

УДК 616.24-002:616-08:616-001.28

В. О. Сушко✉, Л. І. Швайко, К. Д. Бази́ка, А. С. Рязська

Державна установа “Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України”, вул. Мельникова, 53, м. Київ, 04050, Україна

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ В УЧАСНИКІВ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС У ВІДДАЛЕНОМУ ПЕРІОДІ ПІСЛЯ ОПРОМІНЕННЯ

Актуальність. За результатами клінічних і епідеміологічних досліджень в учасників ліквідації наслідків аварії (ЛНА) на ЧАЕС у віддаленому періоді виявлено зростання захворюваності на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) з істотними особливостями патоморфозу, що призводить до труднощів у лікуванні.

Мета дослідження визначити ефективність довготривалого прийому (6 місяців) комбінації амброксолу (30 мг × 3 р/д) та есенціале (600 мг × 2 р/д) на фоні базисної терапії в учасників ЛНА на ЧАЕС, які хворіють на ХОЗЛ середнього та тяжкого ступеня.

Матеріали та методи дослідження: Досліджено 60 хворих на ХОЗЛ до початку лікування, та через 1 рік від початку, яких було рандомізовано у дві групи: першій групі хворих (32 особи) додатково було призначено довготривалий прийом (6 місяців) комбінації амброксолу (30 мг × 3 р/д) та есенціале (600 мг × 3 р/д), у другій групі (28 осіб) пацієнти отримували лише базисну терапію. Поглинута доза опромінення складала 25–500 мЗв. Вивчалися клінічні та функціональні показники, кількість загострень.

Результати та висновки: В учасників ЛНА на ЧАЕС ефективність базисної терапії ХОЗЛ була низькою, достовірного покращення показників спірографії не відмічено. Додаткове призначення до базисної терапії ХОЗЛ комбінації амброксолу (30 мг × 3 р/д) з есенціале (600 мг × 3 р/д) впродовж 6 місяців в учасників ЛНА на ЧАЕС дозволило зменшити частоту загострень у 46,9 % пацієнтів без суттєвого покращення показників вентиляційної функції легень.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, лікування ХОЗЛ, вентиляційна функція легень, іонізуюча радіація, аварія на Чорнобильській АЕС.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2015. Вип. 20. С. 457–466.

✉ Сушко Віктор Олександрович, e-mail: pulmorad@gmail.com

V. O. Sushko✉, L. I. Shvaiko, K. D. Bazyka, A. S. Riazhska

State Institution “National Research Centre for Radiation Medicine, the National Academy of Medical Science of Ukraine”, Melnykov str., 53, Kyiv, Ukraine, 04050

Optimization of chronic obstructive pulmonary disease treatment in clean-up workers of the Chernobyl NPP accident in the remote period after irradiation

Background. According to the results of the clinical and epidemiological studies in clean-up workers of Chernobyl NPP accident in the remote period were detected the growth of morbidity of chronic obstructive pulmonary disease with substantial features of pathomorphosis, that make difficulties for treatment.

The **objective** of the study was to determine the effectiveness of long-term administration (6 months) combination Ambroxol (30 mg × 3 times per day) and Essenciale (600 mg × 3 times per day) added to basic treatment in patients with moderate to severe COPD – clean-up workers of the Chernobyl NPP accident.

Materials and methods. Studied 60 COPD patients before treatment and 1 year after from the beginning, who were randomly assigned to two groups: the first group of patients (32 persons) additionally was appointed long reception (6 months) combination Ambroxol (30 mg × 3 times per day) and Essenciale (600 mg × 3 times per day), in the second group (28 people) patients received only basic therapy. The doses of radiation exposure were 25–500 mSv. Were studied clinical, functional characteristics, the number of exacerbations.

Results and conclusions: Low response to the basic COPD therapy were shown by clean-up workers of the Chernobyl NPP accident, which is defined by the absence of significant changes in lung function tests. Additional appointments to the basic treatment of COPD combination of Ambroxol (30 mg × 3 times per day) and Essenciale (600 mg × 3 times per day) within 6 months of the liquidators of the Chernobyl made it possible to reduce the frequency of exacerbations in 46.9% patients without significant improvement in lung function tests.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, treatment, lung function tests, ionizing radiation, Chernobyl NPP accident.

Problems of radiation medicine and radiobiology. 2015;20:457-466.

ВСТУП

Чорнобильська трагедія, від якої минуло більше 29 років, стала найбільшою техногенною екологічною катастрофою в історії людства, наслідки якої продовжують впливати на життя й здоров'я мільйонів постраждалого населення. Однією з особливостей аварії на ЧАЕС було надходження в навколишнє середовище і розповсюдження повітряно-пиловими потоками велетенської кількості радіоактивних речовин, що спричиняли зовнішнє та внутрішнє опромінення (в першу чергу, інгаляційним шляхом) в малих дозах великих контингентів населення [1]. За результатами епідеміологічних та клініко-морфологічних досліджень [2, 3] у учасників ЛНА на ЧАЕС у віддаленому періоді виявлено зростання захворюваності на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) з істотними особливостями патоморфозу цієї недуги, що, відповідно, призводить до труднощів у лікуванні [2, 3].

В той же час, ХОЗЛ займає важливе місце в структурі захворюваності та смертності в усьому світі, що призводить до зростаючих людських, соціальних та економічних втрат [4, 5]. За оцінками ВОЗ [4], ХОЗЛ в помірній і тяжкій формі страждають 65 мільйонів чоловік. У

INTRODUCTION

The Chernobyl tragedy, that happened more than 29 years, became the largest man-caused environmental catastrophe in human history, which consequences still affect the lives and health of millions suffered population. One of the Chernobyl NPP (ChNPP) accident features was income in the environment and spread by airborne dust streams the huge amounts of radioactive substances that caused external and internal exposure (primarily by inhalation) to large contingents of the population in small doses [1]. According to the results of the epidemiological and clinic-pathologic studies [2, 3] in clean-up workers of ChNPP accident in the remote period were detected the growth of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) morbidity with substantial features of pathomorphosis [2, 3], that, correspondingly, provide for treatment difficulties.

At the same time, COPD takes an important place of worldwide morbidity and mortality, which leads to growing human, social and economic losses [4, 5]. According to WHO estimated [4], 65 million people suffered for moderate to severe COPD.

2005 році від ХОЗЛ померли більше трьох мільйонів чоловік, що відповідає 5 % від усіх випадків смерті у світі. У 2002 році ХОЗЛ були п'ятою провідною причиною смерті. Згідно з прогнозами, в наступні 10 років загальне число випадків смерті від ХОЗЛ зросте більш ніж на 30 %, якщо тільки не будуть зроблені термінові кроки для послаблення дії початкових чинників ризику, особливо паління тютюну. Відповідно до оцінок експертів ВООЗ виходить, що в 2030 році ХОЗЛ стане третьою провідною причиною смертності у всьому світі [4].

Відповідно до GOLD перегляду 2014 року [5], лікування ХОЗЛ складається з профілактики і контролю симптомів, що спрямовані на зменшення частоти і тяжкості загострень, зниженні частоти ускладнень, поліпшення стану здоров'я і толерантності до фізичного навантаження, а також якості життя хворих.

Регулярне призначення муколітичних препаратів при лікуванні ХОЗЛ вивчалось у багатьох довготривалих дослідженнях, проте результати були суперечливими [6–8].

Згідно поточних нормативних державних документів [5, 6, 9] немає ніяких рекомендацій щодо використання муколітиків з метою запобігання загострень ХОЗЛ. В той же час, існують посилання на доказові клінічні дослідження (The AMETHIST Trial) [7], що підтверджують ефективність довготривалого прийому такого муколітика як амброксол для запобігання загострень ХОЗЛ.

Дослідженнями ХОЗЛ у учасників ЛНА на ЧАЕС, які зазнали інгаляційної дії радіонуклідів аварійного реакторного походження, встановлені характерні ураження бронхолегеневої системи [2, 3], в т.ч. війчастого ендобронхіальної системи і місцевого імунітету, а також дезінтеграцію прооксидантно-антиоксидантної системи з переважанням окисних процесів із витрачанням ферментативних компонентів антиоксидантної системи, що призводить до збільшення вмісту більш агресивних вторинних продуктів перекісного окислення ліпідів та порушення ліпідного обміну (в т.ч. фосфоліпідів) [10]. Застосування антиоксидантів у терапії ХОЗЛ позитивно оцінюється провідними пульмонологами світу [11, 12].

Як свідчать результати клінічних досліджень, на сьогоднішній день жодне з ліків для ХОЗЛ в довготривалій перспективі не дозволяє попередити зниження вентиляційної функції легенів, що прямо корелює з частотою загострень. В той же час, зменшення прогресування захворювання, що визначається швидкістю зниження функції легенів, та попередження розвитку ускладнень є запорукою успішного лікування [5, 6, 9].

More than 3 million people died from COPD in 2005, which globally corresponds to 5 % of all deaths. In 2002 COPD was the fifth leading cause of death. Total deaths from COPD have a prognosis to increase for more than 30 % in the next 10 years unless urgent actions will be providing to reduce the influence of initial risk factors, especially tobacco smoking. According to The WHO experts estimation in 2030 the COPD becomes the third leading cause of death worldwide [4].

According to the GOLD updated 2014 [5], COPD management includes measures aimed to prevention and control of symptoms, that directed for reducing the frequency and severity of exacerbations and complications, improving the patients general health status, tolerance for physical exercise and quality of life.

Regular prescription of mucolytic medicines for COPD treatment were investigated in many long-term studies, but the results have been contradictory [6–8].

According to current normative state documents [5, 6, 9] there are no any recommendations for the mucolytics prescription with/for the purpose of COPD exacerbations preventing. At the same time, there are references to the evidence clinical trials (the AMETHIST Trial) [7], confirming the long-term effectiveness of the mucolytic Ambroxol intake as to prevent COPD exacerbations.

Studies of COPD in clean-up workers of ChNPP accident, who undergone inhalation effects of accidentally reactor's radionuclides, show a distinctive injuries of the bronchopulmonary system [2, 3], including damages of ciliary endobronchial system and local immunity, and also decomposition of prooxidative-antioxidant system with a predominance of oxidative enzymatic processes and consumption of the antioxidant system components, that leads to the increase of more aggressive secondary lipid peroxidation products and misdirected of lipids metabolism (including phospholipids) [10]. Prescription of antioxidant medicines for COPD treatment have a favourable reception by leading pulmonologist of the word [11, 12].

According to the results of clinical studies, today none medical product for the COPD treatment in a long-term outlook can prevent decline of lung function that directly correlates with the frequency of exacerbations. At the same time, reducing of the disease progression, determined by the rate of lung function decline, and the prevention of complications are the guarantee for successful treatment [5, 6, 9].

Отже, дана робота була спрямована на оптимізацію лікування ХОЗЛ у учасників ЛНА на ЧАЕС, які зазнали впливу зовнішнього опромінення та інгаляційної дії радіонуклідів шляхом додаткового призначення до базисної терапії довготривалого прийому комбінації муколітика амброксола, що відновлює і підвищує мукоціліарну активність війок та сприяє синтезу сурфактанту, має протизапальну й антиоксидантну активність [12], та препарату що містить ненасичені фосфоліпіди – есенціале.

МЕТА

Метою дослідження було визначити ефективність довготривалого прийому (6 місяців) комбінації амброксолу (30 мг тричі на день) та есенціале (600 мг тричі на день) на фоні базисної терапії в учасників ЛНА на ЧАЕС, які хворіють на ХОЗЛ середнього та тяжкого ступеня.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За розробленими критеріями в дослідження включали чоловіків 40–75 років, учасників ЛНА на ЧАЕС в квітні – листопаді 1986 року (при наявності документованих відомостей про дозу опромінення), з підтвердженим діагнозом ХОЗЛ середнього (II) та тяжкого (III) ступеня ($FEV_1 < 80\%$ після проби з бронхолітиком та при рівні співвідношення $FEV_1/FVC < 70\%$) зі стажем паління в минулому або на момент обстеження 10 пачко-років і більше. Частота загострень ХОЗЛ за наявною медичною документацією мала становити 2 та більше на рік. При цьому, фаза стабільного перебігу мала бути не менш 4-х тижнів після завершення попереднього загострення. Пацієнти включались в дослідження після підписання інформованої згоди та умови здатності хворого виконувати необхідні процедури, пов'язані з дослідженням. Критеріями виключення були: конкуруючі хвороби органів дихання (рак, туберкульоз, бронхіальна астма, пневмонія, вад розвитку легень та ін.) та наявність клінічно значимої коморбідної патології, гострі стани або загострення хронічних запальних захворювань інших органів і систем, а також відсутність комплаєнсу з хворим щодо виконання необхідних процедур, що пов'язані з дослідженням.

Верифікацію діагнозу ХОЗЛ проводили згідно Наказу МОЗ України від 27 червня 2013р. № 555 [9], а також рекомендацій Міжнародного консенсусу з ХОЗЛ (GOLD updated 2008–2014) [5].

Всі пацієнти проходили обстеження і включались у дослідження після підписання поінформованої згоди.

Therefore, this work was devoted for optimization of the COPD treatment in clean-up workers of ChNPP accident, who have undergone inhalation radionuclides exposure by long-term additional prescription combination of mucolytic – Ambroxol that restores and improves mucociliary activity of cilia, promotes the synthesis of surfactant, provide anti-inflammatory and antioxidant activity [12] and drug that containing unsaturated phospholipids – Essentiale.

OBJECTIVE

The aim of the study was to determine the effectiveness of long-term administration (6 months) combination of Ambroxol (30 mg TID) with Essentiale (600 mg TID) added to basic treatment in patients with moderate to severe COPD – clean-up workers of the ChNPP accident.

MATERIALS AND METHODS

According to developed criteria to the study includes the men 40–75 years, clean-up workers of the ChNPP accident in April – November 1986 (with presence of confirmed documents about dose of exposure) with verified COPD diagnosis of middle (II) and severe (III) degree ($FEV_1 < 80\%$ after broncholytic test and under ratio level of $FEV_1 / FVC < 70\%$) with age of tobacco smoking in the past or at the time of the study 10 a pack-years or more. The frequency exacerbations of COPD according to available medical records had to be 2 or more per year. Herewith, stable phase of COPD have to be at least 4 weeks after the finish of the previous exacerbation. The patients included into the study after signing the informed consent and under condition of the patient's ability to perform the necessary procedures related to the study. The exclusion criteria were: competing respiratory diseases (cancer, tuberculosis, asthma, pneumonia, malformations of lung etc.) and presence of clinically significant comorbid pathology, acute states or exacerbation of chronic inflammatory diseases of other organs and systems, and also lack of compliance with the patient to implement the necessary procedures related to the study.

The COPD diagnosis was verified according to the Ukraine MOH Order № 555 dated 27 June 2013 [9], and also recommendations of the International COPD Consensus (GOLD updated 2008–2014) [5].

All patients were examined and included in the study after signing informed consent.

Програма пульмонологічного обстеження включала опитування, вивчення вентиляційної функції легень за допомогою апарату "MasterScreen Body/Diffusion" виробництва "Viasys Health Care" (ФРН, 2006) з вимірюванням об'ємних та швидкісних показників потоку повітря, що видихається [13, 14], а також дифузійної спроможності легенів [15].

Учасники ЛНА на ЧАЕС, хворі на ХОЗЛ середнього та тяжкого ступеня, які отримували базисну терапію ХОЗЛ, були рандомізовані у дві групи. Пацієнтам першої (основної) групи (32 особи) було додатково призначено довготривалий прийом (6 місяців) комбінації амброксолу (30 мг тричі на день) та есенціале (600 мг тричі на день). Другу групу склали пацієнти, які не отримували додатково зазначеної комбінації ліків (28 осіб).

Через 12 місяців після закінчення довготривалого додаткового прийому (6 місяців) комбінації амброксолу та есенціале пацієнтам основної (I) групи і, відповідно в той же час пацієнтам групи порівняння (II) проводили повторне обстеження.

Клінічна та дозиметрична характеристика обстежених груп пацієнтів наведена в таблиці 1 свідчить, що групи суттєво не відрізнялись за клініко-функціональними проявами ХОЗЛ. Дози опромінення були в межах від 25 мЗв до 650 мЗв: ($526,9 \pm 137,5$) мЗв для I (основної) групи та ($485,3 \pm 97,4$) мЗв для II групи (порівняння).

Вік обстежених пацієнтів також був співставним в обох групах дослідження: для першої групи середній вік становив ($62,1 \pm 4,4$) років, для пацієнтів другої групи – ($63,2 \pm 5,9$) років.

Анамнез паління для I групи складав ($29,5 \pm 16,9$) пачко/років, для II групи ($30,7 \pm 16,6$) пачко/років.

За тяжкістю ХОЗЛ (абсолютне (кількісне) та відносне (відсотки) співвідношення хворих на ХОЗЛ II/III ступеня) хворі в групах розподілилися наступним чином: у I групі – 13 (40,6 %) / 19 (59,4%) що суттєво не відрізнялось від розподілення у II групі – 12 (42,8 %) / 16 (57,2 %).

Порушення бронхіальної прохідності відповідно до тяжкості перебігу ХОЗЛ були виявлені у 100 % хворих обох груп.

Частота порушення співвідношення легеневого об'єму (RV/TLC, ITGV/TLC) за абсолютною та відносною кількістю складала для I групи 26 (81,2 %) пацієнтів, для другої групи – 22 (78,0 %), відповідно.

Виявлення порушень дифузійної спроможності легенів за абсолютними та відносними показниками для I групи встановлено у 19 (59,4 %) хворих, для II групи – 15 (53,6 %), відповідно.

The pulmonology examination program included questionnaire, lung function testing using the "MasterScreen Body / Diffusion" manufactured by "Viasys Health Care" (BRD, 2006) with the measurement of volumetric flow and speed characteristics of exhaled air [13, 14], and also diffusion capacity of the lungs [15].

Clean-up workers of Chernobyl NPP accident, with moderate and severe COPD, whom have basic COPD treatment, were randomized into two groups. The first group of patients (32 persons) were appointed long-term additional admission (6 months) combination of Ambroxol (30 mg TID) and Essentiale (600 mg TID), second group consisted of patients who did not receive additionally the marked medicines combination (28 people).

In 12 months after finishing long term additional admission (6 months) combination of Ambroxol and Essentiale, the reexamination of the I (principal) patients group and correspondingly at the same time the II (comparison) patients group was carried out.

Clinical and dosimetric characteristics of the examined groups of patients are presented in Table 1 and shows that the groups did not significantly differ by clinical and functional signs of COPD. Radiation doses were in the interval from 25 mSv to 650 mSv: (526.9 ± 137.5) mSv for the I group and (485.3 ± 97.4) mSv for the II group.

Age of the examined patients was also comparable for both study groups: for the I (principal) patients group mean age was (62.1 ± 4.4) years, for the II (comparison) patients group – (63.2 ± 5.9) years.

The smoking history was 29.5 ± 16.9 and 30.7 ± 16.6 pack-years for the I and II groups respectively.

By the degree of COPD severity (absolute (quantitative) and relative (percentage) patients number for COPD II/III degree ratio) there were 13 (40.6 %) / 19 (59.4%) patients in the I group with no significant difference from the 12 (42.8 %) / 16 (57.2 %) ratio in the II group.

Limitations of bronchial airflow accordingly to the degree of COPD severity were found for 100 % of patients of both groups.

The frequency of abnormal lung volumes ratio (RV/TLC, ITGV/TLC) by absolute and relative number formed for the I group 26 (81.2 %) patients, for the II group – 22 (78.0 %), correspondingly.

Finding of lung diffusion (DLco) disturbance according to absolute and relative number formed for the I group 19 (59.4 %) patients, for the II group – 15 (53.6 %), correspondingly.

Таблиця 1

Клінічна та дозиметрична характеристика обстежених хворих на ХОЗЛ учасників ЛНА на ЧАЕС

Table 1

Clinical and dosimetric characteristic of the inspected COPD patients clean-up workers of the ChNPP accident

Показники Indexes	Групи дослідження / Study groups	
	I (основна / principal)	II (порівняння / comparison)
Кількість Quantity	32	28
Вік (years), (M ± SD) Age (years), (M ± SD)	62,1 ± 4,4	63,2 ± 5,9
Доза радіаційного опромінення (мЗв), (M ± SD) Radiation dose (mSv), (M ± SD)	526,9 ± 137,5	485,3 ± 97,4
Анамнез паління (пачко-років), (M ± SD) History of smoking (pack-years), (M ± SD)	29,5 ± 16,9	30,7 ± 16,6
Тяжкість ХОЗЛ – II/III ступінь (кількість / (%)) COPD severity – grade II/III (number / (%))	13 (40,6) / 19 (59,4)	12 (42,8) / 16 (57,2)
Порушення бронхіальної прохідності (кількість / (%)) Bronchial conductance disorders (number / (%))	32 (100,0)	28(100,0)
Порушення співвідношення легеневої об'ємів: RV/TLC, ITGV/TLC (кількість / (%)) Abnormal ratio of lung volumes RV/TLC, ITGV/TLC (number / (%))	26 (81,2)	22 (78,0)
Порушення дифузійної функції легень (кількість (%)) (DL _{CO}) Disturbance of lung diffusion (number (%)) (DL _{CO})	19 (59,4)	15 (53,6)
Частота загострень ХОЗЛ на рік (M ± SD) Frequency of COPD exacerbations per year (M ± SD)	2,9 ± 0,9	2,6 ± 0,6

Примітка. DL_{CO} – дифузійна спроможність легень; ITGV – внутрішньо грудний об'єм повітря; RV – залишковий об'єм; TLC – загальна ємність легень.
Note. DL_{CO} – diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; ITGV – IntraThoracic Gas Volume; RV – Residual Volume; TLC – Total Lung Capacity.

Частота загострень ХОЗЛ в обох групах пацієнтів також суттєво не відрізнялась та за наявною медичною документацією становила 2 та більше на рік: (2,9 ± 0,9) випадки/рік для I групи та (2,6 ± 0,6) – для другої групи, відповідно.

Пацієнти обох груп впродовж не менше одного року отримували базисну терапію для лікування ХОЗЛ (β₂-агоніст тривалої дії або тіотропію бромід + ГКС, чи їх комбінацію) залежно від стадії захворювання.

Оцінку результатів довготривалого лікування зазначеної комбінації препаратів на фоні базисної терапії ХОЗЛ проводили до лікування, та через рік після закінчення прийому ліків.

Схеми базисного та додаткового медикаментозного лікування пацієнтів з ХОЗЛ учасників ЛНА на ЧАЕС наведені в таблиці 2.

Статистичний аналіз проводили за стандартними методами варіаційної статистики з розрахунками середнього значення (M) показника, що аналізується, та стандартного відхилення (SD), перевіркою достовірності розбіжностей між групами за t-критерієм Стьюдента та критерієм узгодження χ² (Хи-квадрат) Пірсона з використанням стандартних електронних таблиць [16].

Frequency of COPD exacerbations in both patients groups significantly did not differ and according to available medical records was 2 or more per year: (2.9 ± 0.9) cases/year for the I group and (2.6 ± 0.6) – for the II group, correspondingly.

Patients in both groups for at least one year receiving basic COPD therapy (long action β₂-agonist or tiotropium bromide + inhaled corticosteroids, or in combination), depending on the stage of the disease.

Evaluation of the long-term treatment results of specified medicines combination in addition to the basic COPD treatment were conducted before treatment and one year after finishing taking the medication.

Schemes of basic and additional medical treatment of patients with COPD clean-up workers of ChNPP accident shown in Table 2.

A statistical analysis was provided by using the standard methods of variation statistics with the calculations of mean value (M) of index that is analysed, and standard deviation (SD), by verification of authenticity of divergences between groups on the Student's t-criterion and Pearson's chi-squared test (χ²) with the use of standard spreadsheets [16].

Таблиця 2

Схеми базисного та додаткового медикаментозного лікування пацієнтів з ХОЗЛ учасників ЛНА на ЧАЕС

Table 2

Schemes of for basic and additional medicines treatment COPD patients clean-up workers of ChNPP accident

Ступінь важкості	Медикаменти для базисного та додаткового лікування
The degree of severity	Medicines for basic and additional treatment
Середньо тяжкий / moderate	Базисна терапія / basic treatment Тіотропіуму бромід + β ₂ -агоніст короткої дії (за потребою) або β ₂ -агоніст подовженої дії + іпротропіума бромід або комбінація β ₂ -агоніста короткої дії та іпротропіума броміду (за потребою)
	Tiotropium bromide + short-acting β ₂ -agonist (if required) or prolonged β ₂ -agonist + ipratropium bromide or a combination of short-acting β ₂ -agonists and ipratropium bromide (if required)
	або / or тіотропіума бромід + β ₂ -агоніст подовженої дії + комбінація β ₂ -агоніста короткої дії та іпротропіума броміду (за потребою)
	tiotropium bromide + prolonged β ₂ -agonist + combination of the short-acting β ₂ -agonists and ipratropium bromide (if required)
	або / or тіотропіума бромід + β ₂ -агоніст подовженої дії + теофілін + комбінація β ₂ -агоніста короткої дії та іпротропіума броміду (за потребою)
	tiotropium bromide + prolonged β ₂ -agonist + theophylline + combination of the short-acting β ₂ -agonist and ipratropium bromide (if required)
	Додаткова медикаментозна терапія / additional medicine treatment* амброксол 90 мг + есенціале 1800 мг на день + 90 mg Ambroxol + 1200 mg Essenciale per a day
Тяжкий / Severe	Базисна терапія / basic treatment Тіотропіума бромід + β ₂ -агоніста подовженої дії + теофілін + іГКС + комбінація β ₂ -агоніста короткої дії та іпротропіума броміду (за потребою)
	Tiotropium bromide + prolonged β ₂ -agonist + theophylline + inhaled corticosteroids + combination of short-acting β ₂ -agonists and ipratropium bromide (if required)
	Додаткова медикаментозна терапія / Additional medicine treatment* амброксол 90 мг + есенціале 1800 мг на день 90 mg Ambroxol + 1800 mg Essenciale per a day

Примітка. Додаткова медикаментозна терапія призначалася лише пацієнтам основної (I) групи.
Note. Additional medicine treatment were prescribe only for principal (I) patients group.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих даних до та після лікування хворих на ХОЗЛ II–III ст. учасників ЛНА на ЧАЕС представлено в таблиці 3.

При обстеженні хворих I (основної) групи встановлено недостовірне (p>0,05) підвищення всіх спірометричних показників, а в II групі (порівняння) навпаки визначено їх недостовірне зниження. Так, в I групі VC зросла з (74,26 ± 16,3) до (78,2 ± 17,3) відсотків від належних значень, тоді як в II знизилась з (79,7 ± 16,1) до (77,3 ± 15,9), відповідно. FVC в I групі зросла з (76,6 ± 16,3) до (80,6 ± 15,7) відсотків від належних значень, а в II відповідно знизилась з (80,2 ± 16,7) до (76,2 ± 15,8) (p>0,05).

Співвідношення FEV1/FVC, що є інтегральним показником бронхообструкції, для пацієнтів I групи зросло з (57,3 ± 13,8) до (56,3 ± 14,8) відсотків від на-

RESULTS AND DISCUSSION

Analysis of the study results before and after treatment of COPD II–III patients – clean-up workers of the ChNPP accident presented in Table 3.

A nonsignificant increasing of all spirometric characteristics was found in the I (main) patient's group and vice versa a nonsignificant decreasing in the II (comparison) patient's group. I.e. for the I patient's group VC increased from (74.26 ± 16.3) to (78.2 ± 17.3) of predicted percentage rate, whereas for the II – decreased from (79.7 ± 16.1) to (77.3 ± 15.9), accordingly. FVC increased for the I patient's group from (76.6 ± 16.3) to (80.6 ± 15.7) of predicted percentage rate, but for the II – decreased from (80.2 ± 16.7) to (76.2 ± 15.8) (p>0.05), accordingly.

Proportion FEV1/FVC, that is the integral characteristic of bronchus obstruction, increased for the I patient's group from (57.3 ± 13.8) to (56.3 ± 14.8)

Таблиця 3

Результати довготривалого (6 місяців) застосування комбінації амброксолу з есенціале на фоні базисної терапії для профілактики прогресування ХОЗЛ II–III ст. тяжкості в учасників ЛНА на ЧАЕС (M ± SD)

Table 3

The results of long-term (6 months) use of Ambroxol and Essentiale combination on the background of the basic treatment for preventing the progression of COPD II–III in clean-up workers of the Chernobyl NPP accident (M ± SD)

Показники ФЗД Lung function parameters	Значення в групах спостереження хворих на ХОЗЛ Values in the observation group of patients with COPD			
	I (основна / principal)		II (порівняння / comparison)	
	% від належних % of the best	% від належних через 12 міс % of the best after 12 months	% від належних % of the best	% від належних через 12 міс % of the best after 12 months
VC	74,26 ± 16,3	78,2 ± 17,3	79,7 ± 16,1	77,3 ± 15,9
FVC	76,6 ± 16,3	80,6 ± 15,7	80,2 ± 16,7	76,2 ± 15,8
FEV ₁	59,1 ± 14,6	60,1 ± 14,3	62,1 ± 14,1	60,2 ± 14,8
FEV ₁ /FVC	57,3 ± 13,8	56,3 ± 14,8	58,5 ± 13,4	58,3 ± 14,3
FEF 25	36,2 ± 17,3	39,3 ± 16,3	37,0 ± 16,3	36,8 ± 16,8
FEF 50	30,3 ± 16,8	34,3 ± 16,7	32,1 ± 16,6	33,3 ± 17,4
FEF 75	27,8 ± 13,3	29,8 ± 12,3	29,2 ± 14,2	28,6 ± 14,9
Частота загострень на рік: 3 і більше (%) Frequency of exacerbations per year: 3 or more (%)	81,3	34,4*	85,7	64,3

Примітка. * – статистично підтвержені відмінності у групах учасників ЛНА на ЧАЕС впродовж терміну спостереження за результатами лікування, p < 0,05; VC – життєва ємність легень; FVC – форсована життєва ємність легень; FEV₁ – форсований експіраторний об'єм за 1 секунду FVC; FEF – форсований експіраторний потік на рівні 25 %, 50 %, 75 % of FVC.

Note. * – statistically confirmed differences in treatment results of the groups of clean-up workers of Chernobyl NPP accident during the observation period, p < 0,05. VC – Inspiratory Vital Capacity; FVC – Forced Vital Capacity; FEV₁ – Forced Expiratory Volume at the 1st second of FVC; FEF – Forced Expiratory Flow at the 25 %, 50 %, 75 % of FVC.

лежних значень (p>0,05), для пацієнтів II групи встановлено мінімальне зниження з (58,5 ± 13,4) до (58,3 ± 14,3) (p>0,05), відповідно.

Подібні тренди виявлені і стосовно швидкісних показників: FEF 25 у I групі хворих зріс з (36,2 ± 17,3) до (39,3 ± 16,3) відсотків від належних значень (p>0,05), у II групі практично не змінився – (37,0 ± 16,3) та (36,8 ± 16,8) (p>0,05), відповідно; FEF 50 у I групі хворих зріс з (30,3 ± 16,8) до (34,3 ± 16,7) відсотків від належних значень (p>0,05), у II групі також практично не змінився – (32,1 ± 16,6) та (33,3 ± 17,4) (p>0,05), відповідно; FEF 75 у I групі хворих зріс з (27,8 ± 13,3) до (29,8 ± 12,3) відсотків від належних значень (p>0,05), у II групі залишився на такому ж рівні – (29,2 ± 14,2) та (28,6 ± 14,9) (p>0,05), відповідно.

Через 12 місяців після довготривалого прийому (6 місяців) комбінації амброксолу (30 мг тричі на день) та есенціале (600 мг тричі на день) визначено достовірне зменшення частоти загострень ХОЗЛ (2 і більше на рік) для пацієнтів основної (I) групи з 81,3 % до 34,4 %, або на 46,9 % (p<0,05). Для пацієнтів II групи також встановлено зниження частоти загострень ХОЗЛ (2 і більше на рік) з 85,7 % до 64,3 %, або на 21,4 % (p>0,05). Зниження частоти загост-

of predicted percentage rate, at the same time for the II group the minimum decrease from (58.5 ± 13.4) to (58.3 ± 14.3) (p>0.05), accordingly, was found.

The same trends were found for speed characteristics: FEF 25 for the I group increased from (36.2 ± 17.3) to (39.3 ± 16.3) of predicted percentage rate (p>0.05), for the II group practically didn't change – (37.0 ± 16.3) to (36.8 ± 16.8) (p>0.05), accordingly; FEF 50 for the I group increased from (30.3 ± 16.8) to (34.3 ± 16.7) of predicted percentage rate (p>0.05), and for the II group almost didn't change too – (32.1 ± 16.6) and (33.3 ± 17.4) (p>0.05), accordingly; FEF 75 for the I group increased from (27.8 ± 13.3) to (29.8 ± 12.3) of predicted percentage rate (p>0.05), for the II group keep at the same level – from (29.2 ± 14.2) to (28.6 ± 14.9) (p>0.05), accordingly.

12 months later after long term admission (6 months) of the proposed medicines combination of Ambroxol (30 mg TID) and Essentiale (600 mg TID) proved a significant decreasing the number of COPD exacerbations (2 or more per year) for the patients of the I group – from 81.3 % to 34.4 % (p < 0.05), or for 46.9 %. For the II patient's group the decreasing of COPD exacerbations number (2 or more per year) was found too – from 85.7 % to 64.3 % (p>0.05), or

рень ХОЗЛ у пацієнтів, які отримували додаткове лікування було достовірно вище ніж у групі порівняння.

Небажаних побічних явищ при довготривалому призначенні комбінації амброксолу (30 мг х 3 р/д) з есенціалє (600 мг х 3 р/д) не було зафіксовано.

Таким чином, доведено ефективність довготривалого призначення комбінації амброксолу з есенціалє можна пов'язати з певною компенсацією тих уражень, що отримали учасники ЛНА на ЧАЕС при інгаляційному впливі радіонуклідів в 1986 році. Загалом, ці дані співпадають з результатами багатоцетрового рандомізованого подвійно-засліпленого плацебо-контрольованого дослідження "АМЕТНІСТ" [10] та результатів довготривалого призначення N-ацетилцистеїну при лікуванні учасників ЛНА на ЧАЕС [11]. Зменшення частоти загострень ХОЗЛ в II групі порівняння відбулося, на нашу думку, завдяки чіткого дотримання базисної терапії ХОЗЛ за умови довготривалого медичного спостереження.

ВИСНОВКИ

Доведено ефективність довготривалого (6 місяців) додаткового призначення до базисної терапії ХОЗЛ середнього/тяжкого ступеня в учасників ЛНА на ЧАЕС комбінації амброксолу (30 мг х 3 р/д) з есенціалє (600 мг х 3 р/д) завдяки зменшенню частоти загострень (2 і більше на рік) в 46,9 % пацієнтів без суттєвого покращення показників вентиляційної функції легень. Отримано підтвердження, що довготривала базисна терапія ХОЗЛ у учасників ЛНА на ЧАЕС попереджає суттєве прогресування вентиляційних порушень, але достовірно не зменшує частоту загострень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Двадцять п'ять років Чорнобильської катастрофи. Безпека майбутнього. Національна доповідь України / за ред. В. І. Балого. – Київ : КІМ, 2011. – 356 с.
2. Хронічні неспецифічні захворювання легень у ліквідаторів наслідків Чорнобильської катастрофи / В. П. Терещенко, В. О. Сушко, В. А. Піщиков [та ін.] ; під ред. В. П. Терещенко, В. О. Сушка. – Київ : Медінформ, 2004. – 252 с.
3. Bronchopulmonary pathology / V. Sushko, D. Bazyka, L. Shvayko, V. Tereshenko, K. Bazyka, E. Apostolova, A. Riazhska // Health effects of the Chernobyl accident – A quarter of century aftermath / eds. : A. Serdjuk, V. Bebesko, D. Bazyka, S. Yamashita. – Kyiv: DIA, 2011. – P. 434–450.
4. World Health Organization. Chronic respiratory diseases. Burden of COPD [Internet]. [cited 2012 Mar 19]. Available from: www.who.int/respiratory/copd/burden/en/.

for 21.4 %. Reducing the frequency of COPD exacerbations in patients who received additional treatment was significantly higher than in the comparison group.

During long-term prescription of Ambroxol (30 mg TID) with Essentiale (600 mg TID) combination no any undesirable adverse event were recorded.

Thus, demonstrated effectiveness of long-term administration of Ambroxol with Essentiale combination can be due to the certain compensation of bronhopulmonary system damage that developed in clean-up workers of ChNPP accident under influence of radionuclides inhalation in 1986. In general, those data agree with the results double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study – "The AMETHIST Trial" [10] and results of long-term prescription of N-acetylcysteine to the clean-up workers of ChNPP accident [11]. In our opinion the decrease of COPD exacerbations frequency occurred due strong adherence basic COPD treatment on condition of long-term medical follow-up.

CONCLUSIONS

There was demonstrated the effectiveness of long-term (6 months) additional administration for basic treatment of COPD mild/severe degree in clean-up workers of the ChNPP accident combination of Ambroxol (30 mg TID) with Essentiale (600 mg TID) due to reduce the frequency of exacerbations (2 and more per year) in 46.9% patients without significant improvement in lung function tests. It was confirmed, that long-term basic treatment of COPD in clean-up workers of ChNPP accident prevent significant progress of ventilation disorders, but didn't significantly decrease the frequency of exacerbations.

REFERENCES

1. Baloha VI, editor. [Twenty five years after the Chernobyl disaster. Safety for the Future. National Report of Ukraine]. Kyiv: KIM; 2011. 356 p. Ukrainian.
2. Tereschenko VP, Sushko VO, Pischikov VA, Sehedra TP, Bazyka DA. Tereschenko VP, Sushko VO, editors. [Chronic nonspecific diseases of the lung in clean-up workers of The Chernobyl catastrophe]. Kyiv: Medinform; 2004. 252 p. Ukrainian.
3. Sushko V, Bazyka D, Shvayko L, Tereshenko V, Bazyka KD, Apostolova E, Riazhska A. Bronchopulmonary pathology. In: Serdjuk A, Bebesko V, Bazyka D, Yamashita S, editors. Health effects of the Chernobyl accident - A quarter of century aftermath. Kyiv: DIA; 2011. 434-50.
4. World Health Organization. Chronic respiratory diseases. Burden of COPD [Internet]. [cited 2012 Mar 19]. Available from: www.who.int/respiratory/copd/burden/en/.

5. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2014 г. [Electronic resource] / Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease ; пер. с англ. – Москва : Российское респираторное общество, 2015. – Available from: www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_Russian_2014.pdf.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management : Clinical guideline [Electronic resource] / NICE. – Published: 23 June 2010 nice.org.uk/guidance/cg101. – Available from: www.nice.org.uk/guidance/cg101/resources/chronic-obstructive-pulmonary-disease-in-over-16s-diagnosis-and-management-35109323931589.
7. Effect of twelve-months therapy with oral Ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study (the AMETHIST Trial) / M. Malerba, A. Ponticciello, A. Radaeli, G. Bensi, V. Grassi // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 17, no. 1. – P. 27–34.
8. Ретроспективный анализ использования N-ацетилцистеина в лечении ликвидаторов Чернобыльской аварии с радионуклидной пневмопатией / С. Ю. Чикина, А. В. Марычева, С. П. Аммосова [и др.] // Пульмонология. – 2006. – № 2. – С. 72–77.
9. Наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555 “Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень”. – Київ : МОЗ України, 2013. – 146 с.
10. Талько В. В. Ліпідно-ліпопротеїновий метаболізм за дії іонізуючого випромінювання (клініко-експериментальне дослідження) / В. В. Талько О. М. Коваленко, С. М. Дмитрук [та ін.] // Матеріали V з'їзду Радіобіологічного товариства України. Ужгород, 15–18 вересня 2009 р. – Ужгород, 2009. – С. 58–59.
11. MacNee W. Treatment of stable COPD: antioxidants / W. MacNee // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 14. – P. 12–22.
12. Antiinflammatory properties of ambroxol / K. M. Beeh, J. Beier, A. Esperester, L. D. Paul // *Eur. J. Med. Res.* – 2008. – Vol. 13, no. 12. – P. 557–562.
13. Standardisation of spirometry / M. R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26, Iss. 2. – P. 319–338.
14. Standardisation of the measurement of lung volumes / J. Wanger, J. L. Clausen, A. Coates [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26, Iss. 3. – P. 511–522.
15. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung / N. MacIntyre, R. O. Crapo, G. Viegi [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26, Iss. 4. – P. 720–735.
16. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – Київ : МОРИОН, 2000. – 320 с.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global initiative for chronic obstructive lung disease global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Revised 2014 [Internet]. Moskva: Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo; 2015. Available from: www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_Russian_2014.pdf. Russian.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. Clinical guideline. Published: 23 June 2010: nice.org.uk/guidance/cg101 [Internet]. Available from: www.nice.org.uk/guidance/cg101/resources/chronic-obstructive-pulmonary-disease-in-over-16s-diagnosis-and-management-35109323931589.
7. Malerba M, Ponticciello A, Radaeli A, Bensi G, Grassi V. Effect of twelve-months therapy with oral Ambroxol in preventing exacerbations in patients with COPD. Double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled study (the AMETHIST Trial) // *Pulm Pharmacol Ther.* 2004;17(1):27-34.
8. Chikina SYu, Maracheva AV, Ammosova SP, Yagmurov BKh, Soodaeva SK, Kopylev ID, et al. [Retrospective analysis of administration of N-acetylcysteine in Chernobyl clean-up workers with radionuclide-induced pneumopathy]. *Pulmonology.* 2006;(2):72-7. Russian.
9. Ministry of Health of Ukraine. About confirmation and confirmation of medico-technological documents for standardization of medical care under chronic obstructive pulmonary disease. Order No. 555 (June 27, 2013). Kyiv: Ministry of Health of Ukraine. 2013. 146 p. Ukrainian.
10. Talko W, Kovalenko OM, Dmitruk SM, et al. [Lipid-lipoprotein metabolism by the ionizing radiation (clinical and experimental research)]. In: Proceedings of the 5th Congress of the Radiobiological Society of Ukraine; 2009 Sept 15-18; Uzhgorod, UA. Uzhgorod; 2009. p. 58-9. Ukrainian.
11. MacNee W. Treatment of stable COPD: antioxidants. *Eur Respir J.* 2005;14:12-22.
12. Beeh KM, Beier J, Esperester A, Paul LD. Antiinflammatory properties of ambroxol. *Eur J Med Res.* 2008;13(12):557-62.
13. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26(2):319-38.
14. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005;26(3):511-22.
15. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2005;26(4):720-35.
16. Lapach, SN Statistical methods in medico-biological studies using Excel / SN Lapach, AV Gubenko, BN Babich [Text] MORION, 2000. - 320 p.