

Современная терапия хронического обструктивного заболевания легких — сравнительная эффективность фиксированной комбинации индакатерола/гликопиррония и монотерапии тиотропиумом: результаты рандомизированного перекрестного исследования FAVOR

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) — изнурительная и прогрессирующая болезнь, одна из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире. Прогнозируется, что к 2030 году она займет 3-е место среди основных причин смерти. В Германии распространенность ХОЗЛ достигает 13% в общей популяции старше 40 лет, увеличиваясь у мужчин старше 70 лет на 40%.

Основа поддерживающей терапии ХОЗЛ — это длительно действующие бронходилататоры (ДДБХ), включающие 2 класса препаратов: антагонисты мускариновых рецепторов (антихолинергические) (ДДАХП) и β_2 -агонисты (ДДБА). В случае если не удастся достичь контроля над симптомами заболевания при использовании одной из представленных групп препаратов, GOLD (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) рекомендует их комбинацию. Индакатерол/гликопирроний (ИНД/ГЛИ) в фиксированной дозе 110/50 мкг/сут является одной из таких одобренных комбинаций, которая демонстрирует значительное и клинически выраженное улучшение функции легких, снижение потребности в применении препаратов экстренной терапии по сравнению с монотерапией ДДАХП, а также благоприятный долгосрочный (52 нед) профиль безопасности. Такого эффекта удастся добиться за счет развития синергизма между двумя группами препаратов и усиления бронходилатации.

Однако, по данным предыдущих исследований, субъективная оценка пациента степени одышки и качества жизни на фоне применения различных комбинаций ДДБА/ДДАХП имеет существенные различия. Также остается неясным, каково минимальное клинически значимое увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), которое повлияло бы на удовлетворенность пациента лечением. Принимая во внимание предпочтения больного, можно улучшить его приверженность к терапии, а следовательно, и результаты лечения, что также включено в рекомендации GOLD. Предполагается, что более эффективное лечение повышает комплаенс. С этой целью было проведено сравнение терапии ИНД/ГЛИ и монотерапии тиотропиумом (ТИО). Обе группы пациентов получали лекарственное средство 1 раз в сутки. Чтобы минимизировать влияние самого устройства на выбор терапии, обе группы пациентов использовали дозированные порошковые ингаляторы.

FAVOR является первым сравнительным исследованием ИНД/ГЛИ (110/50 мкг, ингалятор Breezhaler®) и ТИО (18 мкг, ингалятор HandiHaler®) у немецких пациентов с ХОЗЛ, которые до исследования получали монотерапию ТИО, но, несмотря на лечение, жаловались на сохраняющуюся симптоматику. Основная цель исследования заключалась в оценке улучшения функции легких на фоне лечения ИНД/ГЛИ по сравнению с ТИО. Были оценены как ОФВ₁, так и удовлетворенность пациентов лечением и предпочтения в выборе той или иной терапии.

Методы

Дизайн исследования

Это рандомизированное открытое многоцентровое перекрестное исследование было проведено в 18 центрах Германии с 24 апреля 2014 года по 12 января 2015 года. Исследование включало 7-дневный скрининг и два 4-недельных периода лечения для каждого больного. Пациенты либо продолжали монотерапию ТИО, которая применялась к ним до исследования, либо переводились на комбинированную терапию ИНД/ГЛИ, что соответствует стратегии GOLD, которая предусматривает эскалацию терапии у пациентов, нуждающихся в усиленном терапевтическом подходе. Пациенты были рандомизированы (1:1) в такой последовательности:

- с 1-го по 28-й день — использование ИНД/ГЛИ в дозе 110/50 мкг/сут с последующим переводом на ТИО 18 мкг/сут с 29-го по 56-й день исследования без отмычного периода (перерыва между курсами терапии);
- с 1-го по 28-й день — ТИО 18 мкг/сут, а с 29-го по 56-й — ИНД/ГЛИ 110/50 мкг/сут соответственно.

Исследуемые препараты были назначены к применению в утреннее время (с 7 до 11 часов). Ингалятор Breezhaler® использовался для ИНД/ГЛИ, HandiHaler® — для ТИО. Все пациенты были ознакомлены с ингаляторами и получили подробные инструкции по их использованию, чтобы минимизировать влияние самого устройства на предпочтения пациентов в выборе.

Пациенты

Критерии включения:

- Пациенты обоих полов в возрасте ≥ 40 лет со стабильным ХОЗЛ и ≥ 10 баллами по оценочному тесту (ОТ) ХОЗЛ на фоне приема ТИО, что соответствует группам В или D (согласно GOLD2013).
 - Пациенты с соотношением ОФВ₁/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) $< 0,70$ после введения бронходилататоров и ОФВ₁ от $\geq 30\%$ и $< 80\%$ от прогнозируемых нормальных значений.
 - Курение в анамнезе не менее 10 пачка/лет.
 - Стабильный прием ТИО в качестве монотерапии ХОЗЛ в последние не менее чем 8 недель.
 - Прием ингаляционных кортикостероидов был продолжен без адаптации дозы.
 - Сальбутамол (100 мкг/вдох) был единственным разрешенным препаратом экстренной терапии во время исследования, однако его использование должно было быть прекращено за 6 ч до визита.
- Критерии исключения:
- Обострение ХОЗЛ, требующее лечения антибиотиками и/или

системными стероидами (оральными либо внутривенными) и/или госпитализации за 6 нед до (либо во время) скрининга.

- Пациенты с инфекционными заболеваниями респираторного тракта за 6 нед до начала исследования.

Индекс массы тела > 40 .

- Использование любых средств, не зарегистрированных на момент исследования.

- Наличие бронхиальной астмы и аллергического ринита, а также ряд других критериев.

Протокол исследования был одобрен местными органами здравоохранения и этическим комитетом каждого участвующего в испытаниях центра. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и стандартами GCP. Все участники подписали письменное информированное согласие.

Оценка эффективности и безопасности

Эффективность

Первичная конечная точка была определена как ОФВ₁/1 ч/4 нед лечения

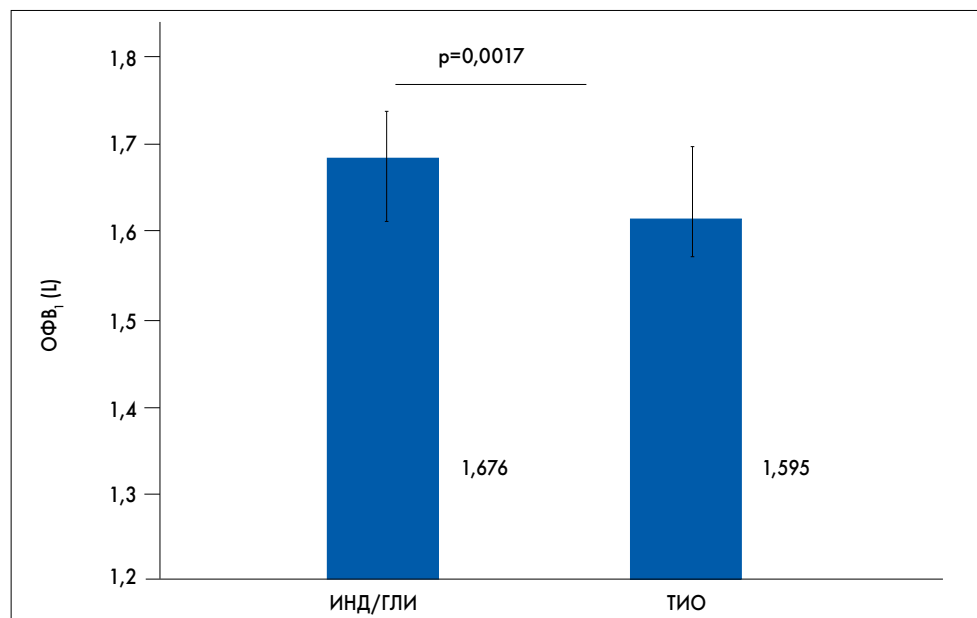


Рис. 1. Уровень ОФВ₁ через 1 ч после ингаляции спустя 4 нед терапии: комбинированные данные

ИНД/ГЛИ по сравнению с ТИО. Пациентам была проведена спирометрия (согласно стандартам ATS/ERS) на 28-й и 56-й дни исследования. Другими конечными точками стали: предпочтения пациентов и врачей в выборе того или иного лечения; субъективная причина выбора терапии пациентом, рациональный выбор терапевтов для лечения в будущем; общая удовлетворенность пациентов лечением по результатам анкеты TSQM-9 (от 0 до 100 баллов) и удовлетворенность пациентов купированием симптомов (на основании анкеты, разработанной специально для указанного исследования). Использование препаратов

экстренной терапии оценивалось на протяжении всего исследования.

Был проведен анализ данных для оценки влияния улучшения уровней ОФВ₁ на выбор лечения, сделанный пациентами. ОФВ₁ определяли через 1 ч после ингаляции отдельно в подгруппах пациентов, которые предпочли ИНД/ГЛИ или ТИО.

Безопасность

Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения, были зарегистрированы в соответствии с MedDRA (Медицинский словарь регуляторной деятельности). Отмечались случаи обострения ХОЗЛ, проводились клинические и лабораторные исследования (анализ мочи, электрокардиограмма), физикальное обследование, определялись жизненно важные функции.

Статистический анализ

Для основной конечной точки использовалась модель дисперсионного анализа для сравнения изменений ОФВ₁ спустя 1 ч после ингаляции между группами ИНД/ГЛИ и ТИО (двусторонняя 5% статистическая значимость, ДИ 95%). Другие конечные точки оценивались с использованием точного критерия Фишера (двусторонняя 5% статистическая значимость).

Результаты

Пациенты и их исходные характеристики

Из 119 пациентов, прошедших скрининг, 88 были рандомизированы: 43 пациента в последовательность ИНД/ГЛИ → ТИО и 45 в последовательность ТИО → ИНД/ГЛИ. Продолжительность воздействия исследуемой терапии была сопоставимой в обеих группах (примерно 28-29 дней). Требования к лечению были соблюдены практически в 100% случаев. Один пациент из группы ТИО → ИНД/ГЛИ выбыл из исследования из-за развития нежелательного явления при переходе на ИНД/ГЛИ.

Таблица. Предпочтения врачей и пациентов в выборе того или иного вида терапии			
	ИНД/ГЛИ – ТИО (n=40)	ТИО – ИНД/ГЛИ (n=48)	Всего (n=88)
Выбор пациентов			
ИНД/ГЛИ	31 (81,6%)	28 (59,6%)	59 (69,4%)*
ТИО	7 (18,4%)	19 (40,4%)	26 (30,6%)
Нет ответа	2	1	3
Выбор врачей			
ИНД/ГЛИ	36 (90,0%)	35 (74,5%)	71 (81,6%)**
ТИО	4 (10,0%)	12 (25,5%)	16 (18,4%)
Нет ответа	0	1	1

Примечание. *p<0,0001; **p=0,0004.

Большинство пациентов были мужчины (64,8%), представители европеоидной расы (98,9%). Средний возраст для обеих групп составил 65 лет. Примерно 64% и 36% всех пациентов были классифицированы как GOLD B и GOLD D (согласно критериям GOLD2013) соответственно. Никто из пациентов не относился к группам А или С. Среднее значение ОФВ₁ после приема бронходилататоров составило примерно 58% в обеих группах. Гипертензия была наиболее распространенной коморбидной патологией в обеих группах (52,3%, n=46), на втором месте – гиперлипидемия (11,4%, n=10), затем гиперхолестеринемия (10,2%, n=9), коронарная недостаточность (10,2%, n=9), сахарный диабет (9,1%, n=8) и гипотиреоз (9,1%, n=8).

Функция легких

На основании полученных комбинированных данных для обеих групп четко прослеживается более значимое увеличение ОФВ₁/1 ч/4 нед терапии на фоне ИНД/ГЛИ по сравнению с ТИО (разница при использовании различных видов терапии (Δ)=0,081 L; p=0,0017) (рис. 1).

Предпочтения в выборе лечения

Опросники были заполнены практически всеми пациентами. Доля больных, которые предпочли ИНД/ГЛИ и ТИО, составила 69% и 31% соответственно. При этом более высокая приверженность к ИНД/ГЛИ была в группе пациентов, которые использовали эту терапию в течение первых 4 недель. Выбор врачей соответствовал таковому у пациентов (табл.).

Субъективные причины выбора

Каждая причина оценивалась по 5-балльной шкале от важной до очень важной. Большинство пациентов и врачей предпочли терапию ИНД/ГЛИ. Снижение одышки было наиболее частой значимой причиной выбора ИНД/ГЛИ

для пациентов (91,5%) и врачей (97,2%). Два пациента и один из врачей не заполняли опросник (рис. 2).

Уменьшение симптомов и использование средств экстренной терапии

В целом большинство пациентов отметили уменьшение симптомов на фоне лечения ИНД/ГЛИ по сравнению с ТИО, что указывало на большую удовлетворенность применением комбинированной терапии. Также большинство больных были удовлетворены или очень удовлетворены лечением ИНД/ГЛИ (79,3%) по сравнению с ТИО (58,0%) в отношении снижения выраженности одышки через 4 нед терапии. Значимая разница отмечалась даже при оценке одышки при нагрузке в пользу ИНД/ГЛИ (72,4%) по сравнению с ТИО (43,2%). Опросник заполнили все пациенты, кроме выбывшего из исследования.

На фоне применения ТИО необходимость в использовании препаратов экстренной терапии была выше, чем при приеме ИНД/ГЛИ (среднее значение: 25,88 (36,77) дня против 17,87 (31,17) дня; p=0,0023), что указывает на улучшение контроля над симптомами при применении ИНД/ГЛИ.

Удовлетворенность, эффективность и удобство лечения

Отмечается, что средние значения по TSQM-9 в доменах «эффективность» и «глобальная удовлетворенность» спустя 4 нед терапии были выше у ИНД/ГЛИ по сравнению с ТИО (разница среднеквадратичного значения [ИНД/ГЛИ против ТИО] 13,02 [p=0,0001] и 11,17 [p=0,0035] соответственно) (±95% ДИ) (рис. 3).

Анализ полученных данных

У пациентов, которые предпочли ТИО, уровень ОФВ₁ изменялся незначительно независимо от используемой

терапии. Более того, на фоне ИНД/ГЛИ ОФВ₁ был даже чуть ниже, чем при приеме ТИО (Δ= -0,019 L; p=0,8127) независимо от последовательности лечения. И напротив, у пациентов, отдавших предпочтение ИНД/ГЛИ, после лечения значительно увеличился ОФВ₁ именно на фоне применения комбинированной терапии по сравнению с ТИО (Δ=0,109 L; p<0,0001). Анализ также показал, что у пациентов, предпочитающих ИНД/ГЛИ, наблюдалось несколько более выраженное ХОЗЛ, чем у тех, кто выбрал ТИО (тяжесть по GOLD2010: II стадия – 55,9% против 65% и III стадия – 40,7% против 30,8%, классификация по GOLD2015: группа В – 59,3% против 69,2%, а группа D – 40,7% против 30,8%).

Безопасность

Частота нежелательных явлений, возникших после начала терапии, была выше на фоне приема ИНД/ГЛИ (31,8%) по сравнению с ТИО (23,9%). Почти все они были легкой степени тяжести. Наиболее распространенным был кашель, который наблюдался после введения ИНД/ГЛИ (13,6% пациентов в группе ИНД/ГЛИ и 4,5% в группе ТИО) при переходе с одного типа терапии на другой и самостоятельно разрешался в течение дня у большинства пациентов (60%). Один из больных сообщил о серьезном осложнении, произошедшем на фоне применения ИНД/ГЛИ, после чего выбыл из исследования. Ни одного смертельного случая зарегистрировано не было.

Обсуждение

В исследовании FAVOR проводилось сравнение фиксированной суточной дозы ИНД/ГЛИ с монотерапией ТИО. Для введения обоих препаратов использовались дозированные порошковые ингаляторы. Включены были пациенты, страдающие ХОЗЛ, с ограничением воздушного потока от умеренной до тяжелой степени и показателем ОТ ХОЗЛ ≥10 баллов. До исследования его участники получали монотерапию ТИО, и согласно рандомизации они либо продолжали прием данного препарата, либо переводились на комбинированную терапию ИНД/ГЛИ без отмывочного периода, что соответствует реальной клинической практике. Такая эскалация терапии оправдана рекомендациями GOLD.

Основная цель исследования была достигнута – продемонстрировано преимущество комбинированной терапии ИНД/ГЛИ перед ТИО спустя

4 нед с точки зрения улучшения функции легких, основанной на оценке ОФВ₁ спустя час после ингаляции. И врачи, и пациенты отдавали предпочтение комбинации ИНД/ГЛИ по сравнению с ТИО. Независимо от последовательности получаемой терапии было отмечено статистически значимое улучшение уровня ОФВ₁ спустя час после ингаляции ИНД/ГЛИ по сравнению с ТИО.

Улучшение функции легких было обратно пропорционально использованию препаратов экстренной терапии – пациенты на ИНД/ГЛИ показали меньшую потребность в их применении по сравнению с ТИО. Это указывает на то, что ИНД/ГЛИ обеспечивает лучший контроль над симптомами ХОЗЛ и лучший лечебный эффект по сравнению с ТИО. Данный факт также обусловливает высокую приверженность пациентов к комбинированной терапии, особенно в группе больных, которые получали ИНД/ГЛИ в течение первых 4 нед исследования. Возможно, это связано с лучшей эффективностью фиксированной комбинации ИНД/ГЛИ, но с учетом того, что данное исследование было открытым, нельзя исключать влияния ожиданий пациентов, связанных с новым препаратом, на их предпочтение.

Эффективность лечения была основным критерием выбора пациентами того или иного вида терапии. Среди важных и очень важных причин, обусловивших выбор, пациенты отметили следующие: увеличение воздушного потока, снижение выраженности одышки, кашля и хрипов, уменьшение продукции мокроты и ощущения стесненности в груди. На основании этих критериев большинство пациентов сделали выбор в пользу фиксированной комбинации ИНД/ГЛИ.

Большинство врачей предпочли комбинированную терапию главным образом из-за уменьшения одышки и ощущения стесненности в груди, а также быстрого начала действия. Однако интерпретировать эти результаты следует с осторожностью, поскольку врачи были осведомлены о преимуществах комбинированной терапии перед монотерапией и, возможно, ожидали более высокой эффективности, что и определило их выбор.

Снижение выраженности одышки было наиболее часто упоминаемой причиной для выбора того или иного

Продолжение на стр. 34.

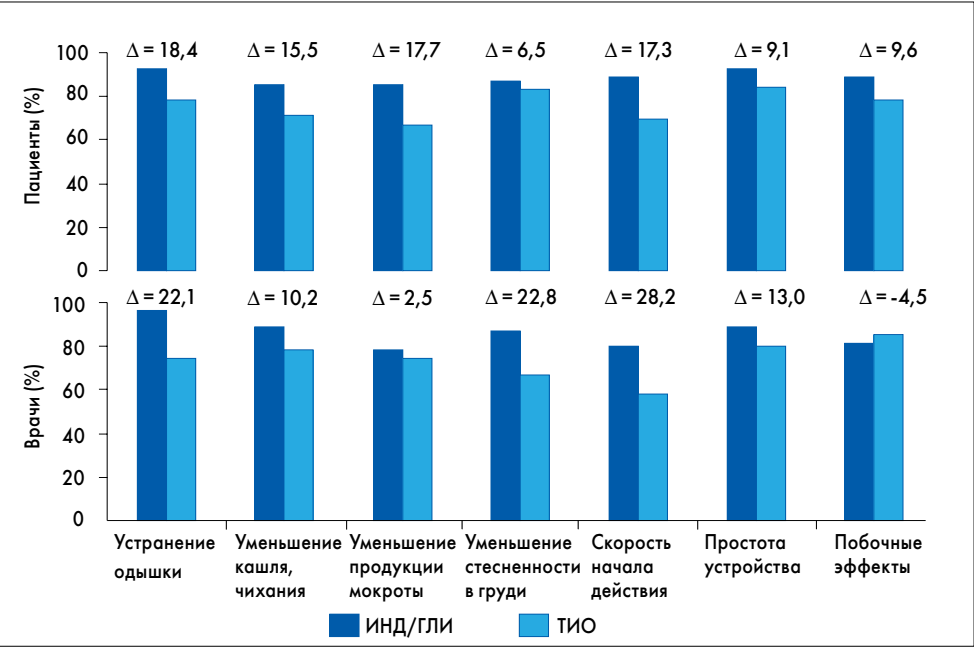


Рис. 2. Субъективные причины выбора того или иного вида терапии врачами и пациентами

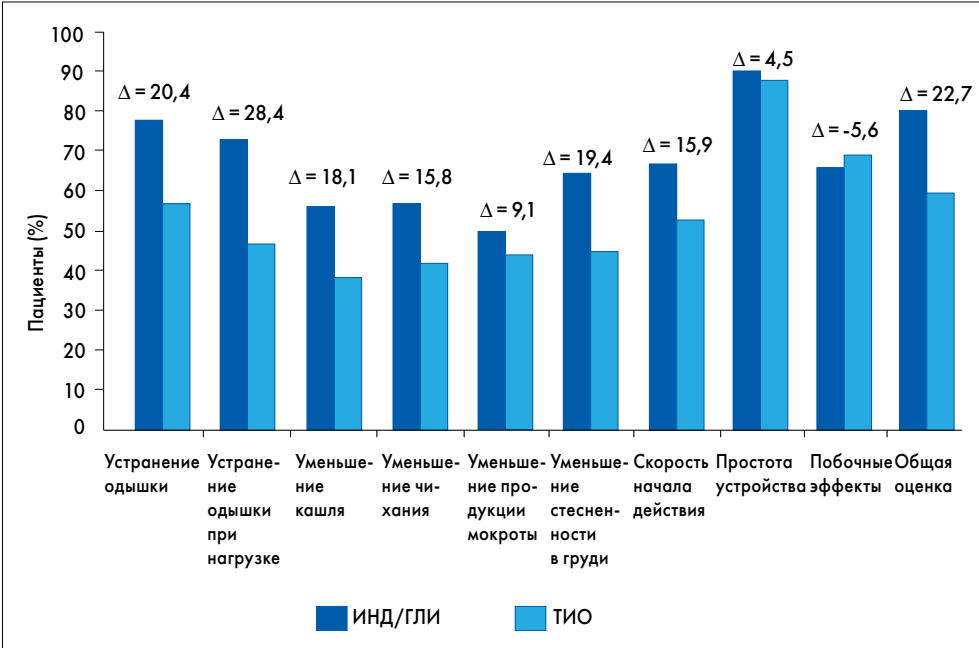


Рис. 3. Удовлетворенность лечением пациентов по данным опросника TSQM-9

Современная терапия хронического обструктивного заболевания легких — сравнительная эффективность фиксированной комбинации индакатерола/гликопиррония и монотерапии тиотропиумом: результаты рандомизированного перекрестного исследования FAVOR

Продолжение. Начало на стр. 32.

вида терапии как пациентами, так и врачами. Это подтверждается тем, что на фоне терапии ИНД/ГЛИ по сравнению с ТИО показатель ОФВ₁ был выше (около 100 мл). Таким образом, увеличение ОФВ₁ даже на 100 мл является клинически значимым и влияет

на субъективную оценку результатов лечения пациентами.

Кроме того, анализ показал, что у испытуемых, отдавших предпочтение комбинированной терапии, было несколько более выраженное ХОЗЛ по сравнению с теми, кто выбрал ТИО (тяжесть по GOLD2010: II стадия — 55,9% против 65% и III стадия — 40,7% против

30,8%, классификация по GOLD2015: группа В — 59,3% против 69,2%, а группа D — 40,7% против 30,8%). Тем не менее это не указывает на какую-либо предвзятость, а лишь является доказательством того, что пациенты с более выраженными симптомами имеют больше преимуществ от комбинированной терапии по сравнению с монотерапией

и, получая лучший терапевтический эффект, отдают ему предпочтение.

У больных, выбравших ТИО, не было отмечено статистически значимой разницы в ОФВ₁ в зависимости от типа лечения. Это свидетельствует о том, что у некоторых пациентов не наблюдалось увеличения функции легких на фоне комбинированной терапии по сравнению с монотерапией, поэтому они предпочитали ТИО.

Удовлетворенность пациентов лечением оценивалась с помощью анкеты TSQM-9, и наиболее высокий балл был получен в отношении ИНД/ГЛИ по сравнению с ТИО, особенно по пунктам «эффективность» и «общая удовлетворенность». И напротив, не было отмечено различий между типами терапии в пункте «удобство», т. е. использование аналогичных порошковых ингаляторов исключило влияние самого устройства на выбор пациентов.

Профили безопасности препаратов соответствовали заявленным по результатам общих исследований. Каких-либо новых нежелательных явлений в исследовании FAVOR обнаружено не было.

Отмечалось непропорциональное соотношение случаев кашля между двумя типами терапии — 13,6% (ИНД/ГЛИ) и 4,5% (ТИО) пациентов, что не совсем соответствует субъективной оценке и предпочтениям пациентов в отношении ИНД/ГЛИ по причине меньшей выраженности кашля, хрипов и продукции мокроты. Но примечательно, что данные нежелательные явления присутствовали только в переходном периоде и у большинства пациентов сохранялись не более 1 дня с последующим уменьшением указанных симптомов, что и легло в основу их выбора.

Ввиду того что это было открытое исследование, нельзя полностью исключить влияния на результаты предвзятого мнения пациентов или врачей. На момент начала исследования ИНД/ГЛИ только появился на немецком рынке, тогда как ТИО существовал уже более 10 лет и хорошо себя зарекомендовал. Субъективное мнение о новом препарате могло повлиять на выбор терапии. Тем не менее полученные данные демонстрируют улучшение функции легких (повышение воздушного потока) и снижение одышки на фоне ИНД/ГЛИ у большинства пациентов, что может в значительной степени повышать качество жизни пациентов и влиять на их выбор.

Результаты исследования FAVOR, основанные на оценке функции легких и удовлетворенности пациентов лечением, продемонстрировали преимущества комбинированной терапии ИНД/ГЛИ в однократной суточной дозе 110/50 мкг по сравнению с монотерапией ТИО в суточной дозе 18 мкг у пациентов с устойчивым ХОЗЛ. Однако для оценки долгосрочных результатов лечения необходимы дополнительные исследования.

International Journal of Chronic Obstructive
Pulmonary Disease, Volume 13, 2018. P. 69-77.

Реферативный перевод с англ. Ирины Чумак

1 РАЗ В СУТКИ¹

УЛЬТИБРО БРИЗХАЙЛЕР

ОТКРЫВАЕТ НОВУЮ ГЛАВУ В ЛЕЧЕНИИ ХОЗЛ²⁻⁶



УЛЬТИБРО БРИЗХАЙЛЕР, 1 раз в сутки, показан для поддерживающей бронходилатационной терапии у взрослых пациентов с ХОЗЛ для:

- уменьшения симптомов
- снижения частоты обострений¹

УЛЬТИБРО БРИЗХАЙЛЕР
Важное примечание: перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.
Лекарственная форма: порошок для ингаляций, твердые капсулы, содержащие 110 мкг индакатерола и 50 мкг гликопиррония.
Показания: поддерживающая бронхолитическая терапия для облегчения симптомов и снижения частоты обострений у взрослых пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ).
Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу, к лактозе или к любому из вспомогательных веществ.
Дозирование: рекомендованная доза — ингаляция содержимого одной капсулы с помощью ингалятора Ультибро Бризхайлер один раз в сутки.
Особые группы пациентов: пациентам пожилого возраста, а так же пациентам с легким и умеренным нарушением функции почек и печени, коррекция дозы не требуется. Пациентам с тяжелым нарушением функции почек или при терминальной стадии, требующей гемодиализа, Ультибро Бризхайлер следует применять только, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск. Препарат не предназначен для применения у детей.
Предупреждения/меры предосторожности: не следует применять в качестве неотложной терапии. Как и при применении любой другой ингаляционной терапии, может возникнуть парадоксальный бронхоспазм. Следует применять с осторожностью у пациентов с закрытоугольной глаукомой и задержкой мочи, как и другие антихолинэргические средства.
Беременность и кормление грудью: данные о применении препарата беременными женщинами отсутствуют. Неизвестно экскретируются ли в грудное молоко индакатерол, гликопирроний или их метаболиты.
Взаимодействие: совместное применение с другими антихолинэргическими препаратами не изучено, поэтому не рекомендуется.
Нежелательные явления: очень часто (≥1/10) — инфекции верхних дыхательных путей, часто (≥1/100 до <1/10) — инфекции мочевыводящих путей, обморок, кашель, орофарингеальная боль, включая раздражение горла, диспепсия, кариес, скелетно-мышечная боль, гипертермия, боль в груди; нечасто (≥1/1000 до <1/100) — глаукома, сердцебиение, носовые кровотечения, обструкция мочевого пузыря и задержка мочи.
Регистрационное свидетельство №UA/14569/01/01 от 20.08.2015.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Ультибро Бризхайлер, регистрационное свидетельство №UA/14569/01/01 от 20.08.2015.
2. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Eur Respir J. 2013;42(6):1484-1494;
3. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Lancet Respir Med. 2013;1:199-2094;
4. Volgelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, et al. Lancet Respir Med. 2013;1:51-60;
5. Zhong N, Wang C, Zhou X, et al. [ERS abstract 700090]. Eur Respir J. 2014;43(suppl 58);
6. Buhl R, Gessner C, Schuermann W, et al. Thorax. 2015;70(4):311-319

Информация для специалистов сферы здравоохранения. Информация подлежит размещению в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей. Распространение данной информации любыми способами, предоставляющими доступ к ней неопределенному кругу лиц, запрещено.

Представительство компании
«Новартис Фарма Сервисес АГ» в Украине:
Украина, 04073, пр-т. Степана Бандеры, 28-А (буква Г);
Тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33




ОДИН РАЗ В СУТКИ
ультибро бризхайлер
индакатерола малеат/гликопиррония бромид
порошок для ингаляций

ID code 966066/ULT/05/18/1