

УДК 616.923.145-[214:52.14]-7



Л.Д. Тодоріко, Н.М. Маркевич,
І.В. Трефаненко, Н.Д. Павлюкович

Патогенетичне обґрунтування диференційованого лікування бронхолітиками хронічних обструктивних захворювань легень у людей літнього та старечого віку

Буковинський державний медичний університет, Чернівці
Вузлова клінічна лікарня на станції Чернівці,
ДТГО «Львівська залізниця»

Ключові слова: хронічні обструктивні захворювання легень, бронхолітики, літній та старечий вік.

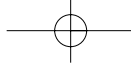
Однією з найскладніших проблем пульмонології є лікування хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ). ХОЗЛ у людей літнього та старечого віку не тільки складно діагностувати, а й підбирати схему медикаментозної терапії, що робить свій внесок у палітру старечої поліморбідності, порушує якість життя пацієнтів і спричинює летальність [9]. Це створює додаткові труднощі в діагностиці та лікуванні, а саме: множинність супутньої патології з частою її декомпенсацією на тлі загострення ХОЗЛ; стертість і неспецифічність виявів основної хвороби; обтяження перебігу ХОЗЛ супутньою патологією; вікові морфофункціональні зміни органів дихання; виснаження адаптаційних механізмів; швидке погіршення стану здоров'я в разі запізнілого лікування; значний обсяг медикаментозної терапії; певні труднощі з обстеженням таких пацієнтів; висока частота легеневої недостатності та декомпенсації хронічного легеневого серця з ознаками недостатності кровообігу; недостатній комплаєнс; частий розвиток ускладнень, спричинених як самою хворобою, так і лікуванням; порушення якості життя хворих та соціально-психічна дезадаптація їх [3, 6]. Кожен пацієнт літнього віку із синдромом бронхообструкції (БОС) потребує індивідуального нестандартного підходу щодо тактики лікування з врахуванням низки особливостей старшого віку [10]. Цим і пояснюються реальні труднощі, які виникають перед лікарем, що опікується пацієнтами згаданого віку.

Метою лікування ХОЗЛ є зниження темпів прогресування дифузного ураження бронхів, зменшення частоти загострень, подовження періоду ремісії, підвищення толерантності до фізичного навантаження, поліпшення якості життя. Головні принципи терапії хворих на ХОЗЛ полягають у поступовому нарощуванні інтенсивності лікування, регулярності та постійності базисної те-

рапії відповідно до стадії хвороби. Варіабельність індивідуальної відповіді на лікування визначає потребу в проведенні регулярного моніторингу клінічно-функціональних ознак хвороби.

Сучасна терапія ХОЗЛ передбачає тривале комплексне використання лікарських препаратів різних фармакологічних груп [4]. Застосовується ступінчастий підхід до фармакотерапії залежно від тяжкості обструкції дихальних шляхів [22].

Бронхолітики займають чільне місце у фармакотерапії ХОЗЛ, призначають їх регулярно для базисної терапії і для зняття окремих гострих симптомів [11]. Регулювання просвіту дихальних шляхів регулюють кілька механізмів з автономною нервовою системою включно. Давно доведено, що істотною роллю у зміні діаметра бронхів при ХОЗЛ належить парасимпатичній нервовій системі. Показано, що холінергічні мотонейрони іннервують повітряносні шляхи (ПШ) через блукаючий нерв та синапси, які розташовані близько до гладеньких м'язів бронхів [12]. Ці нейрони вивільнюють нейротрансмітер ацетилхолін (АХ), який є потужним стимулятором скорочення гладеньком'язових клітин (ГМК). Вплив АХ на бронхи є сумарним ефектом, який починається з подразнення нервових холінорецепторів слизової оболонки бронхів зі стимулюванням рефлекторної відповіді гладеньких м'язів [17]. Процес триває як безпосереднє подразнення цим медіатором М-холінорецепторів ГМК бронхів [14]. Завдяки інтенсивним дослідженням останніх років фармакологічно схарактеризовано п'ять підтипів М-холінорецепторів [27]. Мускаринові рецептори працюють із різними пост-рецепторними механізмами, що включають гальмування аденілатциклази і стимулювання обміну фосфатидилінозитулу з утворенням інозитолтрифосфату. Все більше даних свідчать на користь того, що функціонування М₁- і М₃-холінорецепторів



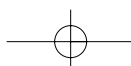
переважно пов'язано з метаболізмом фосфатидилінозиту, а M_2 -холінорецепторів — з блокуванням аденілатциклази (АЦ) [27]. Центральною ланкою регуляторних внутрішньоклітинних механізмів є концентрація циклічних нуклеотидів цАМФ і цГМФ та їхнє співвідношення [8]. Якщо з функцією β -адренорецепторів (β -АР) пов'язана активація АЦ з утворенням цАМФ, то в разі дії на ацетилхолінові рецептори спостерігається активація іншої нуклеотидциклазної системи — гуанілатциклази (ГЦ) з утворенням цГМФ [19]. За властивостями ГЦ відрізняється від АЦ передусім локалізацією: АЦ — лише мембранозв'язаний фермент, а ГЦ міститься переважно в цитоплазмі, хоча виявлено і мембранозв'язану форму, функціонально залежну від фосфоліпідів мембрани [12]. Існують фосфодіестераза з високою спорідненістю до цГМФ, а також цГМФ-залежні протеїнкінази [27]. Вивчення клітинних цГМФ-залежних ефектів у різноманітних типах біологічних процесів сприяло появі гіпотези про реципрокний регуляторний вплив цАМФ і цГМФ на різні функції клітини [24].

За даними багатьох досліджень, мускаринові рецептори належать до групи рецепторів, розташованих на плазматичній мембрані, які передають внутрішньоклітинний сигнал шляхом взаємодії з гуанідиннуклеотидзв'язаними білками (G-протеїни) і становлять тетрамірну білкову структуру, яка має спіральну конформацію і складається з семи гідрофобних трансмембранних фрагментів, що чергуються інтрацелюлярними і екстрацелюлярними петлями [14, 19]. При цьому амінокінцевий фрагмент розташовується в екстрацелюлярній ділянці, карбоксикінцева група локалізована в цитоплазмі клітини. Зв'язування агоністів із мускариновими рецепторами супроводжується пусковими конформаційними змінами фрагментів спіральної білкової структури, які потім передаються на їхні цитоплазматичні ділянки, де взаємодіють зі специфічними G-білками [17]. Прийнято вважати, що ліганд зв'язується з мускариновим рецептором у «кишені», утвореній у ділянці колоподібно розташованих семи трансмембранних спіралей за рахунок іоніонних взаємодій між позитивно зарядженою катіонною головкою аміногрупи і залишком аспарагінової кислоти [12]. Встановлено, що до складу мускаринового рецептора входить амінокислота пролін, яка вкрай потрібна для ефективного і специфічного зв'язування агоніста і міститься практично в усіх G-протеїнзв'язаних типах рецепторів, які розташовуються на зовнішній стороні спірального вузла рецепторного білка і обернена до ліпідного бішару [27]. Цей амінокислотний залишок не тільки бере участь у розпізнаванні ліганда, а й має непрямий конформаційний ефект, що сприяє його високоафінному зв'язуванню [17, 27]. Усе зазначене

вище свідчить, що комплекс ацетилхолін—рецептор можна схарактеризувати не як взаємодію окремих фрагментів молекули агоніста з окремими ділянками рецепторного білка, а як густо «заплутану» мережу водневих зв'язків, що здійснюються в множинних структурах рецептора. Як зазначають Е.Е. Daniel, Р. О'Вурке, головним контролером симпатичної нервової системи за функцією дихальних шляхів є пресинаптичне пригнічення вивільнення АХ, тим самим запобігають вагусній бронхоконстрикторній реакції [27].

Важливе місце в регулюванні бронхіальної прохідності при ХОЗЛ відводять неадренергічній нехолінергічній (НАНХ) нервовій системі. Як встановлено низкою досліджень [1, 15], активність НАНХ-системи регулюється гальмівними (гістидин-метіонін, ВІП) та збуджувальними (субстанція Р, тахінін, галанін, нейропептид U, кальцієподібний пептид) компонентами, що утворюються в ендокринно-активних клітинах слизової оболонки ПШ. ВІП-звільнювальні нейрони розслаблюють ГМК ПШ шляхом підвищення рівня внутрішньоклітинного цАМФ. Попри зазначене вище, роль НАНХ-системи в патогенезі формування бронхообструкції при ХОЗЛ та механізми впливу на неї вивчені мало. Як стверджують окремі автори [17, 23, 27], вивчення та встановлення ролі порушень бронходилататорної вазоінтестинальної неадренергічної іннервації при ХОЗЛ зможе нарешті пояснити повну бронхоконстрикцію, оскільки НАНХ-волокна, що проходять у складі блукаючого нерва, можливо, єдині справляють потужну гальмівну дію на гладенькі м'язи бронхів людини. Деякі автори стверджують [11, 25], що волокна НАНХ-нейронів не тільки вивільнюють субстанцію Р, а й включені до локальних рефлекторних дуг, в яких місцеве подразнення нервових закінчень (внаслідок пошкодження епітеліальних клітин або вивільнення запальних медіаторів) формує рефлекторне скорочення ГМК ПШ.

Варто згадати і про ефекти симпатичної нервової системи, опосередковані через надниркові залози, які відіграють незначну роль у регулюванні просвіту ПШ [16]. Доведено, що бронхорозширювальний ефект здійснюють секретовані мозковим слоєм надниркових залоз катехоламіни (КА). Вони, своєю чергою, пригнічують передавання нервових імпульсів через парасимпатичні ганглії дихальних шляхів, що здійснюється стимуляцією β - і α -адренорецепторів [8]. Доведено, що одночасно зі збільшенням вмісту в сироватці крові КА, у міру прогресування хвороби, знижується чутливість бронхів до адреналіну, що характеризується розвитком у цих хворих адренергічного дисбалансу [7]. Можна припустити, що під час загострення ХОЗЛ внаслідок стресу і збільшення концентрації



КА знижується густина β_2 -адренорецепторів. Під час аналізу, проведеного з урахуванням гетерогенності патохімії, встановлено тісні корелятивні зв'язки між ОФВ₁ і рівнем КА в крові. Це ще раз свідчить, що бронхіальну прохідність визначає рівень циркулюючих КА [7, 26].

Таким чином, у хворих із синдромом хронічної бронхообструкції існує чітко детермінована структура міжсистемних зв'язків, які забезпечують регулювання бронхіальної прохідності на нервовому (симпатичному і парасимпатичному) та гуморальному рівнях.

У фазу загострення БОС формується не тільки за рахунок вивільнення біологічно активних речовин (БАР) з прозапальних клітин, які генерують процес запалення, в тому числі й бронхоспазм, гіперсекрецію, збільшення судинної проникності, але й за порушень β_2 -адренорецепторних механізмів [7]. Не остання роль у цьому належить інтенсифікації процесів вільнорадикального окиснення, що призводить до пригнічення (блокади) β_2 -адренергічних структур, котрі взаємодіють з аденілатциклазою [18]. Зміна функціонального стану β_2 -АР виявляється у порушенні чутливості їх до медіаторів, зменшенні кількості їх на мембранах клітин-ефекторів, перетворенні β_2 - в α -адренорецептори [20]. Все зазначене вище свідчить про те, що треба враховувати мультифакторності патогенезу БОС при ХОЗЛ та пояснює неефективність патогенетичної терапії.

Деякі дослідники [23] пов'язують розвиток ХОЗЛ у літніх людей зі значним ступенем вияву вікової дисфункції β -адренергічних рецепторів. Можливі причини розвитку недостатності β -адренергічної рецепції при ХОЗЛ продовжують досліджувати [28]. При цьому більшість дослідників дотримують точки зору про вторинність дефектів цієї рецепторної системи в хворих на ХОЗЛ. Клінічні та експериментальні дослідження засвідчують причинну роль терапії β -агоністами в розвитку часткової блокади (десенситизації) β_2 -адренорецепції у хворих на ХОЗЛ [8].

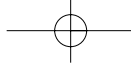
На сьогодні виявлено надзвичайно важливі додаткові небронходилатаційні ефекти β_2 -агоністів тривалої дії: пригнічення проліферації та вивільнення нейропептидів, посилення мукоциліарного кліренсу, секреції сурфактанту, слизу та ліпідів, інгібіцію пропотівання протеїнів плазми, вазодилатацію [8, 23]. Саме тому ці препарати внесено до групи лікарських засобів першої лінії як у міжнародних, так і національних рекомендаціях [22]. Перевагу мають інгаляційні форми бронхолітиків. Інгаляційні β_2 -агоністи короткої дії (сальбутамолу сульфат, фенотеролу гідробромід) мають порівняно швидкий початок бронхолітичного ефекту, який є дозозалежним і триває 4–6 год [25]. Встановлено,

що інгаляційні β_2 -агоністи пролонгованої дії (сальметерол, формотерола фумарат) спричинюють сильніший і сталіший ефект протягом 12 год і більше, мають деяку протизапальну дію [28]. Аналізуючи дані літературних джерел, можна зробити висновки, що в ГМК ПШ розслаблювальна дія агоністів β -рецепторів опосередкована через відкриття калієвих каналів і гіперполяризацію сарколеми, що сприяє зниженню надходження кальцію як через іонні канали, так і через систему електрогенного кальцій-натрієвого обміну [26].

Таким чином, не викликає сумніву, що власне бронхолітики поліпшують бронхіальну прохідність та спорожнення легень, зменшуючи гіперінфляцію й збільшують фізичну витривалість. Вони займають головне місце в симптоматичній терапії ХОЗЛ, їх призначають як регулярно, для базисної терапії, так і для зняття окремих гострих симптомів [5].

Численними дослідженнями [19, 26] доведено ефективність як симпатоміметиків, так і холінолітиків, причому з II стадії захворювання — препаратів тривалої дії. Фахівці висловлюють доволі оптимістичні погляди на перспективи лікування ХОЗЛ з огляду на результати тривалого застосування тіотропіуму броміду [19], оскільки з віком зменшуються кількість адренергічних рецепторів і чутливість до них, холінергічна система стає чутливішою до спрямованих на бронходилатацію дій. Холінолітик тривалої дії (тіотропіуму бромід) є активним 24 год і більше, має сталий, значно сильніший бронхолітичний ефект, ніж іпратропіум, і деяку протизапальну дію [17]. Тривале застосування бронхолітиків пролонгованої дії (β_2 -агоніста або холінолітика) або їхнє поєднання залежно від тяжкості ХОЗЛ позитивно впливає на функцію дихання (поліпшує бронхіальну прохідність, зменшує гіперінфляцію легень, оптимізує структуру загальної ємності легень); значно зменшує задишку, найобтяжливіший симптом у хворих на ХОЗЛ; підвищує фізичну витривалість; поліпшує загальний стан та якість життя хворих; зменшує кількість загострень хвороби та госпіталізацій [21]. Отже, регулярне лікування інгаляційними бронхолітиками пролонгованої дії ефективніше і зручніше, ніж терапія бронхолітиками короткої дії, але дещо дорожче [2].

Чимало дослідників [1, 13] рекомендують як препарат базисної терапії в літньому та старечому віці, поряд із холіноблокаторами, теофілін, оскільки він є інгібітором фосфодієстерази та перерозподіляє внутрішньоклітинний кальцій і блокує рецептори аденозину. Дослідники аналізують переваги застосування теофіліну, який запобігає втомі дихальних м'язів та послаблює її, стимулює мукоциліарний транспорт у неуражених дихальних шляхах, тобто є дихальним стимулятором. Оз-



накою цього є здатність полегшувати стан хворих на ХОЗЛ із гіповентиляцією, особливо ввечері та вночі [1, 5, 15]. На думку Є.І. Шмельова та співавторів [12], теофілін, навпаки, є відносно слабким бронхолітичним засобом порівняно з антихолінергічними та адреноміметичними препаратами, однак його можна застосовувати, коли пацієнтам тяжко приймати бронходилататори, оскільки він відновлює рецепцію до β_2 -агоністів, спричинює деякий протизапальний ефект. Доведено протизапальний ефект теофіліну, який зменшує виділення ІЛ-2 в культурі лімфоцитів. Теофілінам слід надавати перевагу при емфіземі [5, 12], однак у літніх людей він може спричинити аритмії. Отже, ксантини є бронхолітиками другого вибору, і їх можна (для підвищення ефективності лікування) додавати до попередньо призначених бронхолітиків першого вибору (β_2 -агоністів і/або холінолітиків) за тяжкого і дуже тяжкого перебігу ХОЗЛ. Перспективним препаратом, згідно з результатами рандомізованого дослідження [5], є доксофілін (аерофілін) у дозі 400 мг 2—3 на добу (виробник Ей.Бі.Сі.Фармасьютіці, Італія). Особливостями його фармакологічних властивостей є те, що аерофілін діє лише на гладенькі м'язи бронхів і легеневих судин, що призводить до бронходилатації. Препарат не блокує аденозинові рецептори (не стимулює ЦНС, не впливає на роботу серця, судин, печінки і травного каналу).

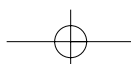
Більшість авторів дійшли висновку [17, 23, 28], що при лікуванні ХОЗЛ перевагу має інгаляційний шлях введення ліків — бронхолітиків, інгаляційних глюкокортикоїдів, комбінованих препаратів. Ефективність його багато в чому залежить від володіння пацієнтом технікою інгаляції. Дослідженнями останніх років встановлено [23], що застосування небулайзерів дає змогу використовувати високі дози препаратів та отримати терапевтичну відповідь за короткий проміжок часу, за потреби можна одночасно подавати кисень у контур. Особливо актуально це для людей геріатричного віку, оскільки не вимагає синхронізації вдиху/видиху та значних зусиль. Ціла низка досліджень засвідчила, що в разі призначення високих доз медикаментів та для поліпшення техніки інгаляції ефективним є застосування спейсерів великого об'єму [10].

Отже, з огляду на багатокомпонентність захворювання з легеневими та позалегеневими виявами терапія ХОЗЛ передусім має бути спрямованою на поліпшення прохідності дихальних шляхів і на запалення слизової оболонки бронхів та можливі системні наслідки цих ефектів патогенезу ХОЗЛ. Правильно підібране і вчасно призначене лікування та реабілітація можуть значно сповільнити прогресування бронхообструкції, зменшити частоту і тяжкість загострень, запобігти розвитку

ускладнень і системних наслідків, поліпшити якість життя хворих.

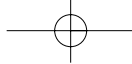
Викладене вище дає змогу зробити висновок про те, що за розмаїттям досягнень теоретичних досліджень питань патогенезу, клініки, діагностики ХОЗЛ питання лікування хворих старших вікових груп на тлі поліморбізму залишається відкритим і вкрай важливим. Стандарти лікування не адаптовані для роботи з таким контингентом. У міжнародних багатоцентрових дослідженнях переважно порівнюють ефективність бронхолітичних препаратів різних класів або їхніх комбінацій і виконують на «рафінованих» групах хворих, що в реальній клінічній практиці, за поєднання різних хвороб, дає іноді абсолютну невідповідність результатам «модельних» досліджень. Жорсткість критеріїв введення пацієнтів у рандомізовані дослідження, що є цілком виправданою, з точки зору отримання порівнюваних результатів, нерідко призводить до того, що часті супутні хвороби не тільки стають критеріями вилучення, але й залишаються за рамками уваги дослідників. Численні міжнародні і національні рекомендації з лікування, які ґрунтуються на великих трайлових дослідженнях, є важливим орієнтиром, але не звільняють від потреби індивідуалізувати лікування з урахуванням особливостей кожного пацієнта.

Загалом аналіз літературних джерел засвідчив, що актуальною є проблема, яка полягає у пошуку ефективних методів лікування і профілактики ХОЗЛ у людей літнього та старечого віку, а проспективне рандомізоване клінічне дослідження є і залишається основним інструментом для оцінки його клінічної ефективності. Запропоновані схеми базисного лікування ХОЗЛ, що передбачають регулярне проведення бронхолітичної терапії, здатні лише зменшити симптоми обструкції. Симптоматична терапія не вирішує головного завдання — усунення прогресування патологічного процесу з неминучим для цього захворювання розвитком емфіземи легень, легеневої недостатності, легеневого серця і зрештою — смерті хворих від ускладнень. Тому нині ведуть інтенсивний пошук різних шляхів впливу на запальний процес, які здатні сповільнювати прогресування захворювання. Це є одним із актуальних питань респіраторної медицини. Нові, патогенетично мотивовані терапевтичні напрямки при ХОЗЛ можуть дати змогу досягти як зменшення виявів задишки, так і стратегічної мети — поліпшення якості життя хворих, уникнення тяжких наслідків (загострення, госпіталізації). Призначаючи пацієнтові літнього та старечого віку лікувально-реабілітаційні заходи при ХОЗЛ, лікар повинен забезпечувати інтегрований та постійний характер їх, виходячи з принципу ефективності й найменших затрат.



Література

1. Авдеев С.Н. Комбинированная терапия хронической обструктивной болезни легких // Справочник поликлинического врача. — 2008. — № 4. — С. 27—33.
2. Зайков С.В. Бронхообструктивный синдром и возможности его лечения // Клін. імунол., алергол., інфектол. — 2008. — № 5. — С. 31—41.
3. Зарембо И.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: распространенность и смертность // Аллергология. — 2006. — № 1. — С. 11—14.
4. Наказ МОЗ України від 19.03.02007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». [Электронный ресурс]. — Режим доступа: // WWW.ifp.kiev.ua.
5. Перцева Т.А., Киреева Т.В. Новые технологии и стандарты терапии у больных пульмонологического профиля // Астма та алергія. — 2008. — № 1—2. — С. 48—53.
6. Тодоріко Л.Д. Сучасні підходи до лікування хронічних обструктивних захворювань легень на тлі синдрому тиреоїдної дисфункції у хворих літнього та старечого віку // Метод. реком. — К., 2008. — 30 с.
7. Тодоріко Л.Д. Досвід застосування препарату «Симбікорт» у лікуванні хворих на хронічні обструктивні захворювання легень літнього та старечого віку на тлі тиреоїдної гіпофункції // Бук. мед. вісн. — 2008. — Т. 12, № 4. — С. 31—34.
8. Толох О.С. Терапевтичні можливості інгаляційної терапії β₂-агоністами пролонгованої дії у пацієнтів з бронхообструктивним синдромом // Клін. імунол., алергол., інфектол. — 2008. — № 5. — С. 90—96.
9. Фещенко Ю.І. Актуальні проблеми діагностики та терапії ХОЗЛ з супутньою патологією серцево-судинної системи // Укр. пульмонол. журн. — 2007. — № 1. — С. 6.
10. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. — М.: Атмосфера, 2007. — 134 с.
11. Швайко Л.И. Выбор оптимальной тактики бронхолитической терапии ХОЗЛ // Укр. пульмонол. журн. — 2007. — № 1. — С. 11.
12. Шмелев Е.И. Бронхиальная обструкция при болезнях органов дыхания и бронходилатирующие средства // Пульмонология. — 2006. — № 6. — С. 112—117.
13. Ambrosino N., Simonds A. The clinical management in extremely severe COPD // Respir. Med. — 2007. — N 10. — P. 1613—1624.
14. Casaburi R., Kukafka D., Cooper C.D. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD // Chest. — 2005. — N 3. — P. 809—817.
15. Celli B.R., Barnes P.J. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J. — 2007. — Vol. 29. — P. 1224—1238.
16. Drug dependence involving prednisone: two cases and a review of the literature / Cakir M., Akcay S., Karakas T. et al. // Psychopharmacol. Bull. — 2008. — Vol. 41, N 1. — P. 166—170.
17. Dusser D., Bravo M.L., Lacombe P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD // Eur. Respir. J. — 2006. — N 27. — P. 547—555.
18. Inhaled corticosteroids with/without long-acting β-agonists reduce the risk of rehospitalization and death in COPD patients / J.B. Soriano, V.A. Kiri, N.B. Pride [et al.] // Respir. Med. J. — 2003. — N 2. — P. 67—74.
19. Мойтца Я. Тiotропий улучшает ОФВ₁ у пациентов с ХОЗЛ независимо от курения // Pulmonary Pharmacology & Therapeutic. — 2008. — N 21. — P. 146—151.
20. Peters M.M., Webb K.A., O'Donnell D.E. Combined physiological effects of bronchodilators and hyperoxia on exertional dyspnoea in normoxic COPD // Thorax. — 2006. — N 61. — P. 559—567.
21. Pulmonary Rehabilitation Joint ACCP / A.L. Ries, G.S. Bauldof, B.W. Carbin [et al.] // AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. — 2007. — Vol 131. — P. 41—42.
22. Rabe K.F. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary // J. Respir. Crit Care Med. — 2009. — Vol. 176. — P. 532—555.
23. Soriano J.B., Kiri V.A., Pride N.B. Inhaled corticosteroids with/without longacting β-agonists reduce the risk of rehospitalization and death in COPD patients // Ann. J. Respir. Med. — 2003. — Vol. 2. — P. 67—74.
24. Stanford R.H., Shen K., McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US hospitals // Treat. Respir. Med. — 2006. — Vol. 5. — P. 343—349.
25. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol / fluticasone propionate or tiotropium bromide / G. Dewson, G.M. Cohen., A.J. Wardlaw // Ann. J. Respir. Crit. Care Med. — 2008. — N 177. — P. 19—26.
26. Treatment costs and number needed to treat (NNT) with budesonide/ formoterol to avoid one exacerbation of COPD / D. Halpin, E. Stahl, B. Lunclback [et al.] // American Thoracic Society International Conference. — 2004. — P. 22.
27. Verkindre C. The effect of tiotropium on hyperinflation and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease // Respiration. — 2005. — Vol. 73. — P. 420—427.
28. Welte T. Efficacy and Tolerability of Budesonide / Formoterol Added to Tiotropium in COPD Patients // Am. J. respire. Crit.Care med. — 2009. — Vol. 180. — P. 741—750.



Л.Д. Тодорико, Н.М. Маркевич, И.В. Трефаненко, Н.Д. Павлюкович

**Патогенетическое обоснование дифференцированного лечения
бронхолитиками хронических обструктивных заболеваний легких
у лиц пожилого и старческого возраста**

В обзоре литературы проведен анализ состояния проблемы, касающейся патогенетических особенностей фармакотерапии бронхолитиками при хронических обструктивных заболеваниях легких у пациентов пожилого и старческого возраста.

L.D. Todoriko, N.M. Markevith, I.V. Trefanenko, N.D. Pavlyukovich

**Pathogenetic grounds for differential treatment of COPD with bronchodilators
patients of elderly and senile age**

This literature review presents the analysis of the state of affairs in a problem concerning pathogenetic peculiarities of pharmacotherapy with bronchodilators of COPD in patients of elderly and senile age.

