

С.К. ЗЫРЯНОВ^{1,2}, д.м.н., Ю.А. ГАЛАТОНОВА¹¹ Российский университет дружбы народов, Москва² Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы

КЛИНИЧЕСКАЯ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИИ ТИОТРОПИЯ БРОМИДА И ОЛОДАТЕРОЛА

У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

В настоящее время существенно изменилась концепция лекарственной терапии пациентов с ХОБЛ. Исследования последних лет убедительно демонстрируют преимущества использования двойной бронхолитической терапии при определенных фенотипах ХОБЛ. Данный обзор посвящен анализу клинической и фармакоэкономической эффективности комбинации тиотропия и олодатерола (Спиолто Респимат).

Применение Спиолто Респимата у пациентов с ХОБЛ приводит к улучшению спирометрических показателей, снижению одышки, а также улучшению качества жизни, связанного со здоровьем, в сравнении с плацебо, а также с монотерапией тиотропия бромидом (5 мкг) и олодатеролом (5 мкг).

Согласно результатам нескольких проведенных в Европе фармакоэкономических исследований «затраты – полезность», применение препарата Спиолто Респимат по показателям полезности превосходит монотерапию тиотропия бромидом (5 мкг). Помимо этого, было выявлено, что Спиолто Респимат является доминантным в сравнении с препаратом Дуаклир Джентуэйр и комбинацией «тиотропия бромид + салметерол», а также идентичным по показателю «затраты – полезность» с препаратами Ультибро Бризхалер и Аноро Эллипта.

Ключевые слова: ХОБЛ, тиотропия бромид, олодатерол, Респимат, фармакоэкономический анализ.

S.K. ZYRYANOV^{1,2}, PhD, Y.A. GALATONOVA¹¹ RUDN University, Moscow, Russia² Municipal Clinical Hospital no. 24 of the Department of Healthcare of Moscow, Moscow, Russia

CLINICAL AND ECONOMIC EVALUATION OF USING FIXED DOSE DUAL BRONCHODILATOR COMBINATION TIOtropium-
OLOdATEROL IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

The paper is devoted to the problem of clinical efficacy and pharmacoeconomic evaluation of Spiolto Respimat.

The results of clinical trials prove that Spiolto Respimat in patients with COPD improves spirometric values, symptoms of dyspnea and health-related quality of life, compared with placebo, tiotropium bromide (5 µg) and olodaterol (5 µg).

According to conducted in European countries pharmacoeconomic analysis «cost-utility» therapy with Spiolto Respimat results in quality-adjusted life-year gained comparing to tiotropium bromide (5 µg). Also Spiolto Respimat is an effective option of COPD therapy comparing to the other combinations of long-acting muscarinic antagonist – long-acting beta2-adrenergic agonist.

Keywords: COPD, tiotropium-olodaterol, Respimat.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов [1].

ХОБЛ является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности по всему миру, что ведет к значительному, все возрастающему экономическому и социальному ущербу [1].

В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению ХОБЛ, комбинированная терапия длительно действующими антихолинэргическими препаратами и

длительно действующими β₂-агонистами играет ключевую роль в лечении пациентов с ХОБЛ групп В-D [1].

Соответствующая фармакотерапия при ХОБЛ позволяет уменьшить выраженность симптомов ХОБЛ, снизить частоту и тяжесть обострений и улучшить общее состояние здоровья и переносимость физической нагрузки [1].

Стоит отметить, что эффективность терапии зависит не только от фармакологических свойств лекарственного средства, но и от способа доставки лекарственного средства в легкие.

В настоящее время для пациентов с ХОБЛ доступно множество различных ингаляторов: дозированные аэрозольные и порошковые ингаляторы (ДАИ и ДПИ), небу-

лайзеры. Каждый из ингаляторов имеет свои преимущества и недостатки. Так, ДАИ характеризуются компактностью, возможностью быстрого проведения ингаляции и низкой стоимостью, однако многие пациенты испытывают трудности при их использовании в связи с необходимостью совершить медленный глубокий вдох с последующей задержкой дыхания, а также в связи со сложностью координации акта вдоха и ингаляции. ДПИ активируются вдохом пациента, поэтому не требуют координации дыхательного акта и ингаляции, однако для проведения ингаляции требуется достаточно быстрый вдох [2]. Также стоимость ДПИ сравнительно высока. Небулайзеры достаточно громоздки, дороги и, как правило, используются менее мобильными пациентами [2].

Так, в каждой ситуации выбор ингалятора проводится индивидуально с учетом особенностей заболевания и предпочтений пациента.

ПРЕИМУЩЕСТВА ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯТОРА РЕСПИМАТ

Ингалятор Респимат, созданный компанией «Берингер Ингельхайм» (Германия), обладает простой ингаляционной техникой и позволяет проводить ингаляцию при спокойном вдохе, при этом не требуется координация вдоха с активацией ингалятора. Простота использования устройства Респимат была подтверждена в ряде исследований по оценке Респимата пациентами. Так, большинство опрошенных пациентов, независимо от возраста, могли уверенно проводить ингаляции с помощью Респимата уже после первого дня использования устройства [3].

Принцип действия Респимата заключается в том, что, используя механическую энергию, он создает медленно движущееся, длительно существующее аэрозольное облако. Содержание мелких частиц (диаметром менее 5,8 мкм) в продуцируемом Респиматом аэрозоле составляет 62% от ингалируемой дозы и превышает данный показатель для ДАИ и ДПИ в 2,5 раза. Средняя скорость перемещения частиц в аэрозольном облаке, генерируемом Респиматом, в сравнении с ДАИ и ДПИ примерно в 5 раз ниже [4–6].

Описанные аэродинамические свойства генерируемого Респиматом аэрозольного облака способствуют лучшей координации ингаляции с дыхательным актом пациента, более значительной в сравнении с другими ингаляторами, депозиции лекарственного средства в нижних дыхательных путях и незначительной депозиции в ротоглотке [5, 6].

В ходе скintiграфических исследований [7] было подтверждено, что ингалятор Респимат обеспечивает более эффективную доставку лекарственных средств в дыхательные пути в сравнении с ДАИ и ДПИ. Так, применение устройства Респимат почти в два раза повышало доставку флунизолида в легкие относительно ДАИ (44,6 и 26,4% соответственно). Легочная депозиция фенотерола при применении Респимата, ДАИ со спейсером и без спейсера составляла 39,2, 11, 9,9% соответственно. Ротоглоточная депозиция фенотерола, ингалируемого с

помощью Респимата и ДАИ, составляла 37,1 и 71,7% соответственно.

Аналогичные результаты были получены при сравнении применения будесонида с помощью Респимата и Турбухалера: легочная депозиция лекарственного средства составила 46–57 и 14–33% для каждого из ингаляторов соответственно [8].

Таким образом, благодаря лучшей депозиции лекарственного средства в дыхательных путях и более низкой депозиции в ротоглотке, использование устройства Респимат может позволить снизить суточную дозу применяемого лекарственного средства. Это подтверждается результатами ряда РКИ, в частности сравнительных исследований клинической эффективности различных доз тиотропия бромида, ингалируемого с помощью Респимата (1,25, 2,5, 5, 10 и 20 мкг), и стандартной суточной дозы тиотропия бромида, ингалируемого с помощью ХандиХалера (18 мкг). Данные исследования показали, что доза 5 мкг тиотропия бромида при использовании Респимата обеспечивает увеличение показателя ОФВ₁ и плазменные концентрации тиотропия бромида, сопоставимые с дозой 18 мкг тиотропия бромида при применении ХандиХалера. Таким образом, было доказано, что доза тиотропия бромида 5 мкг, ингалируемая с помощью Респимата, по клинической эффективности и показателям фармакокинетики эквивалентна дозе 18 мкг, ингалируемой с помощью ХандиХалера, при схожих параметрах безопасности [9–11].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА СПИОЛТО РЕСПИМАТ

Комбинированный препарат Спиолто Респимат содержит длительно действующий антагонист М-холинорецепторов тиотропия бромид и длительно действующий агонист β_2 -адреноцепторов олодатерол и предназначен для поддерживающего лечения ХОБЛ.

Клиническая эффективность препарата Спиолто Респимат была доказана в ряде РКИ, в которых приняли участие 10 000 пациентов [12].

В ходе исследований ОТЕМТО 1 и 2 [13] было показано, что прием препарата Спиолто Респимат в течение 12 недель приводил к значимому улучшению функции внешнего дыхания в сравнении с плацебо и тиотропия бромидом (5 мкг). На фоне терапии Спиолто Респиматом прирост предбронходилатационного ОФВ₁ составлял 160 мл и 28–39 мл относительно плацебо и тиотропия бромида (5 мкг) соответственно.

Применение Спиолто Респимата также приводило к статистически и клинически значимому снижению симптомов одышки по индексу транзитной одышки (TDI) на 2,05 и 1,2 балла (для исследований ОТЕМТО 1 и 2) в сравнении с плацебо и примерно на 0,6 балла в сравнении с тиотропия бромидом (5 мкг). На фоне лечения Спиолто Респиматом одышка снижалась у 53,9% пациентов, в то время как среди пациентов, получавших тиотропия бромид (5 мкг), снижение одышки отмечалось у 41% пациентов. Также на фоне приема препарата Спиолто

Респимат у пациентов отмечалось значимое улучшение качества жизни, связанного со здоровьем (HRQL), относительно плацебо и тиотропия бромидом (5 мкг).

В ходе данного исследования было показано, что применение препарата Спиролто Респимат обеспечивало снижение потребности в экстренной терапии с 3 до 1,8 ингаляций в сутки, а применение тиотропия бромидом (5 мкг) – до 2,4 ингаляций в сутки [13].

В исследовании VIVACITO на фоне 6-недельной терапии препаратом Спиролто Респимат было показано увеличение площади под кривой ОФВ₁ (AUC₀₋₂₄ ОФВ₁) на 280, 110 и 115 мл относительно плацебо, тиотропия бромидом (5 мкг) и олодатерола (5 мкг) соответственно. Также в сравнении с плацебо, тиотропия бромидом (5 мкг) и олодатеролом (5 мкг) отмечалось значимое увеличение показателей AUC₀₋₃ ОФВ₁, AUC₀₋₁₂ ОФВ₁, AUC₁₂₋₂₄ ОФВ₁, предбронходилатационного ОФВ₁ и достоверное снижение показателей функциональной остаточной емкости и остаточного объема легких [14].

В рамках исследований TONADO 1 и 2, в которых приняли участие более 5 000 пациентов, проводилась сравнительная оценка эффективности препарата Спиролто Респимат, тиотропия бромидом (5 мкг) и олодатерола (5 мкг) [15]. Препарат Спиролто Респимат относительно тиотропия бромидом (5 мкг) обеспечил прирост показателя AUC₀₋₃ ОФВ₁, равный 117 и 103 мл (для TONADO 1 и 2 соответственно), относительно олодатерола (5 мкг) – 123 и 132 мл. Увеличение показателя предбронходилатационного ОФВ₁ составило 71 и 50 мл в сравнении с тиотропия бромидом (5 мкг), 82 и 88 мл – в сравнении с олодатеролом (5 мкг). Изменения всех оцениваемых в ходе исследования спирометрических показателей на фоне терапии Спиролто Респиматом достигли порога статистической значимости.

Снижение одышки на фоне приема препарата Спиролто Респимат было статистически значимым и составило 0,36 балла по TDI в сравнении с терапией тиотропия бромидом (5 мкг) и 0,42 балла – с терапией олодатеролом (5 мкг).

Потребность в препаратах экстренной терапии в дневное время составила 0,97 ингаляций в сутки для тиотропия бромидом (5 мкг), 0,87 ингаляций в сутки – для олодатерола (5 мкг) и 0,76 ингаляций в сутки – для Спиролто Респимата, в ночное время – 1,69, 1,52 и 1,24 ингаляций в сутки соответственно.

В рамках исследований TONADO на фоне применения Спиролто Респимата, тиотропия бромидом (5 мкг) и олодатерола (5 мкг) было отмечено выраженное улучшение качества жизни, связанного со здоровьем (HRQL).

Продолжительность исследований TONADO составила 52 недели и позволила оценить частоту обострений ХОБЛ. Доля пациентов, перенесших одно и более обострение, на фоне терапии Спиролто Респиматом составила 27,7%, на фоне терапии тиотропия бромидом (5 мкг) – 28,8%, на фоне терапии олодатеролом (5 мкг) – 31,9% [15].

В ходе исследований MORACTO 1 и 2 терапия Спиролто Респиматом в течение 6 недель обеспечила в сравнении с плацебо увеличение емкости вдоха на 244 и 265 мл.

Относительно монотерапии тиотропия бромидом (5 мкг) увеличение емкости вдоха составило 114 и 88 мл. В сравнении с монотерапией олодатеролом (5 мкг) прирост емкости вдоха составил 119 и 80 мл [16]. В ходе исследования TORRACTO на 12-й неделе терапии Спиролто Респиматом объем вдоха увеличивался на 234 мл в сравнении с плацебо [17]. В рамках данных исследований было показано, что терапия препаратом Спиролто Респимат повышает толерантность пациентов к физической нагрузке в сравнении с плацебо, а также с монотерапией тиотропия бромидом (5 мкг) и олодатеролом (5 мкг) [16, 17].

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРЕПАРАТА СПИРОЛТО РЕСПИМАТ

Фармакоэкономическая оценка препарата Спиролто Респимат при применении у больных с ХОБЛ была проведена в ряде европейских стран [18–20]. Во всех представленных исследованиях проводился анализ «затраты – эффективность» с помощью модели Маркова.

В рамках используемой модели за основу были взяты результаты исследования TONADO, в соответствии с которыми на фоне терапии у пациентов отмечался временный прирост постбронходилатационного ОФВ₁. Выраженность прироста ОФВ₁ варьировала с учетом применяемой бронходилатационной терапии. Последующее снижение показателей ОФВ₁ происходило фиксированными темпами в зависимости от класса ХОБЛ (в соответствии со спирометрической классификацией GOLD) и независимо от применяемой терапии. Данные о степени снижения спирометрических показателей на основании класса ХОБЛ были получены из 4-летнего исследования UPLIFT [21]. Риск обострений был рассчитан с учетом частоты обострений, возникших у пациентов в течение предыдущих 12 месяцев, на основании данных исследования UPLIFT. Смертность пациентов рассчитывалась на основании сопоставления статистических данных по общей смертности в популяции с данными исследования TIOSPIR [22] о смертности пациентов в зависимости от класса ХОБЛ, возраста и пола.

В качестве критерия полезности был использован индекс QALY (число сохраненных лет качественной жизни). Коэффициенты полезности состояний рассчитывались отдельно для каждого класса ХОБЛ и для случаев обострения ХОБЛ различной тяжести.

В рамках проведения исследований учитывались только прямые медицинские затраты (затраты на бронходилатационную терапию, медицинскую помощь при каждой из стадий ХОБЛ стабильного течения, а также затраты на лечение средних и тяжелых обострений заболевания).

В исследовании, проводимом в Италии, затраты и показатели эффективности дисконтировались по дисконтной ставке 3% [18]; в исследовании, проводимом в Нидерландах, затраты дисконтировались по ставке 4%, показатели эффективности – по ставке 1,5% [19]; в исследовании, проводимом в Великобритании, ставка дисконтирования составила 3,5% как для затрат, так и для показателей эффективности [20].

Временной горизонт для всех исследований составлял 15 лет и был разбит на циклы продолжительностью 1 месяц.

В Италии был выполнен сравнительный фармакоэкономический анализ применения препарата Спирива Респимат и препарата Спирива Респимат в качестве поддерживающей терапии у пациентов с ХОБЛ [18]. По завершении 15-летнего горизонта анализа полезность препарата Спирива Респимат для 1 пациента с учетом дисконтирования составила 7,43 QALY при затратах 27 598 евро, для препарата Спирива Респимат – 7,27 QALY при затратах 26 431 евро. Рассчитанный показатель ICUR (инкрементальный коэффициент «затраты – полезность») с учетом дисконтирования составил 7 518 евро/QALY и был значительно ниже порога готовности платить, принятого в данной стране. Таким образом, применение препарата Спирива Респимат у пациентов с ХОБЛ было признано затратно-эффективным.

В рамках фармакоэкономического исследования, проводимого в Нидерландах, выполнялся сравнительный анализ применения препаратов Спирива Респимат и Спирива Респимат у пациентов с ХОБЛ [19]. На момент окончания горизонта анализа с учетом дисконтирования в пересчете на 1 пациента полезность препарата Спирива Респимат составила 7,62 QALY при затратах 25 002 евро. Показатель QALY для препарата Спирива Респимат составил 7,55 QALY при затратах 24 494 евро.

Для препарата Спирива Респимат показатель ICUR с учетом дисконтирования составил 5 981 евро/QALY, терапия препаратом Спирива Респимат была признана затратно-эффективной.

В Великобритании осуществлялся анализ фармакоэкономической эффективности препарата Спирива Респимат в сравнении с 4 комбинациями длительно действующих антагонистов М-холинорецепторов и длительно действующих агонистов β_2 -адренорецепторов: Ультибро Бризхалер (гликопиррония бромид + индакатерол), Аноро Эллипта (вилантерол + умеклидиния бромид), Дуаклир Джелуэйр (аклидиния бромид + формотерол) и комбинированной терапией тиотропия бромидом и сальметеролом [20].

Для фармакоэкономического анализа, проводимого в Великобритании, в отличие от двух представленных выше исследований, прирост показателя ОФВ₁ у пациентов оценивался на фоне 2-недельной терапии анализируемыми препаратами, данные по спирометрическим показателям были получены из сравнительного анализа различных схем терапии. Последующее снижение показателя ОФВ₁ по завершении 2-недельной терапии оценивалось аналогично исследованиям, представленным выше.

По окончании 15-летнего горизонта исследования было выявлено, что показатели полезности препаратов Ультибро Бризхалер, Аноро Эллипта и Спирива Респимат были равными при одинаковых затратах. Таким образом,

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.

Реклама



www.asurgery.ru

• НОВОСТИ
• АРХИВ ВЫПУСКОВ



РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
remedium@remedium.ru

препараты показали идентичную фармакоэкономическую эффективность.

Полезность препарата Дуаклир Джентуэйр, в сравнении с препаратом Спиолто Респимат, в пересчете на 1 пациента была ниже на 0,15 QALY при превышении затрат на 754 фунта стерлингов. Таким образом, терапия препаратом Спиолто Респимат являлась доминантной в сравнении с терапией препаратом Дуаклир Джентуэйр.

Показатели полезности комбинированной терапии тиотропия бромидом и салметеролом и препарата Спиолто Респимат были равны, однако затраты, ассоциированные с терапией тиотропия бромидом и салметеролом, были выше таковых для Спиолто Респимата. В связи с этим препарат Спиолто Респимат являлся доминантным в сравнении с комбинацией «тиотропия бромид – салметерол».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные клинических исследований свидетельствуют о том, что применение препарата Спиолто Респимат у больных с ХОБЛ в сравнении с плацебо, а также с монотерапией тиотропия бромидом (5 мкг) и олодатеролом (5 мкг) достоверно улучшает спирометрические показатели, снижает одышку, а также улучшает качество жизни, связанное со здоровьем. Также

было выявлено, что риск обострений у пациентов с ХОБЛ достоверно ниже в сравнении с монотерапией тиотропия бромидом (5 мкг).

Результаты ряда проведенных в Европе фармакоэкономических исследований с помощью метода «затраты – полезность» показали, что терапия препаратом Спиолто Респимат по показателям полезности превосходит монотерапию тиотропия бромидом (5 мкг) и является затратно-эффективной в условиях систем здравоохранения стран, в которых проводилось исследование.

При сравнении с другими комбинациями длительно действующих антагонистов М-холинорецепторов и длительно действующих агонистов β_2 -адреноцепторов было выявлено, что препарат Спиолто Респимат является доминантным в сравнении с препаратом Дуаклир Джентуэйр и комбинированной терапией тиотропия бромидом и салметеролом, а также идентичным по показателю «затраты – полезность» с препаратами Ультибро Бризхалер и Аноро Эллипта.

Таким образом, было выявлено, что Спиолто Респимат является фармакоэкономически обоснованным вариантом поддерживающей терапии у взрослых пациентов с ХОБЛ.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Global Strategy for the Diagnosis, Management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2017. <http://goldcopd.org/>.
- Newman SP. Inhaler treatment options in COPD. *Eur Resp Rev*, 2005, 14: 102–108.
- Hodder R, Price D. Patient preferences for inhaler devices in chronic obstructive pulmonary disease: experience with Respimat® Soft Mist™ Inhaler. *Int J of COPD*, 2009, 4: 381–390.
- Spiolto Respimat 2.5 microgram/2.5 microgram, inhalation solution [summary of product characteristics]. 2016. http://mri.medagencies.org/download/NL_H_3157_001_.
- Hochrainer D, Hölz H, Kreher C, Scaffidi L, Spallek M, Wachtel H. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers. *J of Aerosol Med*, 2005 September, 18(3): 273–282.
- Ram FSF, Carvalho CR, White J. Clinical effectiveness of the Respimat® inhaler device in managing chronic obstructive pulmonary disease: evidence when compared with other handheld inhaler devices. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2011, 6: 129–139.
- Newman SP, Brown J, Steed KP, Reader SJ, Kladders H. Lung deposition of fenoterol and fluticasone delivered using a novel device for inhaled medicines: comparison of RESPIMAT with conventional metered-dose inhalers with and without spacer devices. *Chest*, 1998, 113(4): 957–963.
- Pitcairn G, Reader S, Pavia D, Newman S. Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler. *J Aerosol Med*, 2005, 18(3): 264–272.
- Calverley PM, Könen-Bergmann M, Richard F, Bell S, Hohlfeld JM. Tiotropium Respimat Versus HandiHaler: Comparison of Bronchodilator Efficacy of Various Doses in Clinical Trials. *Adv Ther*, 2016 May, 33(5): 786–93.
- Caillaud D, Le Merre C, Martinat Y, Aguilaniu B, Pavia D. A dose-ranging study of tiotropium delivered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients. *Int J of COPD*, 2007, 2(4): 559–565.
- Ichinose M, Fujimoto T, Fukuchi Y. Tiotropium 5microg via Respimat and 18 microg via handi-haler, efficacy and safety in Japanese COPD patients. *Respir Med*, 2010, 104(2): 228–236.
- Derom E, Brusselle GG, Joos GF. Efficacy of tiotropium-olodaterol fixed-dose combination in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11: 3163–3177.
- Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, Grönke L, Hallmann C, Bennett N et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med*, 2015, 109(10): 1312–1319.
- Beeh KM, Westerman J, Kirsten AM, Hébert J, Grönke L, Hamilton A et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*, 2015, 32: 53–59.
- Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjerrmer L, Derom E, Ferguson G et al. Tiotropium and olodaterol fixed dose combination versus monocomponents in COPD (GOLD 2–4). *Eur Respir J*, 2015, 45(4): 969–979.
- O'Donnell D, Casabur R, De Sousa D, Xue W, Frith P, Hamilton A et al. Effects of 6 weeks' treatment with once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination on inspiratory capacity and exercise endurance in patients with COPD: The Moracto™ studies. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191: A3972.
- Maltais F, Iturri JB, Kirsten AM, Singh D, Hamilton A, Tetzlaff K et al. Effects of 12 weeks of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination on exercise endurance in patients with COPD. *Eur Respir J*, 2014, 44(Suppl 58): 238.
- Selya-Hammer C, Gonzalez-Rojas GN, Baldwin M, Ternouth A, Miravittles M, Maureen Rutten-van Mölken M. Development of an enhanced health-economic model and cost-effectiveness analysis of tiotropium + olodaterol Respimat® fixed-dose combination for chronic obstructive pulmonary disease patients in Italy. *Ther Adv Respir Dis*, 2016, 10(5): 391–401.
- Job FM van Boven, Kocks WHJ, Postma JM. Cost-effectiveness and budget impact of the fixed-dose dual bronchodilator combination tiotropium-olodaterol for patients with COPD in the Netherlands. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016 Sep 19, 11: 2191–2201.
- Tebboth A, Ternouth A, Gonzalez-Rojas N. UK-specific cost-effectiveness of tiotropium + olodaterol fixed dose combination versus other LAMA + LABA combinations in patients with COPD. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2016 Nov 7, 8: 667–674.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S et al. UPLIFT Study Investigators. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*, 2008, 359(15): 1543–1554.
- Wise RA, Anzueto A, Calverley P, Dahl R, Dusser D, Pledger G, et al. The Tiotropium Safety and Performance in Respimat Trial (TIOSPIR), a large scale, randomized, controlled, parallel-group trial-design and rationale. *Respir Res*, 2013, 14: 40.