

Фармакоэкономический анализ доступности ингаляционных лекарственных средств, применяемых в лечении ХОБЛ

Абдуллаев Мусалитдин Абсаламович¹, Гречухин Антон Игоревич¹,
Орлова Екатерина Алексеевна¹, Кантемирова Бэла Исмаиловна¹

¹ ФГБОУ ВО "Астраханский ГМУ" Минздрава России

Корреспонденция, касающаяся этой статьи, должна быть адресована Абдуллаеву М.А., Астраханский государственный медицинский университет, адрес: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская 121, e-mail: abdullaev-musalitdin@mail.ru

Актуальность исследования и наличие пробелов в существующем знании на тему. Применение ингаляционных бронхолитиков и глюкокортикостероидов (ГКС) способствует улучшению функциональных показателей легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), а также снижает число средних и тяжелых обострений. На современном фармацевтическом рынке России представлено большое количество ингаляционных препаратов, являющихся как монокомпонентными, так и комбинациями двух и трех лекарственных средств (ЛС). Зачастую, референтные и воспроизведенные лекарственные препараты (ЛП) имеют различную стоимость и не всегда являются экономически либо физически доступными разным слоям населения. В этой связи целью данного исследования явилось проведение сравнительного фармакоэкономического анализа ингаляционных бронхолитических и противовоспалительных средств с определением уровня экономической доступности. Методы. Проанализированы препараты из групп адrenomиметиков для ингаляционного применения (АТХ код R03A), антихолинолитические и глюкокортикостероидные (ГКС) препараты для ингаляционного применения, используемых в лечении ХОБЛ (АТХ код R03B). Информация о цене на ЛП получена из государственного реестра предельных отпускных цен и интернет ресурса «Аптека.ру». Для оценки доступности анализируемых групп препаратов рассчитывались коэффициенты адекватности платежеспособности ($C_{a.s}$) и показатели ликвидности цен (C_{liq}). Результаты и их обсуждение. Наиболее доступным среди ГКС был беклометазон в форме дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) 50 мкг ($C_{liq} = 52\%$; $C_{a.s} = 0,338\%$), среди короткодействующих бронхолитиков экстренной помощи наиболее доступным оказался сальбутамол в форме ДАИ100 мкг ($C_{liq} = 58\%$; $C_{a.s} = 0,156\%$). Большая доступность выявлена для отечественных производителей ЛС (95% ДИ: 0,690 – 1,000; $p = 0,007$), однако для некоторых препаратов получены противоположные данные. Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о неоднородной структуре уровня доступности среди ингаляционных ЛС, используемых в лечении ХОБЛ. Учитывая широкий ассортимент данных ЛС, для своевременного информирования медицинских и фармацевтических работников целесообразным является систематическое изучение этих лекарственных групп с применением методик фармакоэкономического анализа.

Ключевые слова: ХОБЛ, бронхолитики, глюкокортикостероиды, экономическая доступность, ликвидность цен, фармакоэкономика

Введение

ХОБЛ – это заболевание, для которого характерны стойкие респираторные симптомы и ограни-

чение воздушного потока, требующее превентивных мер и оптимального лечения (Vogelmeier et al., 2020). ХОБЛ признана третьей по значимости причиной смерти во всем мире в 2016 году¹

¹ World Health Organization, The top 10 causes of death. <https://www.who.int/en/newsroom/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>, 2018

и четвертой по значимости причиной смерти в США в 2017 году (Heron et al., 2019). По имеющимся данным распространенность ХОБЛ в 2017 г. составила около 300 миллионов человек (James et al., 2018). В 2016 году экономическое бремя ХОБЛ в РФ составило 18,8% (170,3 млрд руб.) всех потерь и затрат от болезней органов дыхания (БОД) (Концевая и др., 2019), значительный экономический ущерб от этого заболевания отмечался и в регионах страны (Орлова и др., 2021). В ближайшие годы ожидается неуклонный рост бремени ХОБЛ из-за старения населения и продолжающегося воздействия факторов риска, включая табачный дым, производственную пыль, химические отходы и загрязнение воздуха (Mannino & Buist, 2007).² Превентивные меры в виде пневмококковой вакцинопрофилактики и лекарственной терапии в целом направлены на снижение осложнений в виде пневмоний, а также на уменьшение частоты обострений ХОБЛ (Орлова и др., 2020; Игнатова и др., 2015; Орлова и др., 2021; Игнатова и др., 2019). Согласно рекомендациям глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) бронходилататоры составляют основу поддерживающего лечения ХОБЛ и рекомендуются в качестве начальной терапии для всех групп пациентов (Vogelmeier et al., 2017)² Пациентам, отнесенным к GOLD-группе А (низкая симптоматическая нагрузка и низкий риск обострения), рекомендуется начинать лечение бронходилататорами короткого или длительного действия в зависимости от их влияния на одышку, тогда как пациентам, классифицированным в GOLD-группы В или С (высоко выраженная симптоматика и низкий уровень обострений или низкая выраженность симптомов и высокий риск обострений, соответственно) предложены бронходилататоры длительного действия в комбинации в качестве начальной терапии (Singh et al., 2019).² Однако, некоторые пациенты, использующие мускариновые антагонисты длительного действия (LAMA) или β2-агонисты длительного действия (LABA), также применяют β2-агонисты короткого действия (SABA) в качестве экстренной терапии (Naya et al., 2019).

На Российском фармацевтическом рынке имеется большое количество воспроизведенных ЛП из группы бронхолитиков, часть из которых отне-

сена к взаимозаменяемым (Орлова и др., 2021). В маркетинговом анализе рынка ингаляционных ЛС для лечения ХОБЛ, проведенном в 2015 году Волостной В.М. с соавторами (Волостная и др., 2015) было выявлено, что к концу 2014 года на фармацевтическом рынке РФ зарегистрировано 133 торговых наименований ЛС для лечения ХОБЛ.

Анализ доступности ЛП для лечения ХОБЛ проводился в Украинском исследовании (Яковлева & Бондаренко, 2015), ликвидность цен на ЛП (cost variation) широко изучалась в Индии, как для препаратов для лечения ХОБЛ (Payal et al., 2021), так и для других групп ЛС (Ray et al., 2020; Bhandari, 2019; Chaudhari & Zaveri, 2019; Paunekar & Bhave, 2015). В России подобных анализов не проводилось, что определяет цель настоящего исследования: проведение сравнительного фармакоэкономического анализа ингаляционных бронхолитических и противовоспалительных средств с определением уровня экономической доступности.

Материалы и методы

Проведено исследование по определению экономической доступности ингаляционных ЛП из группы симпатомиметиков для ингаляционного применения (АТХ код R03A) и других препаратов для ингаляционного применения для лечения бронхиальной астмы (АТХ код R03B).

Отбор препаратов из соответствующих групп по АТХ проводился на основании Российских клинических рекомендаций (2018)³ и GOLD (2020)², а именно выбраны препараты для лечения ХОБЛ, обладающие противовоспалительными и бронхолитическими свойствами. Критерии исключения были следующие: отсутствие сведений о цене ЛП.

Сведения о зарегистрированных в стране ЛП были получены из государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС).⁴ Были проанализированы торговые наименования по каждому МНН, включенному в анализ с определением соотношения отечественных и зарубежных производителей.

В Таблице 1 представлены лекарственные средства, включенные в анализ.

² Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2020 report). (2019). <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>

³ Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких https://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf

⁴ Государственный реестр лекарственных средств. – 2021. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 11.08.2021).

Таблица 1

Лекарственные средства, для которых проводилась оценка доступности

МНН	Лекарственная форма	Дозировка	Принадлежность перечню ЖНВЛП
	ДАИ	100 мкг/доза	
Сальбутамол	Порошок для ингаляций дозированный	250 мкг/доза	Входит
	Раствор для ингаляций	1 мг/мл	
Фенотерол	ДАИ	100 мкг/доза	Не входит
	Раствор для ингаляций	1 мг/мл	
	ДАИ	12 мкг/доза	
		12 мкг/доза	
Формотерол	Порошок для ингаляций дозированный	4,5 мкг/доза	Входит
		9 мкг/доза	
	Капсулы с порошком для ингаляций	12 мкг/доза	
Индакатерол	Капсулы с порошком для ингаляций	150 мкг	Входит
		300 мкг	
Ипратропия бромид	ДАИ	20 мкг/доза	Входит
	Раствор для ингаляций	0.25 мг/мл	
Тиотропия бромид	Капсулы с порошком для ингаляций	18 мкг	Входит
	Раствор для ингаляций	2.5 мкг/доза	
	Суспензия для ингаляций	800 мкг/2 мл	
Беклометазон		50 мкг/доза	Входит
	ДАИ	100 мкг/доза	
		250 мкг/доза	
		50 мкг/доза	
Флутиказон	ДАИ	125 мкг/доза	Не входит
		250 мкг/доза	
		100 мкг/доза	
	Порошок для ингаляций дозированный	200 мкг/доза	
		0,25 мг/мл	
	Раствор для ингаляций	0,5 мг/мл	
Будесонид		0.25 мг/мл	Входит
	Суспензия для ингаляций	0.5 мг/мл	
		100 мкг/доза	
	Капсулы с порошком для ингаляций	200 мкг/доза	
		400 мкг/доза	

Примечание. ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.

Ценовые характеристики для ЛП, входящих в перечень ЖНВЛП были получены из государственного реестра отпускных цен⁵, а именно предельная отпускная цена производителя. Следующим этапом были рассчитаны оптовые цены (отпускная цена производителя + оптовая надбавка и НДС), а также розничные цены. Для ЛП, не входящих в перечень ЖНВЛП цена определялась как среднее значение стоимости в столицах 8 федеральных округов РФ: (Центральный (ЦФО), Южный (ЮФО), Северо-Западный (СЗФО), Северо-Кавказский (СКФО), Приволжский (ПФО), Уральский (УФО), Сибирский (СФО), Дальневосточный (ДФО) по данным интернет-ресурса «Аптека.ру».⁶

Доступность ингаляционных бронхолитических препаратов оценивалась по значениям коэффициента адекватности платежеспособности ($C_{a.s}$) и показателю ликвидности цен (C_{liq}), которые рассчитывались по формулам (Sarangi et al., 2018; Кухтенко и др., 2017; Nemchenko et al., 2019):

$$C_{liq} = (P_{i\max} - P_{i\min}) / P_{i\min} \times 100\%,$$

где C_{liq} – показатель ликвидности цен; $P_{i\max}$ – максимальная оптовая цена ЛП; $P_{i\min}$ – минимальная оптовая цена ЛП.

$$C_{a.s} = P / W_{a.w},$$

где $C_{a.s}$ – коэффициент адекватности платежеспособности; P – средневзвешенная розничная цена на препарат за исследуемый период; $W_{a.w}$ – средняя заработная плата в исследуемом регионе за исследуемый период.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.4.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Соответствие количественных показателей нормальному распределению оценивалось с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) нижнего и верхнего квартилей ($Q1 - Q3$). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Направление и теснота корреляционной

связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Результаты

Результаты анализа показали различный уровень доступности среди монокомпонентных ингаляционных препаратов, обладающих бронхолитической и противовоспалительной активностью. В Таблице 2 представлены основные результаты по определению максимальной и минимальной оптовой цены, а также показатели ликвидности цен.

Основные результаты по определению коэффициентов адекватности платежеспособности представлены в Таблице 3.

Нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязи показателя «Количество производителей» и показателя C_{liq} . В Таблице 4 представлены основные результаты корреляционного анализа.

Наблюдаемая зависимость показателя C_{liq} от показателя «Количество производителей» описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$YC_{liq} = 4,604 \times X_{\text{Количество производителей}} + 2,37$$

Был проведен анализ показателя $C_{a.s}$ в зависимости от показателя «Производитель». Показатель «Производитель» имел два значения (Таблица 5): преобладание отечественных препаратов («о»), либо преобладание зарубежных ЛП («з»).

Исходя из полученных данных при оценке показателя $C_{a.s}$ в зависимости от показателя «Производитель», нами были установлены стати-

⁵ Государственный реестр предельных отпускных цен (rosminzdrav.ru) <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>

⁶ Аптека.ру: сервис заказа лекарств. (2021). <https://apteka.ru/> (дата обращения 12.09.2021).

Таблица 2

Показатель ликвидности цен исследуемых лекарственных препаратов

МНН	ЛФ, дозировка	Количество производителей	Мах цена, рублей	Min цена, рублей	C _{лиq} (%)		
Беклометазон	ДАИ, 200 доз	50 мкг	8	256,31	168,33	52	
		100 мкг	8	318,98	286,44	11	
		250 мкг	8	400,29	353,65	13	
	Суспензия для ингаляций	800 мкг	1	760,23	760,23	0	
		100 мкг	1	217,36	217,36		
	Капсулы с порош-ком для ингаляций	200 мкг	1	319,38	319,38	0	
		400 мкг	1	638,77	638,77		
Будесонид	Раствор для ингаляций, 20 мл	0,25 мг/мл	2	252,66	227,37	11	
		0,5 мг/мл	2	319,74	318,34	0,4	
		0,25 мг/мл	3	538,59	493,14	9,2	
	Суспензия для ингаляций, 40 мл	0,5 мг/мл	3	757,41	693,48	9,2	
		Порошок для ингаляций	200 мкг	3	694,30	372,52	86,4
	Флутиказон	ДАИ, 120 доз	50 мкг	1	744,7	744,7	0
			125 мкг	1	1063,23	1063,23	0
250 мкг			1	1502,45	1502,45	0	
Ипратропия бромид	ДАИ, 200 доз	20 мкг	4	280	220,56	26,9	
	Раствор для ингаляций, 20 мл	0,25 мг/мл	5	192,52	118,13	63	
Тиотропия бромид	Капсулы с порошком для ингаляций, 60 шт	18 мкг	3	1900,44	1520,2	25	
	Раствор для ингаляций, 60 доз	2,5 мкг	1	1891,82	1891,82	0	
	ДАИ, 200 доз	100 мкг	12	122,52	77,54	58,0	
Сальбутамол	Раствор для ингаляций, 20 шт	1 мг/мл	3	182,6	158,47	15,2	
	Порошок для ингаляций Дозированный, 200 доз	250 мкг	1	96,37	96,37	0	
	Раствор для ингаляций, 20 мл	1 мг/мл	3	370	283,02	31	
Фенотерол	ДАИ, 200 доз	100 мкг	3	469,42	363	29	
	ДАИ, 120 доз	12 мкг	3	1331,132	1085,7	23	
	Порошок для ингаляций до-зированный 120 доз	12 мкг	1	1199,66	1199,66	0	
	Формотерол	Порошок для ингаляций до-зированный 60 доз	4,5 мкг	1	519,08	519,08	0
9 мкг			1	661,83	661,83	0	
Капсулы с порошком для ингаляций, 30 доз			3	322,70	275,55	17	
Капсулы с порошком для ингаляций, 60 доз		12 мкг	3	645,39	551,65	17	
Индакатерол	Капсулы с порошком для ингаляций, 30 доз	150 мкг	1	1454,97	1454,97	0	
		300 мкг	1	1334,80	1334,80	0	

Примечание. C_{liq} – показатель ликвидности цен; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; Мах цена – максимальная цена на препарат; Min цена – минимальная цена на препарат.

Таблица 3

Коэффициенты адекватности платежеспособности исследуемых лекарственных препаратов

МНН	ЛФ, дозировка	Max Ca.s, %	Min Ca.s, %	Ca.s зарубежных ЛП*, %	Ca.s отечествен- ных ЛП*, %
Беклометазон	ДАИ, 200 доз	50 мкг	0,515	0,338	0,339
		100 мкг	1,171	0,539	0,724
		250 мкг	1,860	0,710	1,143
	Суспензия для ингаляций	800 мкг	1,526	1,526	1,526
		100 мкг	0,436	0,436	0,436
	Капсулы с порошком для ингаляций	200 мкг	0,641	0,641	–
Будесонид	Раствор для ингаляций, 20 мл	400 мкг	1,282	1,282	1,282
		0,25 мг/мл	0,507	0,456	–
		0,5 мг/мл	0,642	0,639	–
	Суспензия для ингаляций, 40 мл	0,25 мг/мл	1,081	0,990	1,036
		0,5 мг/мл	1,520	1,392	1,456
		200 мкг	1,394	0,748	1,071
Флутиказон	ДАИ, 120 доз	200 мкг	1,394	0,748	1,071
		50 мкг	1,495	1,495	1,495
		125 мкг	2,134	2,134	2,134
Ипратропия бромид	ДАИ, 200 доз	250 мкг	3,016	3,016	3,016
	Раствор для ингаляций, 20 мл	20 мкг	0,618	0,487	0,487
Тиотропия бромид	Капсулы с порошком для ингаляций, 60 шт	0,25 мг/мл	0,386	0,237	0,312
		18 мкг	3,718	2,974	3,718
	Раствор для ингаляций, 60 доз	2,5 мкг	3,701	3,701	3,701
Сальбутамол	ДАИ, 200 доз	100 мкг	0,246	0,156	0,204
	Раствор для ингаляций, 20 шт	1 мг/мл	0,367	0,318	0,318
	Порошок для ингаляций Дозированный, 200 доз	250 мкг	0,193	0,193	–
Фенотерол	Раствор для ингаляций, 20 мл	1 мг/мл	0,743	0,568	0,743
	ДАИ, 200 доз	100 мкг	0,942	0,729	0,942
	ДАИ, 120 доз	12 мкг	2,672	2,179	–
	Порошок для ингаляций до- зированный 120 доз	12 мкг	2,408	2,408	2,408
Формотерол	Порошок для ингаляций до- зированный 60 доз	4,5 мкг	1,042	1,042	1,042
	Капсулы с порошком для ин- галяций, 30 доз	9 мкг	1,329	1,329	1,329
		0,648	0,553	0,648	0,553
		12 мкг	1,296	1,107	1,296
Индакатерол	Капсулы с порошком для ин- галяций, 30 доз	150 мкг	2,921	2,921	2,921
		300 мкг	2,679	2,679	2,679

Примечание. * - указаны средние значения C_{liq} – показатель ликвидности цен; $C_{a.s}$ – коэффициент адекватности платежеспособности; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; Max, Min $C_{a.s}$ – максимальное и минимальное значение коэффициента адекватности платежеспособности.

Таблица 4

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателя «Количество производителей» и показателя C_{liq}

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Количество производителей – C_{liq}	0,886	Высокая	< 0,001*

Примечание.* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); C_{liq} – показатель ликвидности цен.

стически значимые различия ($p = 0,007$) (используемый метод: U-критерий Манна–Уитни).

Площадь под ROC-кривой составила $0,860 \pm 0,087$ с 95% ДИ: 0,690 – 1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,007$).

Пороговое значение показателя $C_{a.s}$ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,710. «з» прогнозировалось при значении показателя $C_{a.s}$ ниже данной величины или равной ей. Чувствительность и специфичность модели составили 80,0% и 90,0%, соответственно.

Таблица 5

Анализ показателя $Ca.s$ в зависимости от показателя «Производитель»

Показатель	Категории	$Ca.s$			p
		Me	$Q_1 - Q_3$	n	
Производитель	з	1	1 – 2	10	0,007*
	о	0	0 – 1	10	

Примечание.* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); $Ca.s$ – коэффициент адекватности платежеспособности.

Рисунок 1

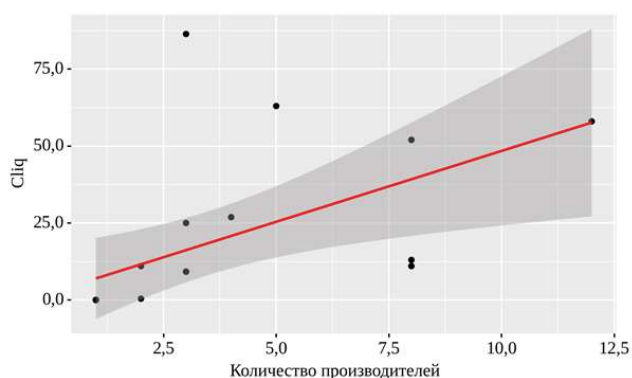
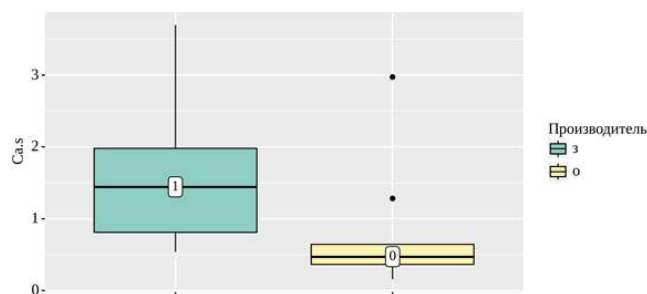
График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателя C_{liq} от показателя «Количество производителей»Примечание. C_{liq} – показатель ликвидности цен.

Рисунок 2

Анализ показателя $C_{a.s}$ в зависимости от показателя «Производитель»Примечание. $C_{a.s}$ – коэффициент адекватности платежеспособности; Производитель «з»(1), «о»(0) – зарубежные и отечественные производители лекарственных препаратов.

Обсуждение полученных результатов

Как видно из Таблицы 2, для всех ЛП, включенных в анализ, показатель ликвидности цен был менее 100%. Это может отражать низкую конкуренцию на фармацевтическом рынке ингаляционных препаратов, а также корреляцию с фактом принадлежности большинства ЛС перечню ЖНВЛП.

Противовоспалительная терапия является немаловажным аспектом в лечении пациентов с ХОБЛ, в то же время зачастую ввиду поздней постановки диагноза ее возможности несколько ограничены (Matera et al., 2021). Противовоспалительная терапия глюкокортикостероидами (ГКС) показана всем пациентам с обострением ХОБЛ, при этом ингаляционные формы наиболее предпочтительны в аспекте безопас-

ности и минимизации побочных эффектов (Hasan et al., 2020). В наше исследование включены ГКС беклометазон, будесонид и флутиказон в различных лекарственных формах (ЛФ) и дозировках (Таблица 1). Результаты анализа (Таблица 2) демонстрируют наибольшие значения показателя C_{liq} у будесонида (86,4%) в форме дозированного порошка для ингаляций 200 мкг/доза и у беклометазона в виде ДАИ 50 мкг (52%). Наименьшее значение C_{liq} (0,4%) принадлежит будесониду в форме раствора для ингаляций 0,5 мг/мл. Воспроизведенные ЛП отсутствовали у будесонида в форме капсул с порошком для ингаляций, беклометазона в форме суспензии для ингаляции, а также у флутиказона в форме ДАИ (показатели $C_{liq} = 0$). Отличные от наших результаты были получены в исследовании Payal B. и соавторов (Payal et al., 2021), в котором будесонид в форме раствора для ингаляций напротив имел наибольшее значение C_{liq} .

По значениям коэффициента $C_{a.s}$ (Таблица 3) наибольшей доступностью среди ИГКС (наименьшее значение $C_{a.s}$) обладает беклометазон в форме ДАИ в дозировке 50 мкг. Следует также отметить, что для вышеупомянутой формы беклометазона более доступными являлись ЛП зарубежного производства. Наименее доступным ИГКС (имеет наибольшее значение $C_{a.s}$) является флутиказон в форме ДАИ в дозировках 125 и 250 мкг ($C_{a.s}$ 2,134% и 3,016% соответственно). В совокупности анализируя полученные данные, можно сделать вывод о наибольшей доступности беклометазона в форме ДАИ 50 мкг среди противовоспалительных ингаляционных ЛП, включенных в анализ. В исследовании Яковлевой Л.В. (Яковлева & Бондаренко, 2015) наименьшими значениями $C_{a.s}$ в 2014-2015 году на Украинском фармацевтическом рынке также обладал беклометазон в форме ДАИ (0,29%), а наименее доступной была суспензия флутиказона для ингаляций в дозе 2 мг/мл (53,98%).

В лечении стабильных пациентов с ХОБЛ важную роль в уменьшении симптомов и обострений играют ингаляционные бронходилататоры. Известно, что ежедневное применение LABA и LAMA улучшают функциональные показатели легких, снижают одышку и способствуют уменьшению числа обострений (Koarai et al., 2020; Визель и др., 2020).

Монокомпонентные препараты из группы адreno-блокаторов и антихолинергических средств в настоящее время служат основой для лечения больных ХОБЛ (Keeley & Partridge, 2019; Tashkin, 2016). Учитывая жизненно-необходимую потребность в данных препаратах, важным требованием для них будет высокий уровень доступности. В нашем

исследовании экономическая доступность определялась среди таких ингаляционных бронходилатирующих ЛП как: ипратропия бромид, тиотропия бромид, сальбутамол, фенотерол, формотерол, индакатерол.

По показателю ликвидности цен (таблица 2), наиболее доступными являлись ипратропия бромид в форме раствора для ингаляций и сальбутамол в виде ДАИ (C_{liq} 63% и 58% соответственно). Следует указать, что многие препараты из этих групп не имели воспроизведенных ЛС, следовательно, имели нулевой показатель C_{liq} . Наиболее низкие значения анализируемого показателя (15,2%) были у сальбутамола в виде раствора для ингаляций. Сравнивая значения $C_{a.s}$, нами были отмечены наименьшие величины коэффициента (наибольшая доступность) у сальбутамола в форме ДАИ и дозированного порошка для ингаляций ($C_{a.s}$ 0,156% и 0,193% соответственно), в то время как тиотропия бромид в форме капсул с порошком для ингаляций $C_{a.s}$ имел наивысшее значение.

На Рисунке 1 видна зависимость значений показателя C_{liq} от имеющегося у ЛП количества производителей и нами было отмечено, что при увеличении показателя «Количество производителей» на 1 следует ожидать увеличение показателя C_{liq} на 4,604. Полученная модель объясняет 31,7% наблюдаемой дисперсии показателя C_{liq} . Дополнительно была выявлена статистически значимая разница между величинами $C_{a.s}$ ЛП в зависимости от преобладающего типа производителя (Рисунок 2). Так ЛС с преобладанием зарубежных производителей в среднем имели более высокие значения $C_{a.s}$ (меньшую доступность) (95% ДИ: 0,690 – 1,000; $p = 0,007$).

Ограничения исследования

Наше исследование имело следующие ограничения: при расчетах учитывались предельные отпускные цены производителей из государственного реестра отпускных цен с учетом НДС в качестве оптовых. Расчеты коэффициента адекватности платежеспособности ($C_{a.s}$) проводятся с учетом розничных цен на ЛП, тогда как в нашем исследовании применялись полученные расчетным способом оптовые цены с учетом НДС. В исследование включались только монокомпонентные ингаляционные препараты, обладающие противовоспалительной и бронхолитической активностью. Однако, в рекомендациях по лечению ХОБЛ преимущественную роль в фармакотерапии играют комбинированные препараты LAMA/LABA.

Заключение

Лечение ХОБЛ требует применения ЛП, обладающих противовоспалительными и бронходилатирующими свойствами. Зачастую на фармацевтическом рынке присутствуют препараты разных ценовых категорий, что делает их доступными всему населению. Наше исследование выявило различные показатели доступности среди монокомпонентных ингаляционных препаратов, применяемых при ХОБЛ. Наиболее доступным среди ГКС является беклометазон в форме ДАИ 50 мкг ($C_{liq} = 52\%$; $C_{a.s} = 0,338\%$), среди бронходилатирующих ЛС наиболее доступным оказался ДАИ сальбутамол 100 мкг ($C_{liq} = 58\%$; $C_{a.s} = 0,156\%$). Большая доступность выявлена для отечественных производителей ЛС (95% ДИ: 0,690 – 1,000; $p = 0,007$), однако для некоторых препаратов получены противоположные данные. Учитывая широкий ассортимент ингаляционных ЛС, применяемых при лечении ХОБЛ (монокомпонентные и комбинированные), детальное изучение препаратов этой группы фармакоэкономическими методиками является необходимым мероприятием для информирования медицинских и фармацевтических работников, а также выявления уровня доступности ЛП различных производителей.

Литература

- Визель, А. А., Белевский, А. С., & Визель, И. Ю. (2020). Тиотропия бромид – к эффективности и доступности антихолинергической терапии в реальной клинической практике. *Практическая пульмонология*, (3).
- Волостная, В. М., Прокопенко, И. П., & Шестаков, Г. Н. (2015). Маркетинговое изучение современного фармацевтического рынка ингаляционных бронхолитических ЛС для лечения хронической обструктивной болезни легких. *Современные проблемы науки и образования*, (1-1), 1850-1850.
- Игнатова, Г. Л., Антонов, В. Н., & Блинова, Е. В. (2019). Анализ эффективности совместной или последовательной вакцинации пневмококковыми и гриппозными вакцинами у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*, 91(8). <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000205>
- Игнатова, Г. Л., Антонов, В. Н., & Родионова, О. В. (2015). Экономическая оценка вакцинопрофилактики больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца. *Пульмонология*, 25(3), 312-319. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-3-312-319>
- Концевая, А. В., Муканеева, Д. К., Баланова, Ю. А., Худяков, М. Б., & Драпкина, О. М. (2019). Экономический ущерб от болезней органов дыхания и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2016 году. *Пульмонология*, 29(2), 159-166. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166>
- Кухтенко, А. С., Гладух, Е. В., & Назаркина, В. Н. (2017). Фармакоэкономическая оценка лекарственных средств для лечения стенокардии и неврозов. *Рецепт*, 20(4), 516-523.
- Орлова, Е. А., Дорфман, И. П., Орлов, М. А., & Абдуллаев, М. А. (2021). Фармакоэкономическое обоснование проведения антипневмококковой вакцинации в группах риска для профилактики внебольничных пневмоний среди взрослого населения астраханской области. *Фармация и фармакология*, 8(6), 436-445. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-6-436-445>
- Орлова, Е. А., Дорфман, И. П., Орлов, М. А., Абдуллаев, М. А., & Иванова, С. В. (2020). Актуальные вопросы вакцинопрофилактики хронической обструктивной болезни легких в условиях современной клинической практики. *Астраханский медицинский журнал*, 15(1). <https://doi.org/10.17021/2020.15.1.84.98>
- Орлова, Е. А., Дорфман, И. П., Орлов, М. А., Андреева, А. К., & Абдуллаев, М. А. (2021). Бронхолитическая и противовоспалительная терапия хронической обструктивной болезни легких с позиции взаимозаменяемости. *Пульмонология*, 31(4), 518-529. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-518-529>
- Орлова, Е. А., Умерова, А. Р., Дорфман, И. П., Орлов, М. А., & Абдуллаев, М. А. (2021). Оценка социально-экономического бремени хронической обструктивной болезни легких за 5-летний период – региональный аспект. *Фармация и фармакология*, 9(2), 130-138. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-2-130-138>
- Яковлева, Л. В., & Бондаренко, Д. В. (2015). Анализ доступности препаратов для лечения хронической обструктивной болезни легких украинских пациентов. *Український біофармацевтичний журнал*, (2), 4-10.
- Bhandari, P. R. (2019). Analysis of Cost Variation of Hypolipidemics Drugs. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 9(4). <https://doi.org/10.20936/jpbms/19/04/01>.
- Chaudhari, A., & Zaveri, J. R. (2019). Pharmacoeconomic study: A cost variation analysis of AKT drugs available in Indian market. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 6(1), 6-10. <https://doi.org/10.18231-2393-9087.2019.0002>.
- Hasan, S. S., Capstick, T., Zaidi, S. T. R., Kow, C. S., & Merchant, H. A. (2020). Use of corticosteroids

- in asthma and COPD patients with or without COVID-19. *Respiratory medicine*, 170, 106045. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106045>
- Heron, M. (2019). Deaths: Leading Causes for 2017, *National Vital Statistics Reports*, 68(6), 1-77.
- James, S. L., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Ababafati, C., Abbasi, N., ... & Briggs, A. M. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1789-1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
- Keeley, D., & Partridge, M. R. (2019). Emergency MDI and spacer packs for asthma and COPD. *The Lancet Respiratory Medicine*, 7(5), 380-382. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30046-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30046-3)
- Koarai, A., Sugiura, H., Yamada, M., Ichikawa, T., Fujino, N., Kawayama, T., & Ichinose, M. (2020). Treatment with LABA versus LAMA for stable COPD: a systematic review and meta-analysis. *BMC pulmonary medicine*, 20(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1152-8>
- Mannino, D. M., & Buist, A. S. (2007). Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *The Lancet*, 370(9589), 765-773. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61380-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61380-4)
- Matera, M. G., Cazzola, M., & Page, C. (2021). Prospects for COPD treatment. *Current Opinion in Pharmacology*, 56, 74-84. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2020.11.003>
- Naya, I., Tombs, L., Lipson, D. A., Boucot, I., & Comp-ton, C. (2019). Impact of prior and concurrent medication on exacerbation risk with long-acting bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease: a post hoc analysis. *Respiratory research*, 20(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1027-9>
- Nemchenko, A., Ie, G., Bondarenko, A., & Mishchenko, V. (2019). Pharmacoeconomic evaluation of availability of medicinal products used in symptomatic therapy of respiratory diseases. *Norwegian Journal of Development of the International Science*, (29-2).
- Paunikar, A. P., & Bhawe, K. A. (2015). Cost analysis of oral antidepressant drugs available in India. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 5(5), 367-371. <https://doi.org/10.5455/njppp.2015.5.1105201556>
- Payal, B., Kumar, A., & Saxena, H. (2021). Cost-minimization Analysis of Drugs Used in the Treatment of Asthma and COPD Diseases in India. *Current Drug Therapy*, 16(1), 83-88. <https://doi.org/10.2174/1574885515999200813193250>
- Ray, A., Najmi, A., Khandelwal, G., & Sadasivam, B. (2020). A cost variation analysis of drugs available in the indian market for the management of thromboembolic disorders. *Cureus*, 12(5). <https://doi.org/10.7759/cureus.7964>
- Sarangi, S. C., Kaur, N., Tripathi, M., & Gupta, Y. K. (2018). Cost analysis study of neuropsychiatric drugs: Role of National List of Essential Medicines, India. *Neurology India*, 66(5), 1427. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.241345>
- Singh, D., Agusti, A., Anzueto, A., Barnes, P. J., Bourbeau, J., Celli, B. R., ... & Vogelmeier, C. (2019). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. *European Respiratory Journal*, 53(5). <https://doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>
- Tashkin, D. P. (2016). A review of nebulized drug delivery in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 11, 2585. <https://dx.doi.org/10.2147%2FCOPD.S114034>
- Vogelmeier, C. F., Criner, G. J., Martinez, F. J., Anzueto, A., Barnes, P. J., Bourbeau, J., ... & Agusti, A. (2017). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(5), 557-582. <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0218PP>
- Vogelmeier, C. F., Román-Rodríguez, M., Singh, D., Han, M. K., Rodríguez-Roisin, R., & Ferguson, G. T. (2020). Goals of COPD treatment: focus on symptoms and exacerbations. *Respiratory medicine*, 166, 105938. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105938>

Pharmacoeconomic Analysis of Inhalation Drugs Availability Used in COPD Treatment

Musalitdin A. Abdullaev, Anton I. Grechukhin,
Ekaterina A. Orlova, Bela I. Kantemirova

¹ Astrakhan State Medical University

Correspondence concerning this article should be addressed to Musalitdin A. Abdullaev, Astrakhan State Medical University, address: 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russian Federation, e-mail: abdullaev-musalitdin@mail.ru

Relevance of the study and the presence of gaps in existing knowledge on topic. The use of inhalation bronchodilators and glucocorticosteroids (GCS) improves the functional parameters of the lungs in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), as well as reduces the number of middle and severe exacerbations. There are a large number of inhalation drugs in the modern Russian pharmaceutical market, which are both monocomponent and combinations of two and three drugs. Often, original and generic drugs have different costs and are not always economically or physically available to different population segments. Thus, the aim of this study was to conduct a comparative pharmacoeconomic analysis of inhalation bronchodilators and anti-inflammatory drugs to determine the level of economic availability. Methods. Drugs from the group of adrenomimetics for inhalational use (ATC code R03A), anticholinolytic and GCS for inhalation used in the COPD treatment (ATC code R03B) were analyzed. Information about the price of drugs is obtained from the state register of maximum selling prices and the Internet resource "Apteka.ru". To evaluate the availability of the analyzed groups of drugs, solvency adequacy coefficients ($C_{a.s.}$) and price liquidity indicators (C_{liq}) were calculated. Results and discussions. The most available among the GCS was beclomethasone in form of a metered-dose inhalator (MDI) 50 mcg ($C_{liq} = 52\%$; $C_{a.s.} = 0.338\%$), among short-acting emergency bronchodilators, salbutamol in MDI form 100 mcg ($C_{liq} = 58\%$; $C_{a.s.} = 0.156\%$) was the most available. Greater availability was found for domestic drug manufacturers (95% CI: 0.690 - 1,000; $p = 0.007$), however, the opposite data were obtained for several drugs. Conclusions. The obtained results show a heterogeneous structure among the levels of inhalation drugs availability used in COPD treatment. Taking into account the wide range of drug products, in order to inform medical and pharmaceutical workers in a timely way, it is advisable to systematically study these drug groups using pharmacoeconomic analysis methods.

Keywords: COPD, bronchodilators, glucocorticosteroids, economic availability, price liquidity, pharmacoeconomics

References

- Vizel, A. A., Belevskiy, A. S., & Vizel, I. Yu. (2020). Tiotropium Bromide: to Efficacy and Availability of Anticholinergic Therapy in Real Clinical Practice. *Prakticheskaya pul'monologiya* [Practical pulmonology], (3).
- Volostnaya, V. M., Prokopenko, I. P., & Shestakov, G. N. (2015). Marketing research of modern pharmaceutical market of inhaled treatment for hp bronchodilator chronic obstructive pulmonary disease. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], (1-1), 1850-1850.
- Ignatova, G. L., Antonov, V. N., & Blinova, E. V. (2019). Analysis of the effectiveness of joint or sequential vaccination with pneumococcal and influenza vaccines in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskij arxiv* [Therapeutic archive], 91(8). <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000205>
- Ignatova, G. L., Antonov, V. N., & Rodionova, O. V. (2015). Economic efficacy of vaccination of patients with chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease. *Pul'monologiya* [Pulmonology], 25(3), 312-319. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-3-312-319>
- Kontsevaya, A. V., Mukaneyeva, D. K., Balanova, Yu. A., Khudyakov, M. B., & Drapkina, O. M. (2019). Economic burden of respiratory diseases and chronic obstructive pulmonary disease

- in Russian Federation, 2016. *Pul'monologiya* [Pulmonology], 29(2), 159-166. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166>
- Kukhtenko, A. S., Gladukh, E. V., & Nazarkina, V. N. (2017). Pharmacoeconomics assessment of medicinal products for the treatment of angina and neurosis. *Recept* [Recipe], 20(4), 516-523.
- Orlova, E. A., Dorfman, I. P., Orlov, M. A., & Abdullaev, M. A. (2021). Pharmacoeconomic evaluation of anti-pneumococcal vaccination in risk groups for the prevention of community-acquired pneumonia among adults in the astrakhan region. *Farmaciya i farmakologiya* [Pharmacy and Pharmacology], 8(6), 436-445. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-6-436-445>
- Orlova, E. A., Dorfman, I. P., Orlov, M. A., & Abdullaev, M. A., & Ivanova, S. V. (2020). Contemporary issues in vaccine prophylaxis of chronic obstructive pulmonary disease in modern clinical practice conditions. *Astraxanskij medicinskij zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 15(1). <https://doi.org/10.17021/2020.15.1.84.98>
- Orlova, E. A., Dorfman, I. P., Orlov, M. A., Andreeva, A. K., & Abdullaev, M. A. (2021). Bronchodilator and anti-inflammatory therapy of chronic obstructive pulmonary disease from the position of interchangeability. *Pul'monologiya* [Pulmonology], 31(4), 518-529. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-518-529>
- Orlova, E. A., Umerova, A. R., Dorfman, I. P., Orlov, M. A., & Abdullaev, M. A. (2021). Estimation of socio-economic burden of chronic obstructive pulmonary disease for a 5-year period: a regional aspect. *Farmaciya i farmakologiya* [Pharmacy and Pharmacology], 9(2), 130-138. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-2-130-138>
- Iakovlieva, L. V., & Bondarenko, D. V. (2015). Analysis of affordability of drugs for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in ukrainian patients. *Ukrains'kij biofarmaceutichnij zhurnal* [Ukrainian biopharmaceutical journal], (2), 4-10.
- Bhandari, P. R. (2019). Analysis of Cost Variation of Hypolipidemics Drugs. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 9(4). <https://doi.org/10.20936/jpbms/19/04/01>.
- Chaudhari, A., & Zaveri, J. R. (2019). Pharmacoeconomic study: A cost variation analysis of AKT drugs available in Indian market. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 6(1), 6-10. <https://doi.org/10.18231/2393-9087.2019.0002>.
- Hasan, S. S., Capstick, T., Zaidi, S. T. R., Kow, C. S., & Merchant, H. A. (2020). Use of corticosteroids in asthma and COPD patients with or without COVID-19. *Respiratory medicine*, 170, 106045. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106045>
- Heron, M. (2019). Deaths: Leading Causes for 2017. *National Vital Statistics Reports*, 68(6), 1-77.
- James, S. L., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., ... & Briggs, A. M. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1789-1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
- Keeley, D., & Partridge, M. R. (2019). Emergency MDI and spacer packs for asthma and COPD. *The Lancet Respiratory Medicine*, 7(5), 380-382. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30046-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30046-3)
- Koarai, A., Sugiura, H., Yamada, M., Ichikawa, T., Fujino, N., Kawayama, T., & Ichinose, M. (2020). Treatment with LABA versus LAMA for stable COPD: a systematic review and meta-analysis. *BMC pulmonary medicine*, 20(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1152-8>
- Mannino, D. M., & Buist, A. S. (2007). Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *The Lancet*, 370(9589), 765-773. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61380-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61380-4)
- Matera, M. G., Cazzola, M., & Page, C. (2021). Prospects for COPD treatment. *Current Opinion in Pharmacology*, 56, 74-84. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2020.11.003>
- Naya, I., Tombs, L., Lipson, D. A., Boucot, I., & Compton, C. (2019). Impact of prior and concurrent medication on exacerbation risk with long-acting bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease: a post hoc analysis. *Respiratory research*, 20(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1027-9>
- Nemchenko, A., Ie, G., Bondarenko, A., & Mishchenko, V. (2019). Pharmacoeconomic evaluation of availability of medicinal products used in symptomatic therapy of respiratory diseases. *Norwegian Journal of Development of the International Science*, (29-2).
- Paunekar, A. P., & Bhawe, K. A. (2015). Cost analysis of oral antidepressant drugs available in India. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 5(5), 367-371. <https://doi.org/10.5455/njppp.2015.5.1105201556>.
- Payal, B., Kumar, A., & Saxena, H. (2021). Cost-minimization Analysis of Drugs Used in the Treatment of Asthma and COPD Diseases in India. *Current Drug Therapy*, 16(1), 83-88. <https://doi.org/10.2174/1574885515999200813193250>
- Ray, A., Najmi, A., Khandelwal, G., & Sadasivam, B. (2020). A cost variation analysis of drugs available in the indian market for the management of thromboembolic disorders. *Cureus*, 12(5). <https://doi.org/10.7759/cureus.7964>.

- Sarangi, S. C., Kaur, N., Tripathi, M., & Gupta, Y. K. (2018). Cost analysis study of neuropsychiatric drugs: Role of National List of Essential Medicines, India. *Neurology India*, 66(5), 1427. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.241345>.
- Singh, D., Agusti, A., Anzueto, A., Barnes, P. J., Bourbeau, J., Celli, B. R., ... & Vogelmeier, C. (2019). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. *European Respiratory Journal*, 53(5). <https://doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>
- Tashkin, D. P. (2016). A review of nebulized drug delivery in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 11, 2585. <https://doi.org/10.2147%2FCOPD.S114034>
- Vogelmeier, C. F., Criner, G. J., Martinez, F. J., Anzueto, A., Barnes, P. J., Bourbeau, J., ... & Agusti, A. (2017). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 195(5), 557-582. <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0218PP>
- Vogelmeier, C. F., Román-Rodríguez, M., Singh, D., Han, M. K., Rodríguez-Roisin, R., & Ferguson, G. T. (2020). Goals of COPD treatment: focus on symptoms and exacerbations. *Respiratory medicine*, 166, 105938. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.105938>