

Visuotinės astmos asociacijos ir Pasaulio alergijos organizacijos manifestas dėl smulkiųjų kvėpavimo takų vaidmens astmos ir lėtinės obstrukcinės plaučių ligos patogenezėje

Terminas „manifestas“ yra kilęs iš lotyniško žodžio *manifestum*, reiškiančio aiškus, akivaizdus. Tai yra vieno asmens ar asmenų grupės įsitikinimų, nuomonės, motyvų ir ketinimų deklaracija. Ji remiasi anksčiau publikuota nuomone ar sutarimu tam tikru klausimu. Manifesto tikslas yra skatinti naujas idėjas, paremtas pagrįsta nuomone. Sveikatos priežiūros kontekste manifestas apibūdina pagrįstus įrodymus, reikalingus veiksnius ir tyrimus, susijusius su tam tikra tema. Jį paskelbia ekspertų grupė arba mokslininkų organizacija. Manifestas kelia prielaidas, skatina įsipareigojimus ir provokuoja pokyčius.

Smulkiųjų kvėpavimo takų („tyloji zona“) dalyvavimas astmos ir lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) patogenezėje dabar yra daugelio tyrimų ir diskusijų objektas. Gebėjimas nustatyti, įvertinti ir pasiekti smulkiuosius kvėpavimo takus įgalina ekspertus pateikti savo nuomonę, remiantis šiuo metu esančiais įrodymais.

2016 m. Visuotinė astmos asociacija (angl. *Global Asthma Association*) ir Pasaulio alergijos organizacija (angl. *World Allergy Organisation*) paskelbė manifestą apie smulkiųjų kvėpavimo takų vaidmenį astmos ir LOPL patogenezėje. Šį manifestą patvirtino ir paskatino Alerginio rinito ir jo įtakos astmai (angl. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) ir Visuotinio alergijos ir astmos Europos tinklo (angl. *Global Allergy and Asthma European Network*) organizacijos. Buvo atlikta paieška PubMed duomenų bazėje naudojant MeSh terminus „smulkieji kvėpavimo takai“ ir „smulkiosios dalelės“. Paieškos laikotarpis – treji metai (nuo 2013 m. sausio mėn. iki 2016 m. sausio mėn.). Taip pat buvo naudoti raktiniai žodžiai: „didelis“, „mažas“, „smulkus“, „kvėpuojamas“, „ypač smulkus“, „ypač mažos dalelės“ kartu su MeSh terminais „astma/LOPL“. Ši paieška vykdyta tik tarp klinikinių

tyrimų, nenurodant laikotarpio apribojimų. Visi atrinkti straipsniai buvo įvertinti ekspertų grupės.

Apibrėžimas

Smulkieji kvėpavimo takai yra tie, kurių vidinis skersmuo yra mažesnis nei 2 mm.

Vaisto dalelės, mažesnės nei 5 μm, yra vadinamos „didelėmis dalelėmis“. „Mažos vaisto dalelės“ yra tokios, kurių dydis leidžia joms nusėsti plaučių periferijoje didesniu kiekiu nei didelėms molekulėms. Jos dažniausiai yra mažesnio nei 2 μm dydžio.

Kas yra žinoma

Smulkieji kvėpavimo takai menkai lemia bendrą kvėpavimo takų pasipriešinimą sveikiems asmenims, tačiau sergant astma ir LOPL jie yra pagrindinis veiksnys, lemiantis kvėpavimo takų obstrukciją.

Apskaičiuota, kad prieš nustatant pakitimus plaučių funkcijos tyrimuose (pvz., sumažėjusį forsuito iškvėpimo tūrį per 1-ąją sekundę FEV₁ spirometrijos metu) turi būti pažeisti net 75 proc. smulkiųjų kvėpavimo takų.

Galimi įvairūs tyrimai, vertinantys smulkiuosius kvėpavimo takus. Pakitęs FEF₂₅₋₇₅ (iškvėpimo srovės greitis tarp 25 proc. forsuitos gyvybinės plaučių talpos (FVC) ir 75 proc. FVC) gali būti papildomas kitais plaučių funkcijos tyrimais (impulsine oscilometrija, viso kūno pletizmografija, azoto oksido kiekiu iškvėpiamame ore), kurie gali patvirtinti smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkciją.

Astma

Smulkieji kvėpavimo takai yra svarbūs astmos patogenezėje. Nors jie dalyvauja daugiau nei pusėje astmos atvejų, tačiau gali turėti didelę reikšmę atskiriems šios ligos fenotipams.

Smulkiųjų kvėpavimo takų uždegimo pokyčiai lemia sunkesnius astmos simptomus.

Smulkiųjų kvėpavimo takų funkcijos pablogėjimas taip pat yra susijęs su astmos sunkumu.

Smulkieji kvėpavimo takai yra svarbus astmos gydymo taikiny, siekiant optimales astmos kontrolės.

Smulkių dalelių inhaliuojamųjų vaistų sukūrimas įgalina veikliąją vaisto medžią-

gą pasiekti tiek stambiuosius, tiek smulkiuosius kvėpavimo takus.

Atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų duomenimis, smulkiųjų dalelių aerosoliai yra tokie pat efektyvūs, kaip ir didelių dalelių aerosoliai. Tačiau realiame gyvenime atlikti tyrimai parodė, kad smulkiųjų dalelių veiklioji medžiaga yra efektyvesnė ir labiau pagerina astmos kontrolę bei gyvenimo kokybę lyginant su didelių dalelių veikliąja medžiaga. Be to, vartojant smulkiųjų dalelių inhaliuojamuosius vaistus reikia vartoti ženkliai mažesnę kasdienę inhaliuojamųjų gliukokortikoidų dozę.

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga

Sergant LOPL yra pažeidžiami smulkieji kvėpavimo takai (obstrukcinis bronchitas/bronchiolitas) ir pasireiškia plaučių audinio parenchimos destrukcija (emfizema). LOPL progresavimas yra stipriai susijęs su smulkiųjų kvėpavimo takų sienelių sustorėjimu, atsiradusiu dėl kvėpavimo takų remodeliavimosi.

Smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimas sergant LOPL gali būti nustatomas atliekant plaučių funkcijos tyrimus, matuojant azoto koncentraciją iškvepiamame ore, netiesiogiai, atliekant didelės rezoliucijos krūtinės kompiuterinę tomografiją (KT) arba inertiškų dujų magnetinį rezonansą (MR), arba tiesiogiai, atliekant rezekuoto plaučių audinio mikroKT.

Sergantiems LOPL „oro spąstai“ ir smulkiųjų kvėpavimo takų funkcijos pablogėjimas yra susijęs su periferinių kvėpavimo takų uždegimu.

LOPL paūmėjimų dažnis yra panašus naudojant smulkiųjų dalelių inhaliuojamąjį vaistą su ženkliai mažesne gliukokortikoido doze ir didelių dalelių inhaliuojamąjį vaistą su didesne gliukokortikoido doze. Smulkiųjų dalelių inhaliuojamojo gliukokortikoido vartojimas yra susijęs su didesne nuolatinio gydymo tikimybe.

Smulkiųjų dalelių inhaliuojamojo gliukokortikoido ir ilgai veikiančio beta2 receptorių agonisto derinys yra efektyvus mažinant „oro spąstus“, gerinant su sveikata susijusią gyvenimo kokybę ir slopinant dusulį LOPL sergantiems pacientams, kuriems yra plaučių hiperinfliacija.

Pareiškimas

Smulkieji kvėpavimo takai užima svarbią vietą astmos ir LOPL patogenezėje.

Sergant astma ir LOPL smulkieji kvėpavimo takai gali būti gydymo taikiny. Tai padės užtikrinti tinkamą ligos kontrolę ir geresnes baigtis.

Smulkiųjų dalelių inhaliuojamojo vaisto formulė yra naujinga pacientams, sergantiems astma ir LOPL, ypač kai dominuoja smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimas.

Palaikymas

Reikia tobulinti ir išrasti prietaisus, galinčius tiksliai vertinti plaučių periferines dalis, ir intensyviau naudoti šiuo metu esančius prietaisus, siekiant pagerinti ligų fenotipavimą ir skirti geriausią individualizuotą gydymą.

Trūksta bendro sutarimo dėl terminų, apibūdinančių smulkias vaisto daleles. Todėl reikia aiškios nomenklatūros, kad specialistai vartotų vienodus terminus.

Reikia atlikti tyrimus, kurie identifikuotų smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimo fenotipą, siekiant, kad pacientai, sergantys nekontroliuojama liga, gautų tinkamą gydymą.

Siūlymai

Esant astmos arba LOPL įtarimui reiktų atkreipti dėmesį į galimą smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimą ir atlikti šiuo metu esančius tyrimus, vertinančius smulkiuosius kvėpavimo takus.

Pacientams, kurių liga yra nekontroliuojama arba nepakankamai kontroliuojama arba stebimi ligos paūmėjimo požymiai, reiktų įvertinti smulkiuosius kvėpavimo takus tam, kad būtų suteiktas tinkamas gydymas.

Didelių ar smulkiųjų dalelių inhaliuojamasis vaistas turi būti parenkamas atsižvelgiant į konkretaus paciento ligos klinikinius požymius, fenotipą ir atsaką į anksčiau skirtą gydymą.

Foster – itin smulkiųjų dalelių inhaliuojamasis vaistas astmos gydymui

Foster sudėtyje yra inhaliuojamasis hormonas beklometazonas ir ilgo veikimo beta 2 receptorių agonistas formoterolis [1]. Šis vaistas yra skiriamas reguliariam palaikomajam astmos gydymui, kai tikslinga vartoti dviejų veikliųjų medžiagų derinio vaistinį preparatą, bei reguliariam palaikomajam gydymui ir pagal poreikį, jei atsiranda astmos simptomų. *Foster* sudėtyje esantis beklometazono dipropionatas išskiriamas labai mažomis dalelėmis, todėl šio vaistinio preparato poveikis būna stipresnis nei beklometazono, kurio dalelės nėra tokios mažos [1]. Tai vienintelis sudėtinis inhaliuojamasis vaistas, susidedantis iš itin smulkiųjų dalelių, pasiekiančių ir smulkiuosius kvėpavimo takus. *Foster* yra dviejų skirtingų stiprumų – beklometazonas/formoterolis 200/6 µg ir 100/6 µg [1].

2015 m. paskelbti Lenkijoje atlikto CASPER tyrimo rezultatai, kuriame sergantys astma pacientai (n = 17 230) buvo gydyti sudėtinu itin smulkiųjų dalelių beklometazono ir formoterolio inhaliuojamuoju vaistu [2]. Šio tyrimo tikslas buvo įvertinti tokio gydymo efektyvumą astmos kontrolei

realiame gyvenime. Tyrimas truko šešis mėnesius. Į jį įtraukti suaugusieji, kuriems bent prieš 12 mėnesių buvo diagnozuota astma. Astmos kontrolė buvo vertinama remiantis GINA (angl. *Global Initiative for Asthma*) rekomendacijomis. Pirmojo vizito metu 8,6 proc. pacientų buvo nustatyta kontroliuojama astma, 27,6 proc. – iš dalies kontroliuojama astma, o 63,9 proc. – nekontroliuojama astma [2]. Blogesnė astmos kontrolė nustatyta tarp sergančių astma vyrų, pacientų, kurie turėjo ilgesnę ligos istoriją, didesnį kūno masės indeksą, mažesnę fizinį aktyvumą, bei tarp rūkančiųjų. Po 6 mėnesius trukusio gydymo itin smulkių dalelių sudėtinis beklometazono ir formoterolio inhaliuojamuoju vaistu astmos kontrolė pagerėjo 74,2 proc. pacientų: gerai kontroliuojama astma nustatyta 60,1 proc. pacientų, iš dalies kontroliuojama – 31,4 proc., nekontroliuojama – 8,3 proc. [2]. Tyrimas parodė, kad itin smulkių dalelių sudėtinis beklometazono ir formoterolio inhaliuojamasis vaistas buvo efektyvus ilgalaikiai astmos kontrolei.

Italijoje realiame gyvenime atliktame PRISMA tyrime dalyvavo 1380 pacientų, sergančių nekontroliuojama ar iš dalies kontroliuojama astma, kurie vartojo sudėtinį inhaliuojamojo gliukokortikoido ir ilgo veikimo beta2 receptorių agonisto vaistą. [3]. Rezultatai atskleidė, kad itin smulkių dalelių beklometazono ir formoterolio vartojimas buvo susijęs su reikšmingai geresne astmos kontrole ir gyvenimo kokybe, lyginant su ne smulkių dalelių fiksuotos dozės inhaliuojamojo gliukokortikoido ir ilgo veikimo beta2 receptorių agonisto sudėtinio vaistu. Be to, vartojant itin smulkių dalelių inhaliuojamąjį vaistą du kartus sumažėjo suvartojamo gliukokortikoido kiekis, lyginant su sudėtinio budesonido ir formoterolio bei sudėtinio flutikazono ir salmeterolio inhaliuojamuoju vaistu [3]. Itin smulkių dalelių veikioji medžiaga geriau pasiekia smulkiuosius kvėpavimo takus, tolygiau pasiskirsto bronchų medyje ir jos koncentraciją mažiau veikia netinkama vaisto įkvėpimo technika [4]. Dėl šių priežasčių pakanka mažesnės vaisto dozės tam pačiam efektui pasiekti. Panašūs rezultatai gauti ir Muller ir bendr. atliktame tyrime, kuriame tarpusavyje buvo lygintas itin smulkių dalelių sudėtinis beklometazono ir formoterolio inhaliuojamasis vaistas su stambių dalelių sausų miltelių inhaliatoriumi [5]. Tyrimas atskleidė, kad pacientai, gydyti itin smulkių dalelių sudėtinio beklometazono ir formoterolio inhaliuojamuoju vaistu, pasiekė geresnę astmos kontrolę suvartodami reikšmingai mažesnę inhaliuojamojo gliukokortikoido koncentraciją nei tiriamieji, vartoję sudėtinį budesonido ir formoterolio bei sudėtinį flutikazono ir salmeterolio inhaliuojamąjį vaistą [5]. Kitame realaus gyvenimo tyrime nekontroliuojama astma sergantiems pacientams, vartojusiems fiksuotos dozės sudėtinį inhaliuojamąjį gliukokortikoidą ir ilgo veikimo beta 2 receptorių agonistą sausų miltelių inhaliatoriuje (flutikazonas/salmeterolis 250/50 µg du kartus per dieną

ir budesonidas/formoterolis 160/4,5 µg po 2 įkvėpimus du kartus per dieną), pakeistas gydymas į itin smulkių dalelių sudėtinį beklometazono ir formoterolio inhaliuojamąjį vaistą 100/6 µg po du įkvėpimus du kartus per dieną [6]. Po 8-ių savaičių gydymo stebėtas reikšmingas simptomų sumažėjimas ir gyvenimo kokybės pagerėjimas. Pacientams, kuriems labiausiai sumažėjo simptomai, stebėtas kai kurių kvėpavimo takų ir sisteminio uždegimo žymenų sumažėjimas. Šie rezultatai leidžia daryti prielaidą, kad itin smulkių dalelių inhaliuojamasis gliukokortikoidas geriau pasiekia nekontroliuojama astma sergančių pacientų, anksčiau gydytų inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais, smulkiuosius kvėpavimo takus.

Foster yra efektyvus preparatas, pasižymintis išskirtine smulkiųjų dalelių formule, kuri leidžia veikliajai medžiagai pasiekti ir smulkiuosius kvėpavimus takus, kurie yra svarbūs astmos ir LOPL patogenezėje, taip pagerindamas ligos kontrolę ir pacientų gyvenimo kokybę.



Pagal Braido F. et al. Manifesto on small airway involvement and management in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: an Interasma (Global Asthma Association - GAA) and World Allergy Organization (WAO) document endorsed by Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) and Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN). World Allergy Organization Journal (2016) 9:37 parengė gyd. L. Tamašauskienė.

LITERATŪRA

1. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba. Vaistų paieška. Available from URL: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications/view/25094> (last seen 2017-09-07).
2. Kuna P, Kuprys-Lipińska I, Dębowski T. Control of asthma in adults treated with beclomethasone and formoterol in extrafine particle formulation in a real-life setting in Poland: the CASPER noninterventional, observational trial. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(10):731-40.
3. Terzano C, Cremonesi G, Girbino G, et al. 1-year prospective real life monitoring of asthma control and quality of life in Italy. *Respir Res.* 2012;13: 112.
4. Price D, Thomas M, Haughney J, et al. Real-life comparison of beclomethasone dipropionate as an extrafine- or larger-particle formulation for asthma. *Respir Med.* 2013; 107: 987-1000.
5. Müller V, Gálffy G, Eszes N, et al. Asthma control in patients receiving inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist fixed combinations. A real-life study comparing dry powder inhalers and a pressurized metered dose inhaler extrafine formulation. *BMC Pulm Med.* 2011; 11: 40.
6. Popov TA, Petrova D, Kralimarkova TZ, et al. Real life clinical study design supporting the effectiveness of extra-fine inhaled beclomethasone/formoterol at the level of small airways of asthmatics. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013; 26: 624-629.

Mano gyvenimo medis

Foster 100/6*
Mažesnio stiprumo**



ASTMOS GYDYMUI

 **FOSTER®**
Beklometazonas + Formoterolis
Pasieikia, Gydo. Suteikia naudą¹³

Foster 100/6 mikrogramai/išpurškime suslėgtas inhaliacinis tirpalas

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai nuo obstrukcinių plaučių ligų: adrenerginiai, inhaliaciniai vaistai, ATC kodas – R03 AK08. **Kokybinė ir kiekybinė sudėtis.** Vienoje išpurškiamoje (per vožtuvą praeinančioje) dozėje yra 100 mikrogramų beklometazono dipropionato ir 6 mikrogramai formoterolio fumarato dihidrato. Vienoje inhaliuojamojoje (per kandiklį išsiskiriančioje) dozėje yra 84,6 mikrogramo beklometazono dipropionato ir 5,0 mikrogramai formoterolio fumarato dihidrato. **Farmacinė forma.** Suslėgtas inhaliacinis tirpalas. **Terapinės indikacijos.** Astma, Reguliarus astmos gydymas, kai tikslinga vartoti sudėtinį vaistinį preparatą, jei: astma tinkamai nekontroliuojama inhaliuojamuoju kortikosteroidu ir pagal poreikį vartojamu greitai veikiančiu beta₂ adrenoreceptorių agonistu; arba astma jau yra tinkamai kontroliuojama inhaliuojamuoju kortikosteroidu ir ilgai veikiančiu beta₂ adrenoreceptorių agonistu. **Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL).** Simptominis pacientų, kurie serga sunkia LOPL (FEV₁ <50% numatyto normalaus rodmens), kuriems kartojasi paūmėjimai ir išlieka reikšmingų simptomų nepaisant reguliaraus ilgo poveikio bronchus plečiančių vaistinių preparatų vartojimo, gydymas. **Dozavimas ir vartojimo metodas.** **ASTMA.** Foster negalima vartoti pradėdant gydyti astmą. Foster sudėtyje esantis beklometazono dipropionatas išskiriamas labai mažomis dalelėmis, todėl šio vaistinio preparato poveikis būna stipresnis nei beklometazono dipropionato, kurio dalelės nėra tokios mažos: 100 mikrogramų Foster sudėtyje esančio beklometazono dipropionato, kurio dalelės yra ypač smulkios, poveikis atitinka 250 mikro-

gramų beklometazono dipropionato, kurio dalelės ne tokios smulkios. Taikomos dvi gydymo schemos. **A. Palaikomasis gydymas.** Du kartus per parą atliekamos viena arba dvi inhaliacijos. Maksimali paros dozė yra 4 inhaliacijos. Pacientui būtina patarti, kad jis visada turėtų savo atskirą greito poveikio bronchus plečiantį vaistinį preparatą, kurį galėtų pavartoti prirėkus ūminiams simptomams palengvinti. **B. Palaikomasis gydymas ir ūminiams simptomams palengvinti.** Rekomenduojama palaikomoji dozė yra po 1 inhaliaciją du kartus per parą. Jei atsiranda simptomų, pacientas pagal poreikį turi atlikti 1 papildomą inhaliaciją. Jei po kelių minučių simptomai išlieka, reikia atlikti papildomą inhaliaciją. **Didžiausia paros dozė yra 8 inhaliacijos.** **LOPL.** Dvi inhaliacijos du kartus per parą. Tyrimų su paaugliais nuo 12 iki 17 metų atlikta nepakankamai. Todėl, kol nebus gauta daugiau duomenų, vaikams ir paaugliams iki 18 metų Foster vartoti nerekomenduojama. **Kontraindikacijos.** Padidėjęs jautrumas beklometazono dipropionatui, formoterolio fumarato dihidratui ir (arba) bet kuriai nurodytai pagalbinei medžiagai. **Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės.** Foster būtina atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra širdies ritmo sutrikimų, idiopatinė pavožtuvinė aortos stenozė, hipertrofinė obstrukcinė kardiomiopatinė, kitokia sunki širdies liga, ypač ūminis miokardo infarktas, išeminė širdies liga, stazinis širdies nepakankamumas, okliuzinė kraujagyslių liga, arterinė hipertenzija ir aneurizma. Atsargiai Foster reikia vartoti ligoniams, sergantiems tirotoksikoze, cukriniu diabetu, feochromocitoma ir nekoreguota hipokalemija. Foster būtina vartoti atsargiai ligoniams, kuriems yra aktyvi (atvira) ar neaktyvi plaučių tuberkuliozė bei grybelinė ar virusinė kvėpavimo takų

infekcija. **Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika.** Pacientams nerekomenduojama vartoti beta adrenoblokatorių, įskaitant akių lašus. Kartu vartojant kitokių beta adrenerginų preparatų, gali pasireikšti adityvus poveikis, todėl teofilino ar kitokių beta adrenerginų preparatų kartu su formoteroliu būtina vartoti atsargiai. Kartu vartojami kvinidinas, dizopiramidas, prokainamidas, fenotiazinai, antihistamininiai preparatai, monoaminoksidazės inhibitoriai ir tricikliai antidepresantai gali pailginti QTc intervalą ir padidinti šilvelinės aritmijos riziką. **Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis.** Reikiamų klinikinių duomenų apie Foster vartojimą nėštumo metu nėra. Kadangi beta₂ adrenoreceptorių veikiantys simpatikomimetikai sukelia tokolitinį poveikį, ypatinga priežiūra turi būti skiriama artėjant gimdymo terminui. Nėščioms moterims Foster galima vartoti tik tuo atveju, jei manoma, kad nauda bus didesnė už galimą riziką. Reikiamų klinikinių duomenų apie Foster vartojimą maitinimo krūtimi metu nėra. **Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.** Mažai tikėtinas. **Nepageidaujamas poveikis.** Foster sudėtyje yra beklometazono ir formoterolio, todėl tikėtina, kad nepageidaujamą reakciją pobūdis ir sunkumas bus susijęs su kiekvienu veikliąja medžiaga. Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$): faringitas, burnos kandidozė, galvos skausmas, disfonija. Kaip ir vartojant bet kokių inhaliuojamųjų preparatų, gali prasidėti paradoksinis bronchų spazmas. **Pakuotė ir jos turinys.** 1 slėginėje talpyklėje yra 180 išpurškimų. **Receptinis vaistinis preparatas. Registravimas.** Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Austrija. **Atstovas Lietuvoje.** UAB Norameda. **Teksto peržiūros data.** 2016 m. gruodžio 12 d.

1. De Boeker W, Devolder A, Poli G, et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; 23(3): 137-148. 2. Calverley PM, Kunu P, Monsó E, et al. Beclomethasone/formoterol in the management of COPD: a randomised controlled trial. *Respir Med* 2010; 104(12): 1858-1868. 3. Singh D, Nicolini G, Bindl E, et al. Extrafine Beclomethasone/formoterol compared to Fluticasone/salmeterol Combination Therapy in COPD. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 43.

* - Foster 100/6 mikrogramai/išpurškime suslėgtasis įkvepiamasis tirpalas. ** - didesnio stiprumo yra Foster 200/6 mikrogramai/išpurškime suslėgtasis įkvepiamasis tirpalas

Reklamos parengimo data: 2017 m. rugsėjo mėn. 14 d.