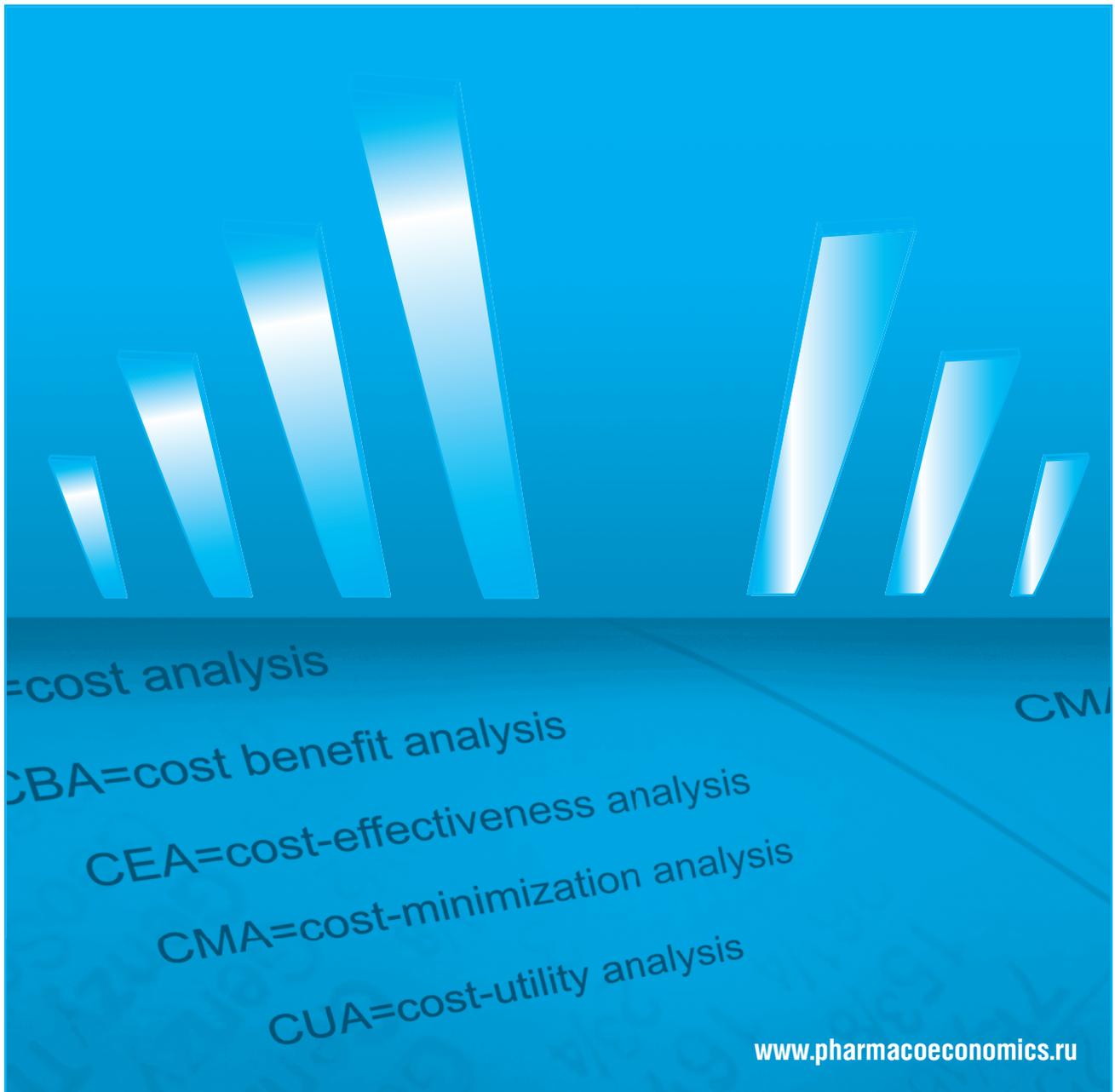


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию об издании можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

FARMAKO EKONOMIKA
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2022 Vol. 15 No. 2

№2

Том 15

2022



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.144>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Фармакоэкономический анализ применения фиксированной комбинации тиотропия бромид и олодатерола в качестве поддерживающей терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в Российской Федерации

Зырянов С.К.^{1,2}, Дьяков И.Н.^{3,4}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ул. Миклухо-Маклая, д. 10, корп. 3, Москва 117198, Россия)

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 24» Департамента здравоохранения г. Москвы (ул. Писцовая, д. 10, Москва 127015, Россия)

³ Автономная некоммерческая организация «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики» (ул. Авиамоторная, д. 50, стр. 2, Москва 111024, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Малый Казенный пер., д. 5А, Москва 105064, Россия)

Для контактов: Зырянов Сергей Кенсаринович, e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить фармакоэкономическую эффективность применения для терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) фиксированной двойной комбинации тиотропия бромид + олодатерол в сравнении с менее затратной монотерапией длительно действующими бета-2-агонистами (ДДБА) или длительно действующими антихолинергическими препаратами (ДДАХ) при ее недостаточной эффективности.

Материал и методы. Проведен анализ влияния на бюджет системы здравоохранения применения фиксированной двойной комбинации тиотропия бромид + олодатерол у пациентов с ХОБЛ, не достигающих эффективного контроля заболевания на фоне монотерапии ДДБА или ДДАХ. Использовали опубликованные данные по распределению больных по группам согласно классификации Глобальной инициативы по борьбе с хронической обструктивной болезнью легких (англ. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD), применяемой терапии и частоте обострений с госпитализацией, полученные в отечественном эпидемиологическом исследовании. Оценивали прямые и косвенные затраты, ассоциированные с базисной терапией и лечением обострений, требующих госпитализации.

Результаты. Ранее было показано, что около 21,8% пациентов с тяжестью течения ХОБЛ GOLD D получают терапию недостаточной эффективности (монотерапию ДДБА или М-холинолитиками длительного действия). Применение у таких больных вместо монотерапии фиксированной комбинации тиотропия бромид + олодатерол позволит снизить прямые затраты на госпитализацию на 21,1%, а суммарные затраты (прямые и косвенные) – на 4,6%. В масштабах Российской Федерации это позволит экономить 17,2 млрд руб. в год.

Заключение. Полученные результаты показали, что, несмотря на обоснованно высокую стоимость фиксированной двойной комбинации в сравнении с монопрепаратами, применение двойной бронходилатирующей терапии позволяет добиться более эффективного лечения и снизить как прямые медицинские затраты, ассоциированные с госпитализацией пациентов на фоне обострений ХОБЛ, так и прямые немедицинские и косвенные затраты, связанные с невыходом пациентов на работу по причине временной нетрудоспособности в результате госпитализации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Хроническая обструктивная болезнь легких, ХОБЛ, GOLD D, тиотропия бромид + олодатерол, монотерапия, комбинированная терапия, влияние на бюджет, обострения, бронходилататор длительного действия, М-холинолитик длительного действия, реальная клиническая практика.

Статья поступила: 06.06.2022 г.; в доработанном виде: 20.06.2022 г.; принята к печати: 30.06.2022 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Фармакоэкономический анализ применения фиксированной комбинации тиотропия бромид и олодате- рола в качестве поддерживающей терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в Российской Федерации. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2022; 15 (2): 188–198. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.144>.

Pharmacoeconomic analysis of the use of a fixed combination of tiotropium bromide and olodaterol as maintenance therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation

Zyryanov S.K.^{1,2}, Dyakov I.N.^{3,4}

¹ Peoples' Friendship University of Russia (10 corp. 3 Miklukho-Maklay Str., Moscow 117198, Russia)

² City Clinical Hospital No. 24 (10 Pistsovaya Str., Moscow 127015, Russia)

³ Scientific and Practical Center for Problems of Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics (50 bldg 2 Aviamotornaya Str., Moscow 111024, Russia)

⁴ Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums (5A Malyy Kazenny Dr., Moscow 105064, Russia)

Corresponding author: Sergey K. Zyryanov, e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

SUMMARY

Objective: to evaluate the pharmacoeconomic effectiveness of the use of a fixed double combination of tiotropium bromide + olodaterol in order to treat chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in comparison with less expensive monotherapy with long-acting beta-2-agonists (LABA) or long-acting anticholinergics (LAAC) with its insufficient effectiveness.

Material and methods. The analysis of the impact on the health care system budget of the use of a fixed double chemical combination was carried out. The combination used was the one of tiotropium bromide + olodaterol in patients suffering from COPD who do not achieve effective disease control during LABA or LAAC monotherapy. We used published data on the distribution of patients into groups according to the classification of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), also according to the therapy used and the frequency of exacerbations with hospitalization, obtained in a Russian epidemiological study. Direct and indirect costs associated with basic therapy and treatment of exacerbations requiring hospitalization were estimated as well.

Results. Previously, it was shown that about 21.8% of patients with GOLD D severity of COPD receive therapy of insufficient efficacy (LABA monotherapy or long-acting M-cholinolytics). The use of a fixed combination of tiotropium bromide + olodaterol in such patients instead of monotherapy will reduce the direct costs of hospitalization by 21.1%, and the total costs (direct and indirect) – by 4.6%. On the scale of the Russian Federation, this will save 17.2 billion rubles a year.

Conclusion. The results obtained showed that, despite the reasonably high cost of a fixed double combination in comparison with monopreparations, the use of double bronchodilating therapy allows to achieve more effective treatment and reduces both direct medical costs associated with hospitalization of patients with exacerbations of COPD, and direct non-medical and indirect costs associated with absenteeism of patients to work due to temporary disability as a result of hospitalization.

KEYWORDS

Chronic obstructive pulmonary disease, COPD, GOLD D, tiotropium bromide + olodaterol, monotherapy, combination therapy, budget impact, exacerbations, long-acting bronchodilator, long-acting M-cholinolytic, real clinical practice.

Received: 06.06.2022; **in the revised form:** 20.06.2022; **accepted:** 30.06.2022

Conflict of interests

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

Authors' contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Zyryanov S.K., Dyakov I.N. Pharmacoeconomic analysis of the use of a fixed combination of tiotropium bromide and olodaterol as maintenance therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Russian Federation. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics*. 2022; 15 (2): 188–198 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.144>.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Согласно клиническим рекомендациям при наличии у пациента выраженных симптомов сразу после установления диагноза хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) назначают комбинацию длительно действующих бета-2-агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХ)
- ▶ В реальной практике зачастую отмечается несоответствие применяемой терапии клиническим рекомендациям

Что нового дает статья?

- ▶ Несмотря на обоснованно высокую стоимость фиксированной двойной бронходилатирующей комбинации в сравнении с монопрепаратами, ее применение позволяет добиться более эффективного лечения и снизить суммарные затраты при лечении пациентов с ХОБЛ на стадии GOLD D
- ▶ Снижение суммарных затрат обусловлено уменьшением прямых и косвенных затрат, ассоциированных с госпитализацией пациентов при обострениях ХОБЛ

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Выбор обоснованной терапии, позволяющей эффективно контролировать течение заболевания и снизить число обострений, приведет к снижению суммарных затрат на лечение пациентов с тяжелой ХОБЛ на стадии GOLD D

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину и прогноз [1].

По данным глобального исследования BOLD (англ. Burden of Obstructive Lung Disease), распространенность ХОБЛ 2-й ст. и выше по классификации Глобальной инициативы по борьбе с хронической обструктивной болезнью легких (англ. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) среди лиц старше 40 лет составляет 10,1%, в т.ч. 11,8% среди мужчин и 8,5% среди женщин [2, 3]. Согласно эпидемиологическому исследованию в рамках программы Глобального альянса против хронических респираторных заболеваний (англ. Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases, GARD), проведенному в 12 регионах Российской Федерации (РФ) и охватившему 7164 человека (средний возраст 43,4 года), распространенность ХОБЛ составила 15,3%, а среди лиц, имеющих респираторные симптомы, – 21,8% [4].

В настоящее время ХОБЛ занимает 3-е место среди причин летальных исходов в мире. Ежегодная смертность, ассоциированная с ХОБЛ, составляет 2,8 млн человек (или 4,8% от всех случаев) [2, 5]. При этом основной причиной смерти является прогрессирование ХОБЛ: 50–80% пациентов умирают от респираторных причин (во время обострений, из-за опухолей легких либо других респираторных проблем).

Согласно клиническим рекомендациям [2] цели лечения ХОБЛ можно разделить на четыре основные группы:

- устранение симптомов и улучшение качества жизни;
- уменьшение будущих рисков, т.е. профилактика обострений;
- замедление прогрессирования заболевания;
- снижение летальности.

¹ mMRC (англ. modified Medical Research Council) – шкала одышки; CAT (англ. COPD Assessment Test) – оценочный тест для пациентов с ХОБЛ.

Highlights**What is already known about the subject?**

- ▶ According to clinical guidelines, if the patient has severe symptoms, it is recommended to prescribe a combination of long-acting beta-agonists (LABA) and long-acting anticholinergics (LAAC) immediately after the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
- ▶ In real practice, there is often a discrepancy between the therapy used and the clinical recommendations

What are the new findings?

- ▶ Despite the reasonably high cost of a fixed double bronchodilative combination compared to single drugs, its use allows to achieve more effective treatment and to reduce total costs in the treatment of patients with COPD at the GOLD D stage
- ▶ The decrease in total costs is due to a decrease in direct and indirect costs associated with hospitalization of patients with COPD exacerbations

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The choice of a well-founded therapy that effectively controls the course of the disease and reduces the number of exacerbations decreases the total costs for the treatment of patients with severe COPD at the GOLD D stage

Основные классы лекарственных средств, применяемых для базисной терапии ХОБЛ [2]:

- длительно действующие бета-2-агонисты (ДДБА);
- длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХ);
- фиксированные комбинации ДДАХ и ДДБА;
- ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС);
- фиксированные комбинации ИГКС и ДДБА;
- фиксированные комбинации ИГКС, ДДАХ и ДДБА.

Основу терапии стабильной ХОБЛ составляют ингаляционные бронходилататоры длительного действия, к которым относятся ДДБА и ДДАХ. У пациентов, соответствующих всем трем критериям (частые обострения (два и более среднетяжелых обострения в течение 1 года или хотя бы одно обострение, потребовавшее госпитализации), тяжелая или крайне тяжелая бронхиальная обструкция, содержание эозинофилов в крови более 300 клеток/мкл), целесообразно добавление ИГКС к бронходилатационной терапии. Применение фиксированных комбинаций препаратов разных классов существенно повышает приверженность пациентов к лечению [2].

Согласно клиническим рекомендациям [1, 2] при наличии у пациента выраженных симптомов (mMRC \geq 2 или CAT \geq 10)¹ рекомендуется назначение комбинации ДДАХ и ДДБА сразу после установления диагноза ХОБЛ [1, 2, 6, 7]. Эти комбинации показали преимущество перед плацебо и монокомпонентами по влиянию на объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, одышку и качество жизни, переносимость физических нагрузок, частоту обострений, а также не уступали им по безопасности. Так, при сравнении с монотерапией тиотропием (ДДАХ) комбинация тиотропия и олодатерола (ДДАХ и ДДБА) показала лучшее действие на легочную функцию, в т.ч. и легочную гиперинфляцию, качество жизни и одышку [1, 2].

В то же время в реальной практике зачастую отмечается несоответствие применяемой терапии клиническим рекомендациям. Примером могут быть результаты отечественного исследования SUPPORT [8]. Это наблюдательное многоцентровое исследование,

разработанное для получения данных о распределении пациентов с ранее диагностированной ХОБЛ по тяжести бронхиальной обструкции, тяжести симптомов, риску обострений, фенотипам ХОБЛ и подходам к ее терапии. Исследование проводилось в 33 центрах первичного звена в 23 городах РФ и включало 1505 пациентов с ранее диагностированной ХОБЛ, в т.ч. 1111 больных со спирометрически подтвержденным диагнозом.

Согласно данным исследования SUPPORT [8] распределение пациентов по группам в соответствии с классификацией GOLD было следующим:

- GOLD A – 1%;
- GOLD B – 23%;
- GOLD C – 2%;
- GOLD D – 74%.

По тяжести течения:

- GOLD 1 – 3,8%;
- GOLD 2 – 43,2%;
- GOLD 3 – 41,1%;
- GOLD 4 – 11,9%.

Суммарно пациенты с выраженной симптоматикой составили 76%, что почти вдвое превышает средний уровень в европейских странах. В исследовании была отмечена высокая частота обострений. При этом подавляющее большинство госпитализаций (98,3%) произошли в группе GOLD D. Внутри этой группы частота обострений, приводящих к госпитализации, составила 64,5%, частота вызовов скорой помощи – 42,7%. Авторы отмечают, что почти 1/4 пациентов (24,2%) в группе GOLD D получали короткодействующие бронходилататоры (КДБД). Доля больных, принимавших ДДБА и ДДАХ в монотерапии в группе GOLD D, в статье не приводится, однако по представленным данным видно, что в обоих случаях она превышает таковую для пациентов, получавших в соответствии с клиническими рекомендациями двойную бронходилатирующую терапию ДДБА и ДДАХ (см. ниже).

Таким образом, довольно большая часть пациентов с высоким риском обострений и выраженной симптоматикой получала недостаточный объем терапии, не соответствующий требованиям клинических рекомендаций, при этом значительная их часть принимала только КДБД. Тем не менее следует отметить имеющееся в публикации [8] несоответствие. Согласно данным клинических рекомендаций [2] для пациентов с высоким риском обострений (GOLD C и GOLD D) характерна тяжесть течения, соответствующая стадиям GOLD 3 и GOLD 4 по спирометрической классификации. В то же время в исследовании SUPPORT [8], как отмечено выше, больные групп GOLD C и GOLD B составляли суммарно 76%, тогда как пациенты с тяжестью течения GOLD 3 и GOLD 4 – только 53%. Это свидетельствует о том, что около 23% больных, которые относились к группе высокого риска развития обострений, имели более легкое течение заболевания. Примечательно, что это число коррелирует с долей пациентов, получавших КДБД.

Особый интерес представляли больные с выраженной симптоматикой, имевшие высокий риск обострения и, несмотря на требования клинических рекомендаций, получавшие монотерапию ДДБА или ДДАХ. Только ДДАХ принимали 16,2% пациентов, только ДДБА – 5,6%. Таким образом, суммарно 21,8% больных получили терапию недостаточной интенсивности. Назначение таким пациентам двойной бронходилатирующей терапии должно привести к повышению эффективности контроля симптомов ХОБЛ.

Одним из решений, предлагаемых в клинических рекомендациях, является назначение фиксированной комбинации ДДАХ и ДДБА (тиотропия бромид + олодатерол). Учитывая, что стои-

мость комбинированной терапии всегда превышает лекарственные затраты на применение монопрепаратов, актуальной является оценка фармакоэкономической эффективности использования для терапии ХОБЛ фиксированной двойной комбинации тиотропия бромид + олодатерол в сравнении с менее затратной монотерапией ДДБА или ДДАХ, не позволяющей добиться достаточной эффективности лечения, что и стало предметом проведенного фармакоэкономического анализа.

Цель – оценить фармакоэкономическую эффективность применения для терапии ХОБЛ фиксированной двойной комбинации тиотропия бромид + олодатерол в сравнении с менее затратной монотерапией ДДБА или ДДАХ при ее недостаточной эффективности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Представленный фармакоэкономический анализ проводился ретроспективно по опубликованным данным клинических исследований. Учитывались прямые и косвенные затраты, ассоциированные с лечением пациентов с ХОБЛ, при использовании сравниваемых режимов терапии.

Группы сравнения / Comparison groups

В качестве основы для определения текущей практики поддерживающей терапии использовали результаты описанного выше отечественного исследования SUPPORT [8]. Поскольку оценить затраты, ассоциированные с обострениями, не приводящими к госпитализации, в условиях системы здравоохранения РФ (в т.ч. учитывая низкую приверженность к терапии самих пациентов) не представляется возможным, проводили оценку прямых и косвенных затрат, ассоциированных с госпитализациями по причине обострений ХОБЛ у больных на фоне терапии фиксированной двойной комбинацией тиотропия бромид + олодатерол и монотерапии ДДБА или ДДАХ. Препараты сравнения в группе монотерапии выбирали в соответствии с требованиями клинических рекомендаций [2]. Таким образом, были выделены следующие группы сравнения:

- терапия фиксированной двойной комбинацией тиотропия бромид + олодатерол;
- монотерапия препаратами индакатерол, формотерола фумарат или тиотропия бромид.

Учитывая, что почти все случаи госпитализаций были ассоциированы с пациентами, входящими в группу GOLD D, оценку фармакоэкономической эффективности терапии проводили именно в этой группе. Распределение пациентов по получаемой терапии представляли в виде гистограммы. Числовые значения извлекали путем оцифровки графика с использованием программы GetData Graph Digitizer 2.26². Полученные значения использовали для расчета средневзвешенных затрат на поддерживающую терапию ХОБЛ и средневзвешенной частоты госпитализаций в группе монотерапии.

В исследовании SUPPORT [8] данные о частоте госпитализаций для пациентов в зависимости от получаемой терапии отсутствуют. В связи с этим частоту госпитализаций рассчитывали, учитывая результаты имеющихся клинических исследований для анализируемых препаратов. Данные прямых сравнений препарата тиотропия бромид + олодатерол с препаратами индакатерол и формотерола фумарат, включающие частоту обострений и/или госпитализаций, отсутствуют. В связи с этим было решено провести не прямое сравнение этих лекарственных средств с использованием в качестве компаратора препарат тиотропия бромид.

² <http://www.getdata-graph-digitizer.com>.

Данные по прямому сравнению препаратов тиотропия бромид + олодатерол и тиотропия бромид были взяты из исследования DYNAGITO [9], согласно которому частота обострений, приведших к госпитализации в группе пациентов, получавших тиотропия бромид + олодатерол, составила 18%, а в группе тиотропия бромида – 20%. Распределение больных по группам согласно классификации GOLD в исследовании DYNAGITO [9] приведено в **таблице 1**.

Расчет частоты госпитализаций / Calculation of the frequency of hospitalizations

Для расчета частоты госпитализаций в группе GOLD D приведенные данные экстраполировали на данные по распределению госпитализаций по группам GOLD в отечественном исследовании SUPPORT (98,3% госпитализаций произошли в группе GOLD D, см. выше).

Данные прямых сравнительных исследований тиотропия бромида с индакатеролом и формотерола фумаратом по числу госпитализаций отсутствуют. В связи с этим было сделано допущение, что частота госпитализаций будет изменяться пропорционально частоте обострений при применении сравниваемых режимов терапии. С этой целью рассчитывали относительный риск (англ. risk ratio, *RR*) развития обострения для анализируемых ДДБА в сравнении с тиотропия бромидом. Использовали данные, извлеченные из исследования INVIGORATE [10], в котором проводилось сравнение монотерапии тиотропия бромидом и индакатеролом у пациентов с ХОБЛ от умеренного до очень тяжелого течения, и исследования AMPLIFY [11], в котором в качестве вариантов сравнения были представлены монотерапия тиотропия бромидом и формотерола фумаратом у пациентов с ХОБЛ тяжелого течения. Извлеченные из публикаций данные по частоте обострений для индакатерола и формотерола фумарата корректировали относительно единого компаратора (тиотропия бромида) по следующим формулам:

$$\begin{aligned} C_{tbM} &= (C_{tbAMPLIFY} + C_{tbINVIGORATE}) / 2, \\ K_{ff} &= C_{tbAMPLIFY} / C_{tbM}, \\ K_{ind} &= C_{tbINVIGORATE} / C_{tbM}, \\ C_{ffCORR} &= C_{ff} / K_{ff}, \\ C_{indCORR} &= C_{ind} / K_{ind}, \end{aligned}$$

где C_{tbM} – средняя частота обострений при использовании тиотропия; $C_{tbAMPLIFY}$, $C_{tbINVIGORATE}$ – частота обострений при использовании тиотропия бромида в исследованиях AMPLIFY, INVIGORATE; K_{ff} – коэффициент коррекции для формотерола фумарата, K_{ind} – коэффициент коррекции для индакатерола; C_{ff} – частота обострений при использовании формотерола фумарата в исследовании AMPLIFY; C_{ind} – частота обострений при использовании индакатерола в исследовании INVIGORATE; C_{ffCORR} – скорректированное значение частоты обострений для формотерола фумарата; $C_{indCORR}$ – скорректированное значение частоты обострений для индакатерола.

Относительный риск развития обострения для ДДБА в сравнении с тиотропием рассчитывали как отношение скорректированных значений частоты обострений для ДДБА к частоте обострений при применении тиотропия бромида по формуле:

$$RR_{laba} = C_{labaCORR} / C_{tbM},$$

где RR_{laba} – относительный риск развития обострения при применении ДДБА (индакатерола или формотерола фумарата); $C_{labaCORR}$ – скорректированное значение частоты обострений для ДДБА; C_{tbM} – средняя частота обострений при использовании тиотропия бромида по двум исследованиям.

Таблица 1. Распределение пациентов по стадиям GOLD в исследовании DYNAGITO [9], %

Table 1. Distribution of patients by GOLD stages in the DYNAGITO study [9], %

Стадия / Stage	Тиотропия бромид + Олодатерол / Tiotropium bromide + olodaterol	Тиотропия бромид / Tiotropium bromide
GOLD B	49	48
GOLD C	4	4
GOLD D	40	39

Учитывая принятое выше допущение о пропорциональном изменении частоты госпитализаций и обострений, рассчитывали частоту госпитализаций при применении индакатерола и формотерола фумарата, перемножая соответствующее значение *RR* и вероятность госпитализации при применении тиотропия бромида, рассчитанную на основе результатов прямого сравнения препаратов тиотропия бромид + олодатерол и тиотропия бромид в исследовании DYNAGITO [9].

Средневзвешенную частоту госпитализаций в условиях системы здравоохранения РФ рассчитывали в группе ДДБА с учетом соотношения индакатерола и формотерола фумарата по числу проданных упаковок за 2020 г. по данным IQVIA (США). Для всей группы монотерапии средневзвешенную частоту госпитализаций вычисляли с учетом соотношения доли пациентов, получавших ДДБА и ДДАХ согласно результатам оцифровки графика с результатами из отечественного исследования SUPPORT [8]. Для расчета потребности в скорой медицинской помощи экстраполировали данные исследования SUPPORT [8] при допущении, что число вызовов бригады скорой помощи будет изменяться пропорционально числу госпитализаций.

Расчет затрат / Cost calculation

Учитывали прямые и косвенные затраты, ассоциированные с применением сравниваемых режимов терапии. Прямые затраты включали лекарственные затраты на поддерживающую терапию и затраты на госпитализацию при обострении ХОБЛ. Средневзвешенные лекарственные затраты рассчитывали с учетом доли каждого торгового наименования в продажах за 2020 г. согласно данным IQVIA. Использовали предельные отпускные цены на препараты сравнения с 10% НДС и 11,98% торговой надбавкой [12].

Препараты, включенные в анализ, их стоимость, режим применения и число упаковок, проданных за 2020 г., приведены в **таблице 2**.

Прямые медицинские нелекарственные затраты оценивали как затраты на госпитализацию и вызов бригады скорой помощи. Согласно Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 г. и на плановый период 2023 и 2024 гг. [13] лечение ХОБЛ при госпитализации в круглосуточный стационар осуществляется по тарифу клинико-статистической группы (КСГ) st27.011 «ХОБЛ, эмфизема, бронхоэктатическая болезнь» (коэффициент затратоемкости 0,89). Стоимость вызова бригады скорой помощи составляет 2884,70 руб. [13]. Расчеты проводили для базовой ставки для федерального бюджета, а также для региона с минимальной и максимальной базовыми ставками с учетом коэффициентов приведения по формуле:

$$Ст = БС \times КП \times КЗ,$$

где Ст – стоимость законченного случая; БС – базовая ставка; КП – региональный или федеральный коэффициент приведения (0,65); КЗ – коэффициент затратоемкости соответствующей КСГ.

Таблица 2. Препараты, включенные в анализ
Table 2. Medicines included in the analysis

МНН / INN	Торговое наименование / Trade name	Упаковка / Package	Режим применения, доз/сут // Administration schedule, doses a day	Цена без НДС, руб. / Price without VAT, rub.	Цена с НДС и ТН, руб. / Price with VAT and TM, rub.	Продажи в 2020 Г, упаковок / Sales in 2020, packages
Тiotропия бромид / Tiotropium bromide	Респимат® / Respium®	Капсулы с порошком для ингаляций, 18 мкг, № 30 / Capsules with powder for inhalation, 18 mcg, No. 30	1	1382,00	1702,32	3807
	Тiotропиум® / Tiotropium®	Капсулы с порошком для ингаляций, 18 мкг, № 30 / Capsules with powder for inhalation, 18 mcg, No. 30	1	1708,20	2104,13	184 260
	Спирива Респимат® / Spiriva Respiamat®	Раствор для ингаляций, 2,5 мкг/доза, № 60 // Solution for inhalation, 2.5 mcg/dose, No. 60	2	1719,84	2118,46	569 816
	Спирива® / Spiriva®	Капсулы с порошком для ингаляций, 18 мкг, № 30 / Capsules with powder for inhalation, 18 mcg, No. 30	1	1727,67	2128,11	221 139
Индакатерол / Indacaterol	Онбрез Бризхалер® / Onbrez Breezhaler®	Капсулы с порошком для ингаляций, 150 мкг, № 30 / Capsules with powder for inhalation, 150 mcg, No. 30	1	1322,70	1629,28	44 296
	Онбрез Бризхалер® / Onbrez Breezhaler®	Капсулы с порошком для ингаляций, 300 мкг, № 30 / Capsules with powder for inhalation, 300 mcg, No. 30	1	1213,45	1494,70	26 714
	Формотерол ПСК® / Formoterol PSK®	Капсулы с порошком для ингаляций, 12 мкг/доза, № 60 // Capsules with powder for inhalation, 12 mcg/dose, No. 60	4	501,50	617,74	9013
	Формотерол® / Formoterol®	Капсулы с порошком для ингаляций, 12 мкг, № 30 / Capsules with powder for inhalation, 12 mcg, No. 30	4	276,93	341,12	18 076
Формотерол / Formoterol	Формотерол® / Formoterol®	Капсулы с порошком для ингаляций, 12 мкг, № 60 / Capsules with powder for inhalation, 12 mcg, No. 60	4	553,86	682,23	42 436
	Атимос® / Atimos®	Аэрозоль для ингаляций дозированной, 12 мкг/доза, № 120 // Aerosol for inhalation dosed, 12 mcg/dose, No. 120	4	1210,12	1490,60	43 474
	Окис Турбухалер® / Oxis Turbuhaler®	Порошок для ингаляций дозированной, 4,5 мкг/доза, № 60 // Powder for inhalation dosed, 4.5 mcg/dose, No. 60	4	471,89	581,26	4236
	Окис Турбухалер® / Oxis Turbuhaler®	Порошок для ингаляций дозированной, 9 мкг/доза, № 60 // Powder for inhalation dosed, 9 mcg/dose, No. 60	2	601,66	741,11	3681
Тiotропия бромид + олодатерол / Tiotropium bromide + olodaterol	Формотерол Изихейлер® / Formoterol Iziheiler®	Порошок для ингаляций дозированной, 12 мкг/доза, № 120 // Powder for inhalation dosed, 12 mcg/dose, No. 120	4	1090,60	1343,38	6313
	Форадил® / Foradil®	Капсулы с порошком для ингаляций, 12 мкг, № 30 / Capsules with powder for inhalation, 12 mcg, No. 30	4	293,36	361,35	18 076
	Форадил® / Foradil®	Капсулы с порошком для ингаляций, 12 мкг, № 60 / Capsules with powder for inhalation, 12 mcg, No. 60	4	586,72	722,71	42 436
	Спиплто Респимат® / Spiolto Respiamat®	Раствор для ингаляций дозированной, 2,5 мкг + 2,5 мкг/доза, № 60 // Solution for inhalation dosed, 2.5 mcg + 2.5 mcg/dose, No. 60	2	2379,21	2930,66	209 485

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; НДС – налог на добавленную стоимость; ТН – торговая надбавка.

Note. INN – international proprietary name; VAT – value added tax; TM – trade mark-up.

При оценке косвенных затрат учитывали размер недополученного валового внутреннего продукта (ВВП) и размер пособия по временной нетрудоспособности, ассоциированные с временной нетрудоспособностью на фоне госпитализации по поводу обострения ХОБЛ. Согласно стандарту оказания медицинской помощи при ХОБЛ [14] и данным экспертизы временной и стойкой утраты трудоспособности у пациентов с бронхолегочной патологией суммарная временная нетрудоспособность больных при тяжелом обострении ХОБЛ с учетом стационарного лечения может достигать 35 сут. При проведении расчетов, учитывая средний возраст пациентов в исследовании SUPPORT [8], равный 64,1 года, были приняты допущения, что доля экономически активного населения среди больных ХОБЛ составляет 60% и пособие по временной нетрудоспособности выплачивается в 100% размере (т.е. стаж работы составляет более 8 лет).

Данные по размеру ВВП страны, численности экономически активного населения, размеру средней начисленной заработной платы за 2021 г. были взяты с официального сайта Федеральной службы государственной статистики РФ [15].

Размер целевой популяции рассчитывали исходя из численности населения страны [15], распространенности ХОБЛ [4], доли пациентов с GOLD D среди больных ХОБЛ в РФ [8] и доли пациентов в группе GOLD D, получающих монотерапию ДДБА или ДДАХ [8]. Горизонт исследования составил 1 год.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Частота госпитализаций / Frequency of hospitalizations

Для оценки объема затрат, ассоциированных с госпитализацией пациентов по поводу тяжелого обострения ХОБЛ, необходимо было рассчитать частоту госпитализаций в сравниваемых группах. На основе данных исследования DYNAGITO [9] была рассчитана частота госпитализаций только в группе GOLD D для сравниваемых режимов терапии: тиотропия бромид + олодатерол и тиотропия бромид. С учетом допущений, описанных в предыдущем разделе, частота госпитализаций в группе фиксированной комбинации составила 44,5%, а в группе монотерапии тиотропием – 50,7%.

На следующем этапе рассчитывали частоту госпитализаций для монотерапии препаратами ДДБА (индакатерол и формотерола фумарат). Согласно данным исследования INVIGORATE [10] частота обострений на фоне приема индакатерола составила 79%, тиотропия бромид – 61%. По результатам исследования AMPLIFY частота обострений при применении формотерола фумарата составила 61%, тогда как при использовании тиотропия бромид – 41%. Скорректированные значения частоты обострений составили: 51% для тиотропия бромид, 66% для индакатерола, 75,9% для формотерола фумарата.

Учитывая допущение, что частота госпитализаций будет изменяться пропорционально частоте обострений, была определена частота госпитализаций для каждого монопрепарата. Соотношение индакатерола и формотерола фумарата в продажах за 2020 г. составило 27,4% и 72,6% соответственно. При этом согласно исследованию SUPPORT [8] в рассматриваемой группе

монотерапии ДДБА получали 25,7% пациентов, а ДДАХ – 74,3%. Учитывая эти данные, была рассчитана средневзвешенная частота госпитализаций в группе монотерапии. Частоту вызовов скорой помощи вычисляли при допущении, что она будет изменяться пропорционально частоте госпитализаций. Результаты приведены в **таблице 3**.

Суммарные затраты / Total costs

Аналогично рассчитывали средневзвешенные затраты на лекарственную терапию, которые составили для группы монотерапии 23 665,60 руб. за 1 год (365 дней), для группы, получавшей тиотропия бромид + олодатерол, – 35 656,40 руб. Затраты на госпитализацию по КСГ st27.001 при размере базовой ставки для круглосуточного стационара 37 316 руб. составили для федерального уровня 21 587,31 руб.

При расчете косвенных затрат учитывали, что размер ВВП РФ за 2021 г. составил 107,3 трлн руб. При этом число занятых граждан РФ равнялось 75,5 млн, а размер средневзвешенной начисленной заработной платы по РФ – 51 344,00 руб. Исходя из этого размер недополученного ВВП за 1 день составил 3 895,86 руб., а сумма возмещения за 1 день временной нетрудоспособности – 1688,02 руб.

Учитывая приведенные данные, были рассчитаны суммарные затраты, ассоциированные с применением для поддерживающей терапии у пациентов группы GOLD D фиксированной двойной комбинации тиотропия бромид + олодатерол или монотерапии ДДБА или ДДАХ (индакатерол, формотерола фумарат, тиотропия бромид). Результаты представлены в **таблице 4** и на **рисунке 1**.

Для оценки затрат в масштабах РФ был рассчитан размер целевой популяции с учетом данных официальной статистики и распределения пациентов по применяемой терапии согласно исследованию SUPPORT [8]. При численности населения 146 171 015 человек и распространенности ХОБЛ 15,3% в РФ число больных ХОБЛ составит 22 364 165 млн человек. Из них согласно данным исследования SUPPORT [8] к группе GOLD D относится 16 549 482 человека, и из них монотерапию ДДБА и ДДАХ получают 3 607 787 пациентов. В **таблице 5** приведены результаты расчета суммарных затрат для указанной популяции.

Таким образом, обеспечение пациентов с ХОБЛ с тяжестью течения, соответствующей группе GOLD D, которые в настоящее время получают монотерапию ДДБА или ДДАХ фиксированной комбинацией тиотропия бромид + олодатерол, позволит снизить суммарные прямые и косвенные затраты на 17,2 млрд руб. в год.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Приверженность пациентов к терапии и применение адекватных режимов лечения в настоящее время являются важными проблемами современной системы здравоохранения РФ. Как показали результаты исследования SUPPORT [8], доля пациентов с диагностированной ХОБЛ, относящихся к группе GOLD D, составляет 74%, что значительно превышает аналогичные показатели в европейских странах. Причина этого, очевидно, кроется не

Таблица 3. Рассчитанные значения частоты госпитализаций и вызовов скорой медицинской помощи (СМП) в сравниваемых группах, %

Table 3. Calculated values of the frequency of hospitalizations and emergency medical care (EMC) calls in the compared groups, %

Режим терапии / Therapy regimen	Частота госпитализаций / Frequency of hospitalizations	Частота вызовов СМП / Frequency of EMC calls
Монотерапия / Monotherapy	56,4	37,32
Тиотропия бромид + олодатерол / Tiotropium bromide + olodaterol	44,5	29,46

Таблица 4. Суммарные затраты при применении сравниваемых режимов терапии из расчета на одного пациента
 Table 4. Total costs for the application of the compared therapy regimens per one patient

Режим терапии / Therapy regimen	Лекарственные затраты, руб. / Drug costs, rub.	Вызов СМП, руб. / EMS call, rub.	Госпитализации, руб. / Hospitalization, rub.	Недополученный ВВП, руб. / Lost GDP, rub.	Оплата нетрудоспособности, руб. / Disability payment, rub.	Сумма, руб. / Total, rub.	Разница, руб. / Difference, rub.	Разница, % / Difference, %
Тиотропия бромид + олодатерол / Tiotropium bromide + olodaterol	35 559,16	849,81	9606,15	36 406,05	15 774,22	98 195,39	-4758,53	-4,6
Монотерапия ДДБА или ДДАХ / LABA or LAAC monotherapy	23 598,89	1076,64	12 170,22	46 123,52	19 984,66	102 953,92		

Примечание. СМП – скорая медицинская помощь; ВВП – валовой внутренний продукт; ДДБА – длительно действующий бета-2-агонист; ДДАХ – длительно действующий антихолинергетик.
 Note. EMS – emergency medical care; GDP – gross domestic product; LABA – long-acting beta-2-agonists; LAAC – long-acting anticholinergics.

только в географических и этнических особенностях популяции, но и в приверженности больных к своевременной диагностике и лечению ХОБЛ. Об этом же свидетельствует распределение пациентов с ХОБЛ по применяемым режимам терапии. Несмотря на требования клинических рекомендаций, 46% больных получают терапию недостаточной эффективности для группы GOLD D, а именно монотерапию ДДБД или ДДАХ, или же применяют только короткодействующие препараты, причем КДБД используют почти 1/4 всех пациентов группы GOLD D. Неудивительно, что, по данным исследования SUPPORT [8], в группе GOLD D наблюдается очень высокая частота госпитализаций – 64,5%. Применение у таких больных терапии, соответствующей клиническим рекомендациям, позволит повысить эффективность контроля заболевания, снизить тяжесть обострений, что может привести к сокращению издержек, ассоциированных с госпитализацией пациентов с ХОБЛ.

В проведенном фармакоэкономическом анализе мы оценили экономический эффект от переключения пациентов с ХОБЛ группы GOLD D с монотерапии ДДБА или ДДАХ на поддерживающее лечение фиксированной комбинацией тиотропия бромид + олодатерол. Для больных, применяющих только КДБД, такой анализ не проводили, поскольку, как было отмечено выше, вероятнее всего, несмотря на отнесение к группе GOLD D, они имеют тяжесть течения по спирометрической классификации GOLD 1–2. Напомним, что согласно данным клинических рекомендаций [2] для пациентов с высоким риском обострений (GOLD C–D) характерна тяжесть течения, соответствующая стадиям GOLD 3–4 по спирометрической классификации.

В то же время исследовании SUPPORT [8] группы GOLD C–D суммарно составляли 76%, тогда как пациенты с тяжестью течения GOLD 3–4 – только 53%. То есть 23% больных, несмотря на отнесение к группам GOLD C–D, имели более легкую степень дыхательной недостаточности. Группа GOLD C составила 2%, т.е. остальные 21% относились к группе GOLD D. При этом только КДБД получали 24,2% больных в этой группе, что составляет 17,9% от общего числа пациентов. Таким образом, в группе GOLD D доли больных, принимавших только КДБД, и пациентов, имеющих дыхательную недостаточность 1–2-й ст. по GOLD, сопоставимы и вопрос об адекватности применяемой терапии у них требует отдельного обсуждения.

В нашем анализе акцент сделан на пациентах, получающих монотерапию ДДБА или ДДАХ. Очевидно, что степень дыхательной недостаточности не позволяет им применять только препараты короткого действия и им требуется прием бронходилататоров или М-холинолитиков длительного действия. В то же время применяемая у них терапия не соответствует клиническим рекомендациям, поскольку у больных с выраженной симптоматикой для достижения необходимой бронходилатации требуется использование комбинированной двойной терапии. Причины, по которым более 1/5 всех пациентов (21,8%) группы GOLD D получают монотерапию ДДБА или ДДАХ, неизвестны. К ним могут относиться как неверно назначенное лечение, так и высокая стоимость или отсутствие препаратов в доступе. Немаловажную роль может играть использование одновременно двух ингаляторов. В этой ситуации особенно важно, чтобы врач разъяснял пациентам необходимость применения двойной бронходилатирующей терапии на постоянной основе, в т.ч. назначения фиксированных двойных комбинаций препаратов.

Мы рассмотрели частный случай переключения пациентов с монотерапии ДДБА или ДДАХ на комбинацию тиотропия бромид + олодатерол. При этом в соответствии с клиническими рекомен-

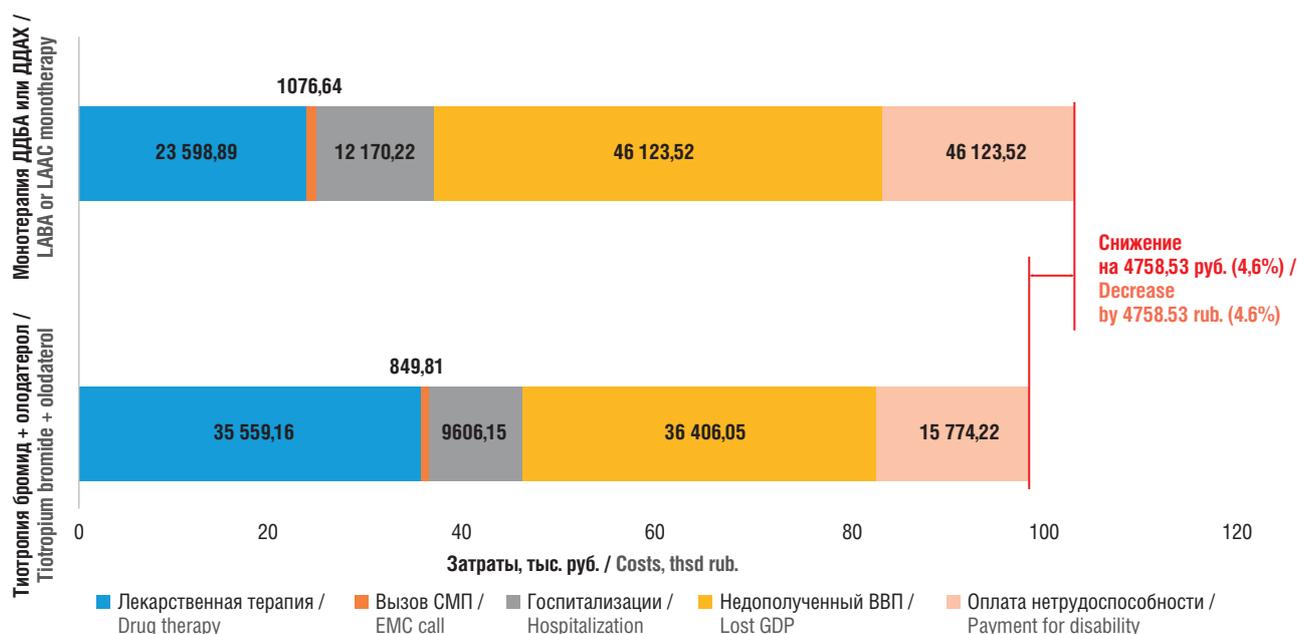


Рисунок 1. Суммарные затраты, ассоциированные с лечением хронической обструктивной болезни легких из расчета на одного пациента группы GOLD D в среднем по Российской Федерации.

ДДБА – длительно действующие бета-2-агонисты; ДДАХ – длительно действующие антихолинергетики; СМП – скорая медицинская помощь; ВВП – валовой внутренний продукт

Figure 1. Total costs associated with the treatment of chronic obstructive pulmonary disease per one GOLD D group patient on average in the Russian Federation.

LABA – long-acting beta-2-agonists; LAAC – long-acting anticholinergics; EMC – emergency medical care; GDP – gross domestic product

Таблица 5. Суммарные затраты при применении сравниваемых режимов терапии в масштабах Российской Федерации, млн руб.

Table 5. Total costs when using the compared therapy regimens on the scale of the Russian Federation, mIn rub.

Режим терапии / Therapy regimen	Прямые медицинские затраты / Direct medical costs	Прямые немедицинские затраты / Direct non-medical costs	Косвенные затраты / Indirect costs	Суммарные затраты / Total costs	Разница / Difference
Тиотропия бромид + олодатерол / Tiotropium bromide + olodaterol	166 012,8	56 910,0	131 345,3	354 268,1	–17 167,8
Моноterapia ДДБА или ДДАХ / LABA or LAAC monotherapy	132 931,6	72 100,4	166 403,8	371 435,8	

Примечание. ДДБА – длительно действующие бета-2-агонисты; ДДАХ – длительно действующие антихолинергетики.

Note. LABA – long-acting beta-2-agonists; LAAC – long-acting anticholinergics.

дациями в качестве ДДБА были выбраны препараты индакатерол и формотерола фумарат, а в качестве М-холинолитика – тиотропия бромид. Оценить долю каждого из указанных препаратов группы ДДБА в исследовании SUPPORT не представлялось возможным, в связи с чем мы экстраполировали на рассматриваемую клиническую ситуацию данные по объему продаж индакатерола и формотерола фумарата, основываясь на допущении, что он будет коррелировать с их распределением в популяции пациентов. Несмотря на использованные в анализе этого и других допущений, считаем, что полученный результат отражает распределение препаратов и их эффективность в реальной практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Полученные результаты показали, что, несмотря на обособленно высокую стоимость фиксированной двойной комбинации в сравнении с монопрепаратами, применение двойной бронхо-

дилатирующей терапии позволяет добиться более эффективного лечения и снизить как прямые медицинские затраты, ассоциированные с госпитализацией больных на фоне обострений ХОБЛ, так и прямые немедицинские и косвенные затраты, связанные с невыходом пациентов на работу по причине временной нетрудоспособности в результате госпитализации. При этом снижение прямых медицинских затрат на госпитализацию (а соответственно, и нагрузка на бюджет медицинского учреждения и системы здравоохранения) достигает 21,1%. Суммарное же уменьшение стоимости терапии фиксированной двойной комбинацией в сравнении с монотерапией.

Таким образом, обоснованный выбор терапии, соответствующей тяжести течения ХОБЛ и позволяющей эффективно контролировать течение заболевания (в частности, применение фиксированных комбинаций), позволяет снизить суммарные затраты и финансовую нагрузку на систему здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020 Report. URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf (дата обращения 03.06.2022).
2. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. Минздрав РФ. 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/603_2 (дата обращения 03.06.2022).
3. Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M., et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011; 139 (4): 752–63. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1253>.
4. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S., et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014; 9: 963–74. <https://doi.org/10.2147/COPD.S67283>.
5. Nguyen T. Evidence-informed policy making: bridging the gap. *Public Health Panorama*. 2016; 2: 257.
6. van der Molen T., Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim Care Respir J*. 2012; 21 (1): 101–8. <https://doi.org/10.4104/pcrj.2011.00102>.
7. Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A., et al. Dual bronchodilatation with QVA149 reduces patient reported dyspnea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J*. 2014; 43 (6): 1599–609. <https://doi.org/10.1183/09031936.00124013>.
8. Arkhipov V., Arkhipova D., Miravittles M., et al. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 3255–62. <https://doi.org/10.2147/COPD.S142997>.
9. Calverley P.M., Anzueto A.R., Carter K., et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018; 6 (5): 337–44. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30102-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30102-4).
10. Decramer M.L., Chapman K.R., Dahl R., et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013; 1 (7): 524–33. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70158-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70158-9).
11. Sethi S., Kerwin E., Watz H., et al. AMPLIFY: a randomized, phase III study evaluating the efficacy and safety of aclidinium/formoterol vs monocomponents and tiotropium in patients with moderate-to-very severe symptomatic COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019; 14: 667–82. <https://doi.org/10.2147/COPD.S189138>.
12. Государственный реестр предельных отпускных цен. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (дата обращения 03.06.2022).
13. Постановление Правительства РФ от 28.12.2021 № 2505. «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов». URL: <https://base.garant.ru/403335795/> (дата обращения 03.06.2022).
14. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1214н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при обострении хронической обструктивной болезни легких». URL: https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/pr_MZ_RF_1214.pdf (дата обращения 03.06.2022).
15. Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://rosstat.gov.ru> (дата обращения 03.06.2022).
16. Karner C., Cates C.J. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 3: CD008532. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008532.pub2>.

REFERENCES:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2020 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf (accessed 03.06.2022).
2. Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/603_2 (accessed 03.06.2022).
3. Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M., et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011; 139 (4): 752–63. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1253>.
4. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S., et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014; 9: 963–74. <https://doi.org/10.2147/COPD.S67283>.
5. Nguyen T. Evidence-informed policy making: bridging the gap. *Public Health Panorama*. 2016; 2: 257.
6. van der Molen T., Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim Care Respir J*. 2012; 21 (1): 101–8. <https://doi.org/10.4104/pcrj.2011.00102>.
7. Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A., et al. Dual bronchodilatation with QVA149 reduces patient reported dyspnea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J*. 2014; 43 (6): 1599–609. <https://doi.org/10.1183/09031936.00124013>.
8. Arkhipov V., Arkhipova D., Miravittles M., et al. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 3255–62. <https://doi.org/10.2147/COPD.S142997>.
9. Calverley P.M., Anzueto A.R., Carter K., et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018; 6 (5): 337–44. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30102-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30102-4).
10. Decramer M.L., Chapman K.R., Dahl R., et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013; 1 (7): 524–33. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70158-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70158-9).
11. Sethi S., Kerwin E., Watz H., et al. AMPLIFY: a randomized, phase III study evaluating the efficacy and safety of aclidinium/formoterol vs monocomponents and tiotropium in patients with moderate-to-very severe symptomatic COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019; 14: 667–82. <https://doi.org/10.2147/COPD.S189138>.
12. State Register of Marginal Selling Prices. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (in Russ.) (accessed 03.06.2022).

13. Decree of the Government of the Russian Federation of 28.12.2021 No. 2505 "On the Program of state guarantees of free provision of medical care to citizens for 2022 and for the planning period of 2023 and 2024". Available at: <https://base.garant.ru/403335795/> (in Russ.) (accessed 03.06.2022).
14. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 20.12.2012 No. 1214n "On approval of the standard of primary health care for exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease". Available at: https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/pr_MZ_RF_1214.pdf (in Russ.) (accessed 03.06.2022).
15. Federal State Statistics Service. Available at: <https://rosstat.gov.ru> (in Russ.) (accessed 03.06.2022).
16. Karner C., Cates C.J. Combination inhaled steroid and long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus tiotropium or combination alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 3: CD008532. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008532.pub2>.

Сведения об авторах

Зырянов Сергей Кенсаринович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», заместитель главного врача ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24» ДЗМ (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>; WoS ResearcherID: D-8826-2012; Scopus Author ID: 35796816700; РИНЦ SPIN-код: 2725-9981. E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com.

Дьяков Илья Николаевич – к.б.н., генеральный директор АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», заведующий лабораторией биосинтеза иммуноглобулинов, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Москва, Россия). WoS ResearcherID: K-2024-2018; Scopus Author ID: 25723245000; РИНЦ SPIN-код: 1854-0958.

About the authors

Sergey K. Zyryanov – Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia; Deputy Chief Physician, City Clinical Hospital No. 24 (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>; WoS ResearcherID: D-8826-2012; Scopus Author ID: 35796816700; RSCI SPIN-code: 2725-9981. E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com.

Ilya N. Dyakov – PhD (Biol.), Director General, Scientific and Practical Research Center for Problems of Rational Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics; Head of Laboratory of Immunoglobulin Biosynthesis, Leading Researcher, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums (Moscow, Russia). WoS ResearcherID: K-2024-2018; Scopus Author ID: 25723245000; RSCI SPIN-code: 1854-0958.