклидиния бромид имело тенденцию к более благоприятному профилю сердечно-сосудистых событий, а также к более выраженному влиянию на объем форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ1); для комбинации олодатерол + тиотропия бромид такой тенденции выявлено не было. Стоимость годового курса терапии ЛП умеклидиния бромид + вилантерол и ЛП олодатерол + тиотропия бромид составила 27541 и 36120 руб. соответственно (разница в 24%). Сумма прямых медицинских затрат составила 32753 и 41333 руб. в среднем на одного пациента в год при использовании умеклидиния бромид + вилантерол или олодатерол + тиотропия бромид соответственно. При включении комбинации вилантерол + умеклидиния бромид в перечень ЖНВЛП и последующей регистрации предельной отпускной цены производителя импортного лекарственного препарата на уровне референтных стран экономия может составить 3-5%. Заключение. В группе пациентов ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения, а также когда монотерапия ХОБЛ у пациентов без выраженных симптомов (ОФВ1 $\geq 50\%$; САТ <10 баллов; mMRC <2) и/или с легким и среднетяжелым течением (ОФВ1 $\geq 50\%$) не является достаточно эффективной, использование ЛП вилантерол + умеклидиния бромид вместо ЛП олодатерол + тиотропия бромид является более перспективным направлением минимизации затрат бюджета здравоохранения.

Ключевые слова

Хроническая обструктивная болезнь легких, ХОБЛ, длительно действующие бета-агонисты, ДДБА, длительно действующие антихолинэргики, ДДАХ, вилантерол, умеклидиния бромид, олодатерол, тиотропия бромид, фиксированная комбинация, анализ минимизации затрат, анализ «затраты-эффективность», анализ влияния на бюджет.

Статья поступила: 20.03.2017 г.; в доработанном виде: 24.04.2017 г.; принята к печати: 16.06.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Косолапов Е. Г., Коченков Ф. С., Погудина Н. Л., Блинов Д. В., Бондаренко Н. Л., Караулов А. В. Минимизация стоимости применения комбинированных лекарственных препаратов вилантерол + умеклидиния бромид и олодатерол + тиотропия бромид для базовой поддерживающей терапии хронической обструктивной болезни легких тяжелого и крайне тяжелого течения. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2017; 10 (2): 22-30. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.022-030.

COST-MINIMIZATION OF VILANTEROL / UMECLIDIUM VERSUS OLODATEROL / TIOTROPIUM IN THE BASIC THERAPY OF SEVERE AND VERY SEVERE COPD

Kosolapov E. G.¹, Kochenkov F. S.¹, Pogudina N. L.¹, Blinov D. V.², Bondarenko N. L.^{3,4}, Karaulov A. V.³

¹ LLC «Independent Research Company «Smart Choice», Moscow

² Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Health Ministry of Russian Federation, Moscow

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Moscow

⁴ Clinical Hospital № 85, Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow

Summary

The recently introduced novel drug combinations for the treatment of COPD are based on long-acting beta-agonists (vilanterol / umeclidinium bromide) and long-acting anticholinergics (olodaterol / tiotropium bromide). In addition to their beneficial clinical effects, these medications have an impact on COPD treatment costs. Minimizing the costs of highly effective medications is necessary to improve the public medical care and drug supply. **Objective:** to identify the key differences between vilanterol / umeclidinium bromide and olodaterol / tiotropium bromide, and evaluate the ways of minimizing health budget expenditures. **Materials and methods.** We used the available information from research, clinical trials, and instructions for medical use to conduct a cost analysis that was based on the prices for these medications at different levels of drug supply. As a result, the impact on the healthcare budget was determined under conditions of choosing the least expansive medication and adding vilanterol / umeclidinium bromide in the list of VED. **Results.** According to the network meta-analysis, when compared with mono-component drugs, vilanterol / umeclidinium bromide showed a more favorable effect on cardiovascular events, as well as a more pronounced effect on the volume of forced exhalation in the first second (FEV1). For the olodaterol / tiotropium bromide combination, no such trend was seen. The costs of 12-month therapy with vilanterol / umeclidinium bromide and with olodaterol / tiotropium bromide were 27,541 and 36,120 rubles, respectively (a difference of 24%). The average direct medical costs were 32,753 and 41,333 rubles per patient per year, respectively. If the vilanterol / umeclidinium bromide combination is added to the VED list and the manufacturer's maximum selling price is registered at the level of the reference countries, the savings can reach 3-5%. **Conclusion.** In patients with severe and extremely severe COPD, and also when COPD monotherapy in patients without severe symptoms (FEV1 \geq 50%, CAT <10 scores, mMRC <2) or with mild to moderate symptoms (FEV1 \geq 50%) is not effective, the use of vilanterol / umeclidinium bromide in place of olodaterol / tiotropium bromide is more promising in terms of minimizing health budget spending.

Key words

Chronic obstructive pulmonary disease, COPD, long-acting beta-agonists, LABA, long-acting anticholinergics, LAAC, vilanterol, umeclidinium bromide, olodaterol, tiotropium bromide, fixed combination, cost minimization analysis, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis.

Received: 20.03.2017; in the revised form: 24.04.2017; accepted: 16.06.2017.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Kosolapov E. G., Kochenkov F. S., Pogudina N. L., Blinov D. V., Bondarenko N. L., Karaulov A. V. Cost-minimization of vilanterol / umeclidinium versus olodaterol / tiotropium in the basic therapy of severe and very severe COPD. *PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya]. 2017; 10 (2): 22-30 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.022-030.

Corresponding author

Address: Otkrytoe shosse, 23/6, Moscow, Russia, 117997.

E-mail address: kj78soulpower@yandex.ru (Kosolapov E. G.).

Введение

Диагностика и лечение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на современном этапе развития медицины претерпевает значительные изменения.

Действующими федеральными клиническими рекомендациями по ведению пациентов с ХОБЛ в настоящее время являются созданные Российским респираторным обществом «Федеральные

клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких» в 2014 г. [1]. В конце 2016 г. был представлен Проект обновленных национальных клинических рекомендаций [2]. Согласно данным рекомендациям, для лечения ХОБЛ показано применение лекарственных препаратов как с бронходилатирующим (длительно действующие бета-агонисты – ДДБА и длительно действующие антихолинергетики – ДДАХ),

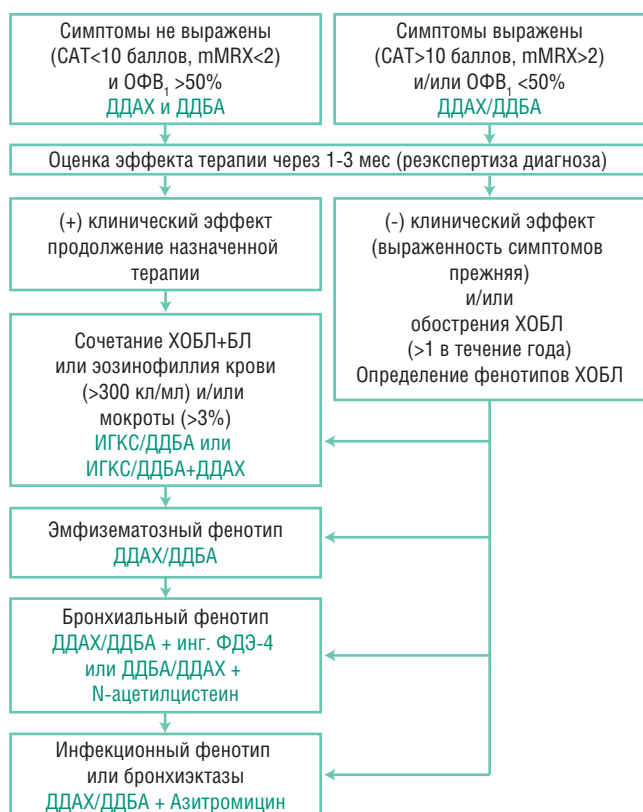


Рисунок 1. Поэтапная медикаментозная терапия ХОБЛ [3].

Примечание. ДДАХ – длительно действующие антихолинергетики; ДДБА – длительно действующие бета-агонисты; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; инг. ФДЭ-4 – ингибиторы фосфодиэстеразы 4-го типа; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Figure 1. Stage-by-stage drug therapy of COPD [3].

Note. ДДАХ – long-acting anticholinergics; ДДБА – long-acting beta-agonists; ИГКС – inhaled glucocorticosteroids; инг. ФДЭ-4 – inhibitors of phosphodiesterase type 4; ХОБЛ – chronic obstructive pulmonary disease.

так и с противовоспалительным (ингаляционные глюкокортикостероиды – ИГКС, ингибиторы фосфодиэстеразы-4) и антибактериальным действием. Рекомендованные экспертами подходы к поэтапной медикаментозной терапии ХОБЛ представлены на рисунке 1 [3].

Пересмотр Международных рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ Глобальной Инициативы по ХОБЛ (GOLD) в 2017 г. в большей степени, чем ранее, сфокусирован на персонализированном подходе, который отражает продолжающийся прогресс в терапии, ориентированной на пациента [4].

В частности, обновленные рекомендации подчеркивают необходимость оценки техники ингаляции и индивидуального подбора типа ингалятора для каждого конкретного пациента. Это продиктовано опубликованными в 2016 г. сведениями о том, что лишь 6% пациентов имеют оптимальные навыки владения ингалятором и высокий уровень приверженности [5,6]. Алгоритмы терапии, которые были детализированы и уточнены в современном руководстве, теперь включают возможность увеличения (эскалации) и сокращения объема терапии (деэскалации) на основе индивидуализированных данных о симптомах и риске обострений. Возможность деэскалации, в частности, в отношении отмены ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС) основана на результатах исследования, в котором было показано отсутствие влияния отмены ИГКС на частоту обострений, одышку и состояние здоровья, несмотря на сокращение показателя «объем форсированного выдоха в первую секунду» (ОФВ1) [7]. При этом обновления коснулись возможности на-

значения комбинированной терапии ДДБА+ДДАХ на первом этапе стартовой терапии у пациентов с более выраженными симптомами ХОБЛ, что подтверждается данными о превосходстве комбинации над монотерапией ДДАХ или ДДБА у пациентов с выраженными симптомами и невысоким уровнем риска обострений ХОБЛ [8]. На передний план выдвинута роль комбинаций ДДАХ+ДДБА, а роль ИГКС, напротив, уменьшена, в т.ч. по причине достоверно подтвержденного риска развития пневмонии [9-12].

По мнению ведущих российских экспертов, монотерапия ДДАХ может быть использована для лечения ХОБЛ без выраженных симптомов (ОФВ1 \geq 50%; CAT <10 баллов; mMRC <2), а также для лечения ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения (ОФВ1 \geq 50%) с редкими обострениями и выраженными симптомами в качестве первой схемы, в то время как комбинация ДДБА + ДДАХ – для лечения ХОБЛ с выраженными симптомами (ОФВ1 <50%; CAT \geq 10 баллов; mMRC \geq 2), а также для лечения ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения с частыми обострениями. При неэффективности монотерапии для лечения ХОБЛ без выраженных симптомов (ОФВ1 \geq 50%; CAT <10 баллов; mMRC <2), а также для лечения ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения (ОФВ1 \geq 50%) рекомендован перевод пациента на прием комбинации бронхолитиков. Кроме этого, комбинация ДДБА+ДДАХ рекомендована пациентам с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ, когда монотерапия ДДАХ не эффективна [1,3,13].

Таким образом, несмотря на то, что комбинации ДДБА+ДДАХ в настоящее время не включены в перечни ЖНВЛП и ОНЛС, они известны и рекомендованы российскими и зарубежными экспертами-пульмонологами, а в ряде клинических ситуаций – не имеют терапевтической альтернативы.

Для принятия взвешенного научно-обоснованного решения о выборе комбинации ДДАХ+ДДБА необходимо детальное изучение особенностей, а также сравнение и минимизация стоимости ЛП, которая будет способствовать оптимизации бюджета здравоохранения и сделает современные инновационные комбинированные препараты более доступными для пациентов с ХОБЛ.

Цель исследования: определить ключевые различия комбинированных ЛП вилантерол + умеклидиния бромид + олодатерол + тиотропия бромид, а также направления и ожидаемые объемы минимизации затрат бюджета здравоохранения.

Материалы и методы

Выполнен анализ инструкций по медицинскому применению препаратов сравнения. Также оценили сведения, полученные в ходе информационного поиска в базах данных MedLine/PubMed и ClinicalTrials.com. Рассматривали как собственно комбинированные ЛП и их составные компоненты в отдельности (ДДБА вилантерол и олодатерол, ДДАХ умеклидиния бромид и тиотропия бромид), так и инновационные формы доставки, которые значительно превосходят ранее доступные формы доставки по эффективности и удобству ингаляции, что подтверждается результатами специальных клинических исследований [14]. Особое внимание при сравнительной оценке исследуемых комбинаций уделяли фармакокинетическим исследованиям, исследованиям *in vitro*.

Также в рамках анализа минимизации затрат выполнялся анализ стоимости сравниваемых ЛП на основе информации о ценах ЛП на разных уровнях лекарственного обеспечения, включая ожидаемые предельные отпускные цены производителей, цены госзакупок, оптовые и розничные цены на фармацевтическом рынке РФ. Определяли размер экономии бюджета системы здравоохранения при выборе наименее затратного ЛП, а также при включении ЛП вилантерол + умеклидиния бромид в перечень ЖНВЛП.

| Аноро® Эллипта® | Спиолто® Респимат® |
|--|--|
| <p>При первом использовании ингалятора Эллипта нет необходимости в проверке правильности его работы или специальной подготовке ингалятора к эксплуатации. Просто последовательно соблюдайте рекомендации по применению, указанные ниже.</p> <p>Ингалятор Эллипта упакован в контейнер, содержащий влагопоглощающий пакетик с силикагелем, который не предназначен для еды или ингаляций. Данный пакетик следует утилизировать.</p> <p>Когда Вы достаёте ингалятор из контейнера, его крышка находится в закрытом положении. Не открывайте ее до тех пор, пока Вы не будете готовы к приему препарата.</p> <p>Ниже приведены подробные инструкции использования ингалятора Эллипта:</p> <p>I. Прочитайте следующую информацию перед использованием</p> <p>При открытии и закрытии крышки ингалятора Эллипта без приема лекарственного препарата происходит потеря одной дозы. Эта доза остается закрытой внутри ингалятора, но она будет недоступна для приема. Невозможно случайно получить большую дозу или двойную дозу за одну ингаляцию.</p> <p>II. Подготовка дозы</p> <p>Не открывайте крышку, пока Вы не будете готовы к приему препарата.</p> <p>Не встряхивайте ингалятор.</p> <p>Опустите крышку вниз до щелчка.</p> <p>Доза препарата готова к ингаляции, и в подтверждение этого счетчик доз уменьшает число доз на единицу.</p> <p>Если счетчик доз не уменьшил число доз после того, как Вы услышали щелчок, то ингалятор не готов к подаче дозы лекарственного препарата. В этом случае следует обратиться по телефону или адресу, указанному в подразделе «За дополнительной информацией обращаться».</p> <p>Никогда не встряхивайте ингалятор.</p> <p>III. Ингаляция лекарственного препарата</p> <p>Удерживая ингалятор на некотором расстоянии от рта, сделайте выдох максимальной глубины. Не выдыхайте в ингалятор.</p> <p>Поместите мундштук между губами и плотно обхватите его губами. Не закрывайте пальцами вентиляционное отверстие.</p> <p>Сделайте один долгий, равномерный, глубокий вдох через рот. Задержите дыхание насколько возможно (по крайней мере, на 3-4 секунды).</p> <p>Уберите ингалятор изо рта.</p> <p>Медленно и спокойно выдохните.</p> <p>Даже при правильном использовании ингалятора Вы можете не почувствовать вкус или не ощутить поступление лекарственного препарата.</p> <p>IV. Закрытие ингалятора</p> <p>Если Вы хотите протереть мундштук перед закрытием крышки, используйте сухую бумажную салфетку.</p> <p>Поднимите крышку до упора, добившись полного закрытия мундштука.</p> | <p>Ингалятор Спиолто® Респимат® необходимо использовать только один раз в день. Каждый раз при применении его делайте две ингаляции.</p> <p>Как ухаживать за ингалятором Спиолто® Респимат®</p> <p>Очищайте мундштук, включая его металлическую часть, влажной тряпочкой или тканью, по меньшей мере, один раз в неделю. Любое незначительное изменение цвета мундштука не влияет на работу Вашего ингалятора Спиолто® Респимат®.</p> <p>Как определить, когда нужен новый ингалятор Спиолто® Респимат®</p> <p>Ваш ингалятор Спиолто® Респимат® содержит 60 ингаляционных доз (то есть 30 терапевтических доз) при условии применения в соответствии с указаниями (две ингаляционные дозы один раз в день). Индикатор доз показывает, сколько примерно доз еще осталось:</p> <ul style="list-style-type: none"> – когда индикатор доз достигнет красной области шкалы, это значит, что лекарства осталось примерно на 7 дней (14 ингаляционных доз); – когда индикатор доз ингалятора достигнет конца красной шкалы, это значит, что ингалятор Спиолто® Респимат® пуст и он автоматически заблокируется (поворот прозрачной гильзы будет невозможен). – через три месяца после первого использования Спиолто® Респимат® следует выбросить, даже если он полностью не использован. <p>Подготовка к первому использованию</p> <p>1. Снимите прозрачную гильзу</p> <ul style="list-style-type: none"> – держите колпачок закрытым; – нажмите стопорную кнопку и сильно потяните при этом другой рукой за прозрачную гильзу. <p>2. Вставьте картридж</p> <ul style="list-style-type: none"> – вставьте картридж узким концом в ингалятор; – поставьте ингалятор дном картриджа на твердую поверхность и сильно нажмите на него, пока картридж не встанет на место со щелчком. <p>3. Установите на место прозрачную гильзу</p> <ul style="list-style-type: none"> – установите прозрачную гильзу на место до щелчка. <p>4. Поверните гильзу</p> <ul style="list-style-type: none"> – держите колпачок закрытым; – поверните прозрачную гильзу в направлении, указанном стрелками на этикетке, пока не раздастся щелчок (пол-оборота). <p>5. Откройте колпачок</p> <ul style="list-style-type: none"> – откройте колпачок до упора. <p>6. Нажмите на кнопку</p> <ul style="list-style-type: none"> – направьте ингалятор вниз; – нажмите кнопку подачи дозы; – закройте колпачок. <p>Повторите шаги 4-6 до появления облачка аэрозоля. Затем повторите шаги 4-6 еще три раза.</p> <p>Ежедневное применение</p> <ul style="list-style-type: none"> – держите колпачок закрытым. <p>Поверните прозрачную гильзу в направлении, указанном стрелками на этикетке, до щелчка (пол-оборота).</p> <p>Откройте колпачок</p> <ul style="list-style-type: none"> – откройте колпачок до упора. <p>Нажмите на кнопку</p> <ul style="list-style-type: none"> – сделайте медленный полный выдох; – обхватите мундштук губами, не перекрывая воздухозаборники; – делая медленный, глубокий вдох через рот, нажмите кнопку подачи дозы и продолжайте делать вдох; – задержите дыхание примерно на 10 секунд; – для получения второй ингаляционной дозы повторите операции: поверните, откройте, нажмите. |

Таблица 1. Сравнение инструкций по медицинскому применению ингаляторов [15, 16].

Table 1. Comparison of instructions for the medical use of inhalers [15, 16].

Результаты и обсуждение

Отличительные особенности препаратов вилантерол + умеклидиния бромид и олодатерол + тиотропия бромид

Непосредственного сравнения форм доставки Эллипта и Респимат в рамках клинических исследований идентифицировано не было. Однако при рассмотрении инструкций по применению препаратов Аноро® Эллипта® [15] и Спиолто® Респимат® [16]

заметны следующие особенности (табл. 1): при использовании ингалятора Эллипта отсутствует необходимость синхронизации вдоха с нажатием кнопки подачи дозы, отсутствуют такие детали механизма ингалятора как гильза, колпачок, кнопка подачи дозы, а также не требуется специальных действий по уходу за ингалятором или по подготовке ингалятора к первому использованию, что может быть причиной возникновения оши-

| Лекарственная форма | Олодатерол + тиотропия бромид (раствор для ингаляций дозированных) | | Вилантерол + умеклидиния бромид (порошок для ингаляций дозированных) | |
|---|---|--|---|-----------------------------------|
| Торговое наименование | Спиолто® Респимат® | | Аноро® Эллипта® | |
| Молекулы | Олодатерол | Тиотропия бромид | Вилантерол | Умеклидиния бромид |
| Время достижения максимальной концентрации в плазме крови после ингаляции | 10-20 мин. | 5-7 мин. | 5-15 мин. | 5-15 мин |
| Абсолютная биодоступность после ингаляции | 30% | 33% | 27% | 13% |
| Период полувыведения после ингаляции | 45 ч. | 27-45 ч. | 11 ч. | 19 ч. |
| Путь выведения | Почки в виде метаболитов | Почки, кишечник, преимущественно в неизменном виде | Почки, кишечник, в виде метаболитов | Печень, почки, в виде метаболитов |

Таблица 2. Сравнительная характеристика некоторых фармакокинетических характеристик лекарственных препаратов на основании зарегистрированных инструкций по медицинскому применению.

Table 2. Comparative pharmacokinetic characteristics of the drugs of interest (from the registered instructions for medical use).

| ЛП | β_1 рЭК50 | β_2 рЭК50 | β_3 рЭК50 | Соотношение β_1/β_2 | Соотношение β_3/β_2 | Ссылка |
|------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------|
| Олодатерол | 7,55±0,08 | 9,93±0,07 | 6,57±0,08 | 240 | 1698 | [17] |
| Вилантерол | 6,98±0,03 | 10,37±0,05 | 7,36±0,03 | 2400 | 1000 | [18] |

Таблица 3. Селективность длительно действующих бета-агонистов олодатерол и вилантерол к различным β -адренорецепторам (по данным разных исследований *in vitro*); рЭК50 – отрицательный логарифм медианы эффективной концентрации лекарственных препаратов (ЛП).

Table 3. Selectivity of long-acting beta-agonists, olodaterol and vilanterol, towards various β -adrenergic receptors (according to *in vitro* studies); рЭК50 – the negative logarithm of the median effective drug concentration.

| Критерий | Олодатерол + тиотропия бромид против монокомпонентов | Вилантерол + умеклидиния бромид против монокомпонентов | Пояснения |
|--|---|---|---|
| Изменение пикового ОФВ1, мл | 64,90 (от 47,12 до 82,67) | 95,04 (от 74,23 до 116,54) | Отсчет в большую сторону от нуля |
| Изменение оценки SGRQ | -1,35 (от -1,84 до -0,86) | -1,45 (от -2,6 до -0,50) | Отсчет в меньшую сторону от нуля |
| Нежелательные сердечно-сосудистые события (отношение рисков) | 1,12 (от 0,58 до 1,42) | 0,59 (от 0,35 до 1,02) | При значении более 1,00 превосходство монокомпонентов |

Таблица 4. Результаты сетевого мета-анализа Calzetta et al. (2016).

Примечание. В скобках указано стандартное отклонение при 95% доверительном интервале [20].

Table 4. Results of network meta-analysis, Calzetta et al. (2016).

Note. The standard deviation is indicated in parentheses at 95% confidence interval [20].

бок при применении ингалятора и снижения приверженности к лечению.

Механизм действия препаратов принципиально не различается. Ингаляционные β -агонисты расслабляют гладкую мускулатуру посредством стимулирования аденилатциклазы, повышения уровня цАМФ, активации цАМФ-зависимой протеинкиназы А с последующим разобщением цепей миозина и актина и уменьшением концентрации цитоплазматического Ca^{2+} в гладкомышечных клетках; а ингаляционные антихолинолитики блокируют мускариновые рецепторы, устраняя эффекты парасимпатикотонии на постсинаптические мембраны бронхов.

При сравнении некоторых фармакокинетических характеристик (табл. 2) были отмечены следующие различия между препаратами, которые определяют системную экспозицию ЛП: несколько меньшая биодоступность и более быстрое выведение из организма компонентов препарата Аноро® Эллипта® [17].

В исследованиях *in vitro* было показано высокое сродство ДДБА олодатерол и вилантерол к β_2 -адренорецепторам, а также высокая селективность (табл. 3), что может являться причиной отсутствия таких побочных эффектов как усиление силы и частоты сердечных сокращений и увеличение секреции ренина почками за счет активации β_1 -адренорецепторов, а также

липолиза в жировых клетках, который обусловлен влиянием на β_3 -адренорецепторы [18].

В целом отмеченные фармакокинетические особенности выгодно отличают препарат вилантерол + умеклидиния бромид. Однако для того, чтобы оценить влияние ЛП на клинически значимые последствия их применения, необходимо детально рассмотреть имеющиеся сведения об эффективности и безопасности.

Прямые сравнительные клинические исследования комбинаций вилантерол + умеклидиния бромид и олодатерол + тиотропия бромид не были идентифицированы в результате целенаправленного научного поиска. Результаты многочисленных не прямых сравнений и сетевых мета-анализов свидетельствуют о сопоставимой эффективности и безопасности данных препаратов по таким критериям эффективности как функция легких (ОФВ1), частота обострений ХОБЛ и качество жизни пациентов [19,20]. При этом оба препарата значительно превосходили по эффективности препараты, применяемые в моно-режиме (тиотропия бромид, олодатерол вилантерол, умеклидиния бромид), а также комбинации ДДБА с ИГКС (сальметерол + флутиказона пропионат) [21-23].

При более детальном рассмотрении тенденций, отраженных в сетевом мета-анализе ДДБА+ДДАХ Calzetta et al. (2016), выявлено, что несмотря на отсутствие статистической достоверности,

| Критерий эффективности (изменения от исходного уровня) | Умеклидиния бромид | Тиотропия бромид | Разница |
|--|--------------------|------------------|------------------------------|
| ОФВ1, мл. | 147 (10) | 94 (10) | 53 (25, 81); P=0,001 |
| ФЖЕЛ, мл. | 192 (17) | 112 (17) | 80 (34, 127); P=0,001 |
| Балл по SGRQ | -6,03 (0,57) | -5,57 (0,57) | -0,46 (-2,04, 1,13); P=0,571 |
| Балл CAT-теста | -1,83 (0,25) | 1,62 (0,25) | -0,21 (-0,91, 0,48); P=0,547 |
| Количество ингаляций скоропомощных препаратов в сутки | -0,9 (0,1) | -0,8 (0,1) | 0,0 (-0,2; 0,1); P=0,557 |

Таблица 5. Результаты клинического исследования Feldman et al. (2016) [25].

Примечание. В скобках указано стандартное отклонение при 95% ДИ.

Table 5. Results of the clinical study by Feldman et al. (2016) [25].

Note. The standard deviation at 95% CI is indicated in parentheses.

| Лекарственный препарат | Предельная отпускная цена производителя | Цены аукционов | Цены, которые использовали для анализа | Аптечные цены | | Оптовые цены | |
|--|---|----------------|--|---------------|----------|--------------|-----|
| | | | | минимум | максимум | | |
| Умеклидиния бромид + вилантерол (Аноро® Эллипта®) | 1898 | 1989 | 2295 | 2000 | 2500 | 2358 | |
| Олодатерол + тиотропия бромид (Спиолто® Респимат®) | Нет данных | 3010 | 3010 | 2400 | 4400 | 3016 | |
| Разница | руб. | Нет данных | 1021 | 715 | 400 | 1900 | 658 |
| | % | Нет данных | 34% | 24% | 17% | 43% | 22% |

Таблица 6. Исходные данные о ценах препаратов, полученные из разных источников.

Примечания:

– для комбинированного препарата вилантерол + умеклидиния бромид – ожидаемые цены при включении в ЖНВЛП;

– для АВБ использовали цену реестра с прибавлением НДС 10% и оптовой надбавки 12%;

– упаковки каждого из сравниваемых препаратов содержат по 30 доз препарата, применяемого один раз в сутки, то есть цена упаковки полностью отражает стоимость терапии в течение 30 сут.;

– за цены аукционов приняты начальные цены объявленных аукционов в среднем по России за 2016 г.

Table 6. The entry data on the drug prices as obtained from different sources.

Notes:

– the expected prices for the combined drug vilanterol / umeclidinum bromide when included in the VED list;

– the registered price for АВБ with the addition of VAT 10% and wholesale premium 12%;

– Packages of each of the compared preparations contain 30 daily doses, that is, the price of the package fully reflects the cost of 30-day therapy;

– the indicated auction prices reflect the average initial prices at the announced auctions in Russia in 2016.

вилантерол + умеклидиния бромид более благоприятно по сравнению с монокомпонентами влияет на изменение ОФВ1 и предотвращает нежелательные сердечно-сосудистые события (табл. 4) [20].

Для того чтобы более полно представить вероятно-ожидаемые клинические исходы, отдельно рассматривали результаты рандомизированных клинических исследований и сетевых мета-анализов ДДБА олодатерол и вилантерол, а также ДДАХ тиотропия бромид и умеклидиния бромид.

Сетевой мета-анализ разных ДДБА Donohue et al. (2017) выявил отсутствие достоверных различий между олодатеролом и вилантеролом по всем оцениваемым критериям, однако в группе вилантерола было отмечено более выраженное благоприятное влияние на изменение ОФВ1 [24].

ДДАХ умеклидиния бромид и тиотропия бромид были изучены в рамках прямого сравнительного рандомизированного слепого клинического исследования, продолжительностью 12 нед., в которое было включено 1 017 пациентов с ХОБЛ со степенями тяжести по GOLD 2 и 3, группами пациентов по GOLD В (низкий риск, много симптомов) и D (высокий риск, много симптомов), ОФВ1 30-70% [25]. В результате проведенного клинического исследования выявлен ряд клинически-значимых преимуществ умеклидиния бромид по сравнению с тиотропия бромидом: статистически достоверное улучшение функции легких (ОФВ1 и ФЖЕЛ). Показатели улучшения самочувствия пациентов и уменьшения симптоматики, а также применение скоропомощных препаратов в сравниваемых группах пациентов значительно не различались, однако прослеживалась тенденция к более благоприятным клини-

ческим исходам в группе умеклидиния бромид. В группе умеклидиния бромид был отмечен более благоприятный профиль показателей сердечно-сосудистой системы: снижение артериального давления и сердечного ритма. Количество нежелательных явлений в сравниваемых группах статистически достоверно не различалось (32% пациентов в группе умеклидиния бромид и 30% пациентов в группе тиотропия испытывали неблагоприятные побочные эффекты). При этом в группе тиотропия встречались чаще цереброваскулярные события и сердечная недостаточность, а в группе умеклидиния бромид – аритмия и инфекции нижних дыхательных органов, кроме пневмонии (табл. 5).

В другом исследовании, длившемся 24 нед., умеклидиния показал большее влияние на ОФВ1 по сравнению с тиотропия бромидом. В конце исследования в группе умеклидиния бромид отмечался прирост ОФВ1 от исходного уровня на 186 мл, а в группе тиотропия бромид – на 149 мл. Также в пользу умеклидиния были показатели пикового подъема ОФВ1 (282 мл против 256 мл) и средневзвешенного ОФВ1 в первые 6 часов (206 мл против 180 мл) [26].

Представленные данные клинических исследований и метаанализов подчеркивают преимущества препарата вилантерол + умеклидиния бромид, однако отсутствие доказательств статистически достоверных различий, полученных в рандомизированных клинических исследованиях, а также наличие подтверждения сопоставимости эффективности в проведенных метаанализах свидетельствуют о том, что при проведении клинико-экономического анализа достаточно определить стоимость использования ЛП, то есть ограничиться анализом «минимизации затрат».

| Категория затрат | Умеклидиния бромид + вилантерол | Олодатерол + тиотропия бромид | Разница, % |
|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|------------|
| Сравниваемые базисные препараты | 27541 | 36120 | 24% |
| Другие препараты | 3950 | 3950 | 0% |
| Лечение побочных эффектов | 566 | 566 | 0% |
| Лечение обострений ХОБЛ | 696 | 696 | 0% |
| Сумма | 32753 | 41333 | 21% |

Таблица 7. Результаты расчета суммы прямых медицинских затрат в группах «вилантерол + умеклидиния бромид» и «олодатерол + тиотропия бромид» на одного пациента в год, руб.

Table 7. Direct medical costs of using vilanterol / umeclidinium bromide or olodaterol / tiotropium bromide per patient per year, rubles.

Анализ минимизации затрат

Для сравнения комбинированных препаратов был выполнен анализ минимизации затрат на основании допущения равной эффективности и безопасности.

Информация о стоимости препаратов приведена в таблице 6. Учитывали средневзвешенные цены в госзакупках на официальных порталах размещения государственного заказа; средние оптовые цены по данным интернет-сервиса Фарм-индекс, а также диапазон розничных цен в аптеках г. Москвы по данным информационный интернет-порталов aptekamos.ru, medlux.ru.

Как видно из представленных в таблице данных, стоимость комбинации олодатерол + тиотропия бромид была выше, чем комбинированного препарата вилантерол + умеклидиния бромид, независимо от использованного источника информации о ценах.

При сравнении оптовой цены препарата вилантерол + умеклидиния бромид и ожидаемой цены при включении в ЖНВЛП и последующей регистрации предельной отпускной цены производителя импортного ЛП на уровне референтных стран выявлено, что экономия может составить 3-5% (табл. 7).

Стоимость годового курса терапии препаратами вилантерол + умеклидиния бромид и олодатерол + тиотропия бромид составила 27541 и 36120 руб., соответственно. Таким образом, стоимость годового курса применения препарата умеклидиния бромид + вилантерол на 24% ниже стоимости лечения препаратом сравнения. С учетом других прямых медицинских затрат получены следующие результаты: применение фиксированных комбинаций для лечения ХОБЛ приводит к ежегодным затратам бюджета в размере 32 753 руб. и 41 333 руб. на одного пациента в среднем для групп «вилантерол + умеклидиния бромид» и «олодатерол + тиотропия бромид», соответственно. Экономия затрат бюджета при замене препарата олодатерол + тиотропия бромид на вилантерол + умеклидиния бромид составляет 8 579 руб. (21%). То есть при использовании комбинации вилантерол + умеклидиния бромид вместо комбинации олодатерол + тиотропия бромид у 4-5 пациентов высвобождаются средства для обеспечения еще одного пациента при одинаковом уровне финансирования.

При замене текущей практики медикаментозного лечения целевой популяции пациентов с ХОБЛ, которым должна быть назначена комбинация ДДБА+ДДАХ (примерно 2 000 пациентов), с комбинированного препарата олодатерол + тиотропия бромид на вилантерол + умеклидиния бромид экономия бюджета может составить 17 158 961 руб.

Заключение

В группе пациентов ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения, а также в ситуациях, когда монотерапия ХОБЛ у пациентов без выраженных симптомов (ОФВ1 \geq 50%; САТ <10 баллов; mMRC <2) и/или с легким и среднетяжелым течением (ОФВ1 \geq 50%) не является достаточно эффективной, использование вилантерола + умеклидиния бромида вместо олодатерола + тиотропия бромида является наиболее перспективным направлением минимизации затрат бюджета здравоохранения.

Литература:

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. М. 2014; 41 с.
2. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. М. 2016; 69 с.
3. Лещенко И. В., Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: индикаторы качества, алгоритм диагностики и терапии. ПМЖ. 2016; 16: 1039-1046.
4. Vogelmeier C. F., Criner G. J., Martinez F. J., Anzueto A., Barnes P. J., Bourbeau J. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. Eur Respir J. 2017; 49 (3).
5. Sulaiman I., Cushen B., Greene G., Seheult J., Seow D., Rawat F. et al. Objective Assessment of Adherence to Inhalers by COPD Patients. Am J Respir Crit Care Med. 2016; doi:10.1164/rccm.201604-0733OC.
6. Laube B. L., Janssens H. M., de Jongh F. H. C., Devadason S. G., Dhand R., Diot P. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. Eur Respir J. 2011; 37 (6): 1308-31.
7. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R., Kirsten A., Watz H., Tetzlaff K. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. N Engl J Med. 2014; 371 (14): 1285-94.
8. Singh D., Maleki-Yazdi M. R., Tombs L., Iqbal A., Fahy W. A., Naya I. Prevention of clinically important deteriorations in COPD with umeclidinium/vilanterol. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016; 11: 1413-24.
9. Yang I. A., Clarke M. S., Sim E. H., Fong K. M. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012; (7): CD002991.
10. Crim C., Dransfield M. T., Bourbeau J., Jones P. W., Hanania N. A., Mahler D. A. et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. Ann Am Thorac Soc. 2015; 12 (1): 27-34.
11. Roversi S., Corbetta L. Clini E GOLD 2017 recommendations for COPD patients: toward a more personalized approach. COPD Research and Practice. 2017; 3 (5).
12. Barnes P. J. Gold 2017: a new report. Chest. 2017; 151 (2): 245-246.
13. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. URL: <http://goldcopd.org>. Дата обращения: 17.03.2017.
14. Ninane V., Vandevoorde J., Cataldo D. et al. New developments in inhaler devices within pharmaceutical companies: A systematic review of the impact on clinical outcomes and patient preferences. Respir Med. 2015 Nov; 109 (11): 1430-8.
15. Аноро Эллипта. Инструкция по медицинскому применению. Государственный реестр Лекарственных Средств. URL: www.grls.rosminzdrav.ru. Дата обращения: 15.12.2016.
16. Спиолто Респимат. Инструкция по медицинскому применению. Государственный реестр Лекарственных Средств. URL: www.grls.rosminzdrav.ru. Дата обращения: 15.12.2016.
17. Bouyssou T., Casarosa P., Naline E., Pestel S., Konetzi I., Devillier P. et al. Pharmacological characterization of olodaterol, a novel

inhaled β 2-adrenoceptor agonist exerting a 24-hour-long duration of action in preclinical models. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010; 334: 53-62.

18. Slack R. J., Barrett V. J., Morrison V. S. et al. In vitro pharmacological characterization of vilanterol, a novel long-acting β 2-adrenoceptor agonist with 24-hour duration of action. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013; 344 (1): 218-30.

19. Schlueter M., Gonzalez-Rojas N., Baldwin M. et al. Comparative efficacy of fixed-dose combinations of long-acting muscarinic antagonists and long-acting β 2-agonists: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2016 Apr; 10 (2): 89-104.

20. Calzetta L., Rogliani P., Matera M. G., Cazzola M. A. Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest.* 2016 May; 149 (5): 1181-96.

21. Horita N., Goto A., Shibata Y., Ota E., Nakashima K., Nagai K., Kaneko T. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017; 2. Art. No.: CD012066.

22. Calzetta L., Rogliani P., Ora J. et al. LABA/LAMA combination in COPD: a meta-analysis on the duration of treatment. *Eur Respir Rev.* 2017; 26: 160043.

23. 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 Dec 30; 12: 141-168.

24. Donohue J. F., Betts K. A., Xiaoyan Du. E. et al. Comparative efficacy of long-acting β 2-agonists as monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12: 367-381.

25. Feldman G., Maltais F., Khindri S. et al. A randomized, blinded study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium 62.5 μ g compared with tiotropium 18 μ g in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016 Apr 7; 11: 719-30.

26. Decramer M., Anzueto A., Kerwin E. et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2014; 2 (6): 472-486.

References:

1. Federal Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [*Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh (in Russian)*]. Moscow. 2014; 41 s.

2. Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical recommendations [*Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh. Klinicheskie rekomendatsii (in Russian)*]. Moscow. 2016; 69 s.

3. Leshchenko I. V., Avdeev S. N. *RMZh.* 2016; 16: 1039-1046.

4. Vogelmeier C. F., Criner G. J., Martinez F. J., Anzueto A., Barnes P. J., Bourbeau J. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J.* 2017; 49 (3).

5. Sulaiman I., Cushen B., Greene G., Seheult J., Seow D., Rawat F. et al. Objective Assessment of Adherence to Inhalers by COPD Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; DOI:10.1164/rccm.201604-0733OC.

6. Laube B. L., Janssens H. M., de Jongh F. H. C., Devadason S. G., Dhand R., Diot P. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J.* 2011; 37 (6): 1308-31.

7. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R., Kirsten A., Watz H., Tetzlaff K., et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2014; 371 (14): 1285-94.

8. Singh D., Maleki-Yazdi M. R., Tombs L., Iqbal A., Fahy W. A., Naya I. Prevention of clinically important deteriorations in COPD with umeclidinium/vilanterol. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016; 11: 1413-24.

9. Yang I. A., Clarke M. S., Sim E. H., Fong K. M. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012; (7): CD002991.

10. Crim C., Dransfield M. T., Bourbeau J., Jones P. W., Hanania N. A., Mahler D. A. et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc.* 2015; 12 (1): 27-34.

11. Roversi S., Corbetta L., Clini E. GOLD 2017 recommendations for COPD patients: toward a more personalized approach. *COPD Research and Practice.* 2017; 3 (5).

12. Barnes P. J. GOLD 2017: a new report. *Chest.* 2017; 151 (2): 245-246.

13. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. URL: <http://goldcopd.org>. Accessed: 17.03.2017.

14. Ninane V., Vandevorde J., Cataldo D. et al. New developments in inhaler devices within pharmaceutical companies: A systematic review of the impact on clinical outcomes and patient preferences. *Respir Med.* 2015 Nov; 109 (11): 1430-8.

15. Anoro Ellipta. Instructions for medical use. State Drug Register [*Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu. Gosudarstvennyi reestr Lekarstvennykh Sredstv (in Russian)*]. URL: www.grls.rosminzdrav.ru. Accessed: 15.12.2016.

16. Spiolto Respimat. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu. Gosudarstvennyi reestr Lekarstvennykh Sredstv. [*Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu. Gosudarstvennyi reestr Lekarstvennykh Sredstv (in Russian)*]. URL: www.grls.rosminzdrav.ru. Accessed: 15.12.2016.

17. Bouyssou T., Casarosa P., Naline E., Pestel S., Konetzki I., Devillier P. et al. Pharmacological characterization of olodaterol, a novel inhaled β 2-adrenoceptor agonist exerting a 24-hour-long duration of action in preclinical models. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010; 334: 53-62.

18. Slack R. J., Barrett V. J., Morrison V. S. et al. In vitro pharmacological characterization of vilanterol, a novel long-acting β 2-adrenoceptor agonist with 24-hour duration of action. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013; 344 (1): 218-30.

19. Schlueter M., Gonzalez-Rojas N., Baldwin M. et al. Comparative efficacy of fixed-dose combinations of long-acting muscarinic antagonists and long-acting β 2-agonists: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2016 Apr; 10 (2): 89-104.

20. Calzetta L., Rogliani P., Matera M. G., Cazzola M. A. Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest.* 2016 May; 149 (5): 1181-96.

21. Horita N., Goto A., Shibata Y., Ota E., Nakashima K., Nagai K., Kaneko T. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017; 2. Art. No.: CD012066.

22. Calzetta L., Rogliani P., Ora J. et al. LABA/LAMA combination in COPD: a meta-analysis on the duration of treatment. *Eur Respir Rev.* 2017; 26: 160043.

23. 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 Dec 30; 12: 141-168.

24. Donohue J. F., Betts K. A., Xiaoyan Du. E. et al. Comparative efficacy of long-acting β 2-agonists as monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12: 367-381.

25. Feldman G., Maltais F., Khindri S. et al. A randomized, blinded study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium 62.5 μ g compared with tiotropium 18 μ g in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016 Apr 7; 11: 719-30.

26. Decramer M., Anzueto A., Kerwin E. et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2014; 2 (6): 472-486.

Сведения об авторах:

Косолапов Евгений Геннадьевич – ООО «НИК «Разумный выбор». Адрес: Открытое шоссе, д. 23 корп. 6, Москва, Россия, 107143. E-mail: kj78soulpower@yandex.ru

Коченков Филипп Сергеевич – ООО «НИК «Разумный выбор». Адрес: Открытое шоссе, д. 23 корп. 6, Москва, Россия, 107143. E-mail: Kochenkov_filipp@hotmail.com.

Погудина Наталья Леонидовна – к.э.н., ООО «НИК «Разумный выбор». Адрес: Открытое шоссе, д. 23 корп. 6, Москва, Россия, 107143. E-mail: pogoudina@ya.ru

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: blinov2010@gmail.com.

Бондаренко Наталья Леонидовна – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии, ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет). Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Главный врач ФГБУЗ «Клиническая больница № 85» ФМБА России. Адрес: Каширское шоссе, д. 13Г, Москва, Россия, 115230. Тел.: +7(499)506-69-69. E-mail: info@cmsch165.ru.

Караулов Александр Викторович – акад. РАН, проф., д.м.н., заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет). Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)609-14-00. E-mail: expedition@mma.ru.

About the authors:

Kosolapov Evgeny Gennadievich – Independent Research Company «Smart Choice». Address: Otkrytoe shosse, 23/6, Moscow, Russia, 107143. E-mail: kj78soulpower@yandex.ru.

Kochenkov Filipp Sergeevich – Independent Research Company «Smart Choice». Address: Otkrytoe shosse, 23/6, Moscow, Russia, 107143. E-mail: Kochenkov_filipp@hotmail.com.

Pogudina Natalia Leonidovna – PhD, Independent Research Company «Smart Choice». Address: Otkrytoe shosse, 23/6, Moscow, Russia, 117997. E-mail: pogoudina@ya.ru.

Blinov Dmitry Vladislavovich – PhD, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Address: Ostrovitianova str., 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: blinov2010@gmail.com.

Bondarenko Natal'ya Leonidovna – PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation. Chief Physician of Clinical Hospital № 85, FMBA of Russia. Address: Kashirskoe shosse, d. 13G, Moscow, Russia, 115230. Tel.: +7(499)506-69-69. E-mail: info@cmsch165.ru.

Karaulov Aleksandr Viktorovich – Acad. RAS, Prof., MD, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119048. Tel.: +7(495)609-14-00. E-mail: expedition@mma.ru.