

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ- ПЛЕВЕН

Факултет Медицина

Катедра „Кардиология, Пулмология, Ендокринология”

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

д-р Златина Иванова Иванова

Проследяване на болни с бронхиална астма.

Фармако-икономически анализ.

Дисертационен труд

за присъждане на образователна и научна степен

«ДОКТОР»

Научен ръководител: Доц. д-р Явор Иванов д.м.

Официални рецензенти: Доц. д-р Диана Петкова д.м.

Доц. д-р Владимир Ходжев д.м.

Плевен, 2018г

Дисертационният труд съдържа 160 страници и е онагледен с 60 фигури, 8 таблици и 1 приложение. Библиографията обхваща 269 литературни източника, от които 49 са на кирилица и 220 на латиница.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на
от часа в зала, МУ- Плевен. Материалите по
защитата са на разположение на сайта на МУ- Плевен. www.mu-pleven.bg

Съдържание

Използвани съкращения	стр. 4
Въведение	стр. 7
Цел	стр. 8
Задачи	стр. 8
Обект на проучването	стр. 9
Предмет на проучването	стр. 9
Признаци на наблюдение	стр. 9
Място, време и характер на проучването	стр. 9
Инструментарий, органи и администриране на проучването	стр. 10
Методология	стр. 10
- анкетен метод	стр. 10
- тестове за самооценка контрола на астмата	стр. 11
- работа с електронни бази данни	стр. 12
- клинични, лабораторни, образни и функционални методи и изследвания	стр. 12
- икономически и фармакоикономически анализи	стр. 13
- статистическа обработка	стр. 14
Резултати	стр. 14
Обсъждане на резултатите	стр. 61
Изводи	стр. 72
Приноси	стр. 73
Списък на научните трудове, свързани с дисертационния труд	стр. 74

Използвани съкращения

БА- бронхиална астма

БАЛ- бронхоалвеоларен лаваж

БДТ- бронходилататорен тест

БХР- бронхиална хиперреактивност

ВЕД- върхов експираторен дебит

ГЕРБ- гастроезофагеална рефлуксна болест

ГИТ- гастро-интестинален тракт

ИОС- импулсната осцилометрия

ИТМ- индекс на телесната маса

КАП- кожно-алергична проба

кг- килограми

КС- кортикостероид

м- метри

МДП- малки дихателни пътища

мл- милилитра

МХС- множествено хронично състояние

НСИ- Национален Статистически Институт

ОПЛ- общопрактикуващ лекар

Пост-БД ФЕО1- форсирания експираторен обем за 1 секунда след бронходилататорен тест

Пре-БД ФЕО1- форсирания експираторен обем за 1 секунда преди бронходилататорен тест

Пред ФЕО1- предвидена стойност на форсирания експираторен обем за 1 секунда

СЗО- Световна Здравна Организация

см- сантиметри

СПО- Спешно Приемно Отделение

ССЗ- сърдечно-съдово заболяване

ФЕО1- форсиран експираторен обем за 1 секунда

ФИ- фармакоикономика

ФИД- функционалното изследване на дишането

ХОББ- хронична обструктивна белодробна болест

АСО (Asthma-COPD overlap)- Астма-ХОББ припокриване

АСQ- Asthma Control Questionnaire

ACT- Asthma control test

BrTyr- urinary bromotyrosine

Ca⁺⁺- калциеви йони

CCL20- Chemokine (C-C motif) ligand 20

CD 3+- cluster of differentiation 3+

CLCA 1- Chloride channel accessory 1

DALYs- Disability Adjusted Life Years

DPI- Dry Powder Inhaler

FENO- фракцията на издишания азотен оксид

GINA- Global Initiative for Asthma

HYEs- еквивалент на годините с пълноценно здраве

ICS- inhaled corticosteroids

IgE- имуноглобулин Е

IL- интерлевкин

IOS- impulse oscillometry

KW- Kruskal–Wallis test

LABA- дългодействащ β 2-агонист

LAMA- дългодействащ М-холинолитик;

LTA- левкотриенов антагонист

MCCs- multiple chronic conditions

MDI- Metered Dose Inhaler

MMP9/TIMP- матриксна металопротеиназа⁹/ тъканен инхибитор на металопротеиназата

MW- Mann–Whitney test

NO- азотния окис

PASAPQ- Patient satisfaction and preference questionnaire

QALY's- Quality Adjusted Life Years

SABA- краткодействащ β 2-агонист

SMART терапия- Symbicort Maintenance and Reliever Therapy

Th- Т-хелпери

TNF- Tumour Necrosis Factor

Въведение

Бронхиалната астма (БА) е заболяване, което засяга милиони хора по света, включително и деца, като прогнозите сочат нарастване на заболяемостта в бъдеще. Възниква необходимостта от дългосрочно проследяване на пациенти с БА и детайлно познаване на факторите, които влияят върху заболяемостта- наследственост, условия на живот и труд, диетичен режим, тютюнопушене, коморбидитет. При деца се разглеждат както пренатални фактори (инфекции, тютюнопушене и хранене на майката по време на бременност), така и постнатални- наличие на придружаващи алергични и атопични заболявания, хранене, условия, при които се отглежда детето. Проучванията върху заболяемостта от астма се задълбочават и достигат до генетично ниво- идентифицирани са редица гени и последователности от гени, които под влияние на фактори на средата се експресират и настъпва заболяване.

Друг проблем, пред които са поставени днешните пулмолози са пациентите с астма-ХОББ припокриване. При тези пациенти по-трудно се поставя диагноза и представляват терапевтичен проблем, тъй като демонстрират променливи във времето клинични симптоми и на двете заболявания. До момента липсва анализ на пациентите с астма-ХОББ припокриване по отношение на честотата им, брой хоспитализации, посещения в Спешни центрове, болнични и амбулаторни разходи за лечението им. Все още в Българската здравна система не е въведена отделна диагностична категория за тези пациенти и се налага да бъдат причислявани към групата на пациентите с БА или с ХОББ.

Високата и повсеместна болестност по отношение на БА, неимоверно води и до високи разходи за амбулаторно и болнично лечение. В последните години са изготвени редица икономически и фармако-икономически анализи и оценки на разходите за пациенти с БА. Освен разходите (директни и индиректни) се разглеждат и фактори, които увеличават разходите- тежест и контрол на астмата, възраст и коморбидитет. Търсят механизми и подходи за модифициране на тези фактори с цел редуция на разходите.

В настоящата разработка е разгледан един от тези фактори- техниката на инхалиране на медикаментите за лечение на БА. Вече са разработени и са достъпни устройства за обективна оценка на инхалаторната техника, както и за обучение на пациентите. Правилната техника води до редица благоприятни ефекти при пациентите с БА- осигурява по-добър контрол на заболяването, намалява броя на екзацербациите, хоспитализации и посещенията в Спешни центрове, подобрява качеството на живот. Описани са характеристиките на пациентите сред които по-често се наблюдава неправилна инхалаторна техника, и към които лекуващите екипи (лекари и медицински

сестри) би трябвало да насочат усилията си за по-задълбочено обучение на инхалаторна техника. Изготвеният фармако-икономически анализ на директните болнични разходи преди и след провеждането на обучението на правилна инхалаторна техника показва положителен икономически ефект с намаление на разходите.

Цел на проучването

Да се проследят пациенти с БА за тригодишен период по основни социално-демографски, функционални и клинични показатели и да се изготви анализ на разходите свързани с лечението на пациентите (амбулаторно и болнично).

Задачи по проучването

1. Да се анкетира със специално подготвен въпросник определен брой амбулаторни и хоспитализирани пациенти с БА.
2. Тези пациенти да се оценят по следните социално-демографски показатели:
 - 2.1 Пол, възраст, местоживеене, образователна степен, трудова заетост
 - 2.2 Антропометричен анализ и диетичен режим
 - 2.3 Наличие на рискови фактори за развитие на астма – наследствени и придобити
3. Да се анализират резултатите от функционалното изследване на дишането (спирометрия):
 - 3.1 Анализ на изходните дихателни показатели
 - 3.2 Проследяване на дихателните показатели за целия период на проучването
 - 3.3 Определяне на броя случаи с наличие на фиксирана обструкция след БДТ
4. Да се оценят пациентите по следните клинични показатели:
 - 4.1 Тежест и давност на астмата
 - 4.2 Коморбидитет
 - 4.2 Брой посещения поради белодробна симптоматика в СПО.
 - 4.3 Брой хоспитализации, поради екзацербация на БА.
 - 4.4 Анализ и оценка на контрола на астмата за периода преди хоспитализацията (амбулаторния преглед) чрез ACQ (asthma control questionnaire) и АСТ (asthma control test)
5. Да се потърсят отличителни клинични характеристики при пациентите с наличие на фиксирана обструкция след БДТ
6. Да се анализира терапията при пациентите с БА в амбулаторни и болнични условия. Да се проследят промените в амбулаторната терапия за периода на наблюдение. Да се анализират разходите за лечение, генерирани от пациентите с БА.
7. Да се изследва инхалаторната техника на пациентите чрез обективен метод.

Обект на проучването

В настоящето проучване са обхванати 334 пациенти (амбулаторни и хоспитализирани) с БА. Набирането на пациентите е на последователен принцип. Пациентите бяха запознати с дизайна на проучването и подписаха информирано съгласие. Проучването е проведено след одобрение от Комисията към Медицински университет Плевен- КЕНИД (уведомително писмо изх. № 318-КЕНИД/24.06.14).

Обработени и анализирани са 334 анкетни карти, 2231 спирометрии, 1197 въпросника за контрол на астмата (АСQ и АСТ), проведени са 54 теста на инхалаторната техника.

Предмет на проучването

Предмет на разработката са параметри и показатели на пациентите с БА в социално- демографски (пол, възраст, трудова заетост, образователна степен и др.), в клинични аспекти (тежест на астмата, брой хоспитализации и амбулаторни прегледи, терапия, контрол на астмата), спирометрични показатели (функционални белодробни обеми) както и ФИ показатели (директни разходи за лечение, придържане към инхалаторната терапия).

Признаци на наблюдение

Пациентите са включени в проучването и проследявани след първоначално попълване на анкетна карта и въпросниците, свързани с контрола на астма. Броят на хоспитализациите, диспансерните прегледи (със съответните спирометрии), посещенията в СПО са извлечени от електронни бази данни („Гама Код мастер”, като болнична система и Von Art MC System за амбулаторните посещения).

При част от пациентите се изследва инхалаторната им техника в края на хоспитализацията и те са обособени в отделна група. Пациентите с неправилна инхалаторна техника са обучени и проследени на втора визита след една седмица, за да демонстрират новопридобитите си умения.

Място, време и характер на проучването

Набирането и последващото наблюдение на пациентите се осъществи в Клиника по Пневмология и фтизиатрия към Университетска болница Плевен, а също така и в ГПСМП „Астма център” Плевен за проследяване на пациентите в амбулаторни условия.

Проследяването на пациентите е описателно, проспективно и обхваща три годишен период март 2014- март 2017г.

Инструментариум, органи и администриране на проучването

За събиране на информацията се използва анкетна карта, изработена автора на дисертацията. Анкетната карта включва Информация за пациента (дизайна на проучването, участници в екипа, необходими лични данни и условията за тяхното съхранение) и Информирано съгласие (подписва се собственоръчно от пациента). Въпросите в анкетната карта са 72, предимно от типа с множествен избор, разделени в 8 секции, два теста свързани с контрола на астмата (ACT и ACQ). Анкетните карти се попълват самостоятелно от страна на пациентите, като при възникване на въпрос се обръщат към член от екипа.

Наблюдението на пациентите, събирането на данните от електронните бази и тестване на инхалаторната техника се осъществи от екипа на проучването, който включва лекари, медицински сестри и рехабилитатори, работещи в Клиниката по Пневмология и фтизиатрия Плевен и ГПСМП „Астма център”.

Провеждането на проучването е одобрено от Академичния съвет на МУ-Плевен (заповед № 404/ 27/02/14).

Методология

В настоящето проучване са използвани следните методи за събиране и обработка на данните:

- анкетен метод- въпросите от анкетната карта са разпределени в следните секции: общи данни (дата и място на попълване на анкетата- амбулатория или стационар); паспортни данни; история на заболяването (давност на БА, диспансерно проследяване, честота на посещения при личен лекар); наличие на белодробна симптоматика; коморбидитет; условия на живот (битови условия, начин на отопление през зимния период, тютюнопушене- пасивно и активно, хранително-диетичен режим, качество на живот, наследствена обремененост); трудоспособност (трудова заетост, трудоустроеност, трудов стаж, професионални вредности, доходи, дни с отсъствие от работа поради временна нетрудоспособност); лечение (амбулаторна инхалаторна терапия, допълнителна терапия-антибиотици, системни КС, употреба на спейсър и ВЕД метър, самооценка на инхалаторната терапия).

- тестове за самооценка контрола на астмата- пациентите самостоятелно попълват два въпросника за оценка контрола на БА.

Единият въпросник- **АСQ7** (Asthma control questionnaire)- съдържа 6 въпроса, свързани с белодробната симптоматика в последните 7 дни, влиянието и върху ежедневните дейности и честотата на употреба спасителен медикамент. Въпросите са със свободно избираем отговор, със съответен брой точки, които се сумират накрая. Отчитат се и точки според стойността на ФЕО1 по следната скала (Табл. 1):

Табл. 1 Брой точки според стойността на ФЕО1 при изчисляване по формулата на крайния резултат от АСQ.

ФЕО1 % от предвидената стойност	Брой точки
90-95%	1
80-89%	2
70-79%	3
60-69%	4
50-59%	5
<50%	6

Финалният резултат се изчислява по формулата:

$$\text{АСQ7 резултат} = (\text{брой точки от въпросите} + \text{брой точки за ФЕО1}) / 7$$

Добре контролирана астма се приема при краен резултат <0.75т., частично контролирана астма при гранични резултати между 0.75- 1.5т. и лошо контролирана астма при >1.5т. [120]

Вторият въпросник- АСТ (Asthma Control Test) е сходен с АСQ, но въпросите касаят по-дълъг период от време- обхванати са последните 4 седмици и не се включва стойността на ФЕО1%. Въпросите са 5 на брой, отново с няколко опции за свободен избор. Крайният резултат се оформя като се сумират броя точки за всички въпроси. За добре контролирана астма се приема резултат от 25т., за частичен контрол на астмата- между 20-24т. и за лошо контролирана астма под 19т. [120, 194]

- работа с електронни бази данни

За събирането на данни за пациентите са използвани два вида електронни бази. Едната база е Гама Код мастер, от която са извлечени данни за хоспитализациите на пациентите за проследявания период. Отчетени са само пролежаванията поради белодробно заболяване в следните отделения- Клиника по Пневмология и фтизиатрия, Алергологично и Вътрешно отделение. Също така е направен справка относно честотата на посещенията в СПО поради белодробни оплаквания. Другата използвана електронна база е VonArt, в която е потърсена справка за проведените диспансерни прегледи в ГПСМП „Астма център” ООД на проследяваните пациенти. Събрана е информация за броя прегледи, предписаната амбулаторна терапия и резултатите от спирометричните изследвания. Всички данни са извлечени в цифров и дигитален формат, в следствие въведени в табличен вид и подготвени за статистическа обработка.

- клинични, лабораторни, образни и функционални методи и изследвания

На всички пациенти по време на посещението си в здравното заведение/ център е снета подробна анамнеза, проведен е цялостен клиничен преглед, включително с измерване на артериалното налягане и сатурацията чрез пулсоксиметър. По преценка на лекаря са взети кръвни проби (обичайно пълна кръвна картина, биохимия, CRP, кръвно газов анализ), и са проведени електрокардиограма (ЕКГ), функционално изследване на дишането (спирометрия) и рентгенография на гръден кош. Спазено е поведение за добра медицинска практика, както и правилата за антисептика при провеждане на съответните изследвания и манипулации.

Пациентите са стадираны по тежест на астмата съгласно критериите посочени в GINA 2017г. и са разпределени в три групи- лека, средно тежка и тежка форма на астмата. [121]

По време на прегледа са измерени ръста (в метри), теглото (в килограми) и обиколката на талията (в сантиметри), като индексът на телесна маса (ИТМ) е изчислен по стандартна формула:

$$\text{ИТМ} = \frac{\text{теглото (кг)}}{\text{ръст}^2 \text{ (м)}}$$

Приети норми за ИТМ са: под нормата ≤ 18.5 ; нормално тегло = 18.5-24.9; над нормата = 25-29.9; затлъстяване ≥ 30 . [195]

На пациентите е измерена обиколката на талията посредством шивашки метър. За повишена обиколка на талията се приема за мъже ≥ 94 см, а за жени ≥ 80 см. [41]

Следните спирометрични показатели са проследени: форсиран витален капацитет (ФВК), форсиран експираторен обем за 1 секунда (ФЕО1), представен като абсолютна стойност (в литри) или като процентно съотношение спрямо предвидената стойност (ФЕО1%). В рамките на проучването при част от пациентите е проведена и спирометрия с БДТ в стабилно състояние. По стандарт пациентът провежда три последователни спирометрии, отговарящи на критериите за качество. Непосредствено след това приема 4 инхалаци по 100µg кратко действащ β2 агонист (обикновено салбутамол). След 15 мин. пациентът провежда повторна спирометрия с три добри опита. [184] За положителен БДТ се приема при сигнификантно по-високи стойностите на ФЕО1 след бронходилатация-повишаване ≥ 200 мл и $\geq 12\%$ обратимост. [210]

Ефектът на тютюнопушенето е оценен при бивши и настоящи пушачи, като е използван индексът пакет-години (ПГ), изчислен по стандартна формула: [219]

$$\text{ПГ} = (\text{брой цигари дневно}/20) * \text{брой години на тютюнопушене}$$

- икономически и фармакоикономически анализи

При проследените пациенти се изчисли коефициента на заетост по стандартна формула. Този коефициент се определя на базата на съотношението между броя на заетите лица и населението на същата възраст. [26]

Директните болнични разходи са представени като средна цена за болничното лечение на пациента за три годишен период на проследяване (абсолютна цена в лева). За изчисляването им са сумирани цялостните разходи за хоспитализацията (болничен престой, медицински консумативи и медицински услуги) и в следствие разделени на броя хоспитализации за периода.

Индиректните болнични разходи са оценени като пропуснати ползи (под формата на доходи) в резултат на временна нетрудоспособност поради астма. Пропуснатите доходи са изчислени като се приеме, че първите три работни дни от временната неработоспособност осигурителят (работодателя) изплаща на осигуреното лице 70 % от среднодневното брутно възнаграждение за месеца, в който е настъпила временната неработоспособност. Останалите дни се изплащат от Национално Осигурителния Институт (НОИ) като 80% от среднодневното брутно възнаграждение за месеца. [28]

Оценени са и средномесечните разходи за амбулаторното инхалаторно лечение на пациентите. Справка за себестойността на медикаментите за съответната година е извадена от позитивния лекарствен списък на лекарствени продукти, предназначени за лечение на заболявания, които се заплащат по реда на Закона за здравното осигуряване.

Сумирани са цените на инхалаторните медикаменти и крайната сума е разделена на броя месеци употреба. Взети са под внимание случаите, в които един медикамент е заменен с друг от същата група или е добавен допълнителен нов медикамент.

- статистическа обработка

Данните от анкетните карти, епикризи, амбулаторни прегледи, спирометрии са оформени и въведени в таблична форма и в последствие цифрово кодирани, като част от подготовка за статистическа обработка. За целта е използван Microsoft Office Excel 2003. За статистическата подготовка е използван софтуерния продукт STATGRAPHICS Plus. Използвани са дескриптивни и статистически показатели. Данните са анализирани по отношение тяхното разпределение. При нормално разпределение (близко до нормалното) са използвани следните параметрични статистически тестове: one-way ANOVA (с LSD post hoc тест), t-test. В случаите с неправилно разпределение са приложени непараметричните тестове χ^2 -тест, Mann–Whitney (MW), Kruskal–Wallis (KW). Резултатите са изразени и представени като абсолютни стойности, проценти, корелационни коефициенти, средни (при правилно разпределение) и медианни стойности (при неправилно разпределение). Графично са онагледени под формата на фигури и таблици със съответните обяснения (разяснения) към тях. Мултифакторни модели са приложени в случаите за определяне на факторите, влияещи върху тежестта на БА. За сигнификантно значима разлика се приема $p < 0.05$.

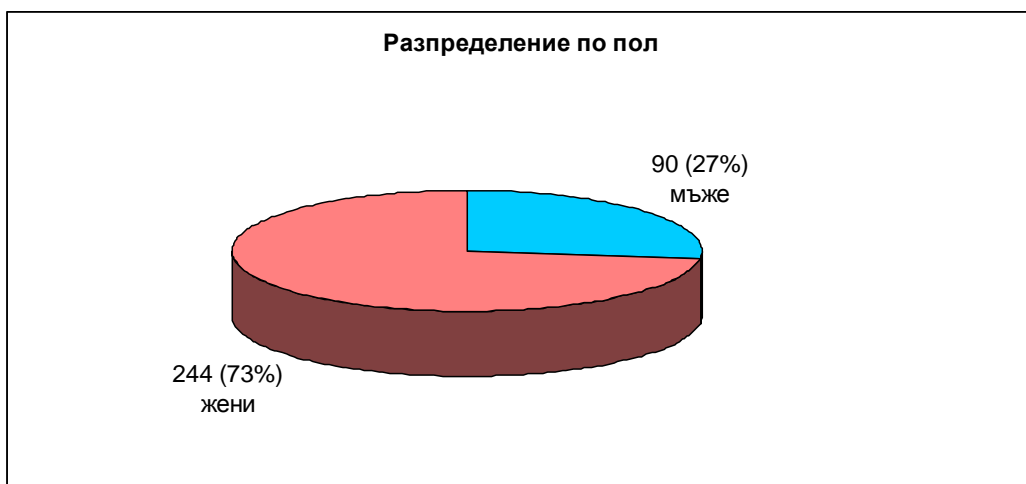
Резултати

Задача 1. Анкетната карта и информираното съгласие е попълнена от 334 пациента с БА. От тях 98 (29.3%) пациента са попълнили анкетната карта по време на хоспитализацията в Клиника по Пневмология и фтизиатрия- „Проф. д-р С. Тодоров” към Университетска болница Плевен и 236 (70.7%) по време на рутинен амбулаторен преглед в ГПСМП „Астма център” Плевен.

Задача 2. Пациентите са оценени по следните социално-демографски показатели:

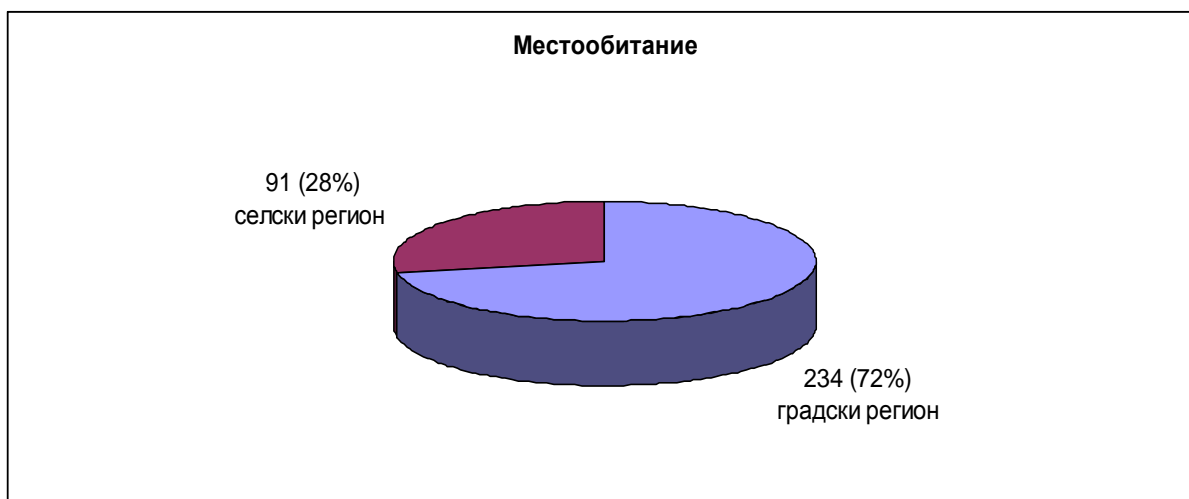
2.1 Пол, възраст, местоживеене, образователна степен, трудова заетост

В проучването са обхванати 90 (26.9%) мъже и 244 (73.1%) жени (Фиг. 1) на възраст ME= 58 год. (18-87).



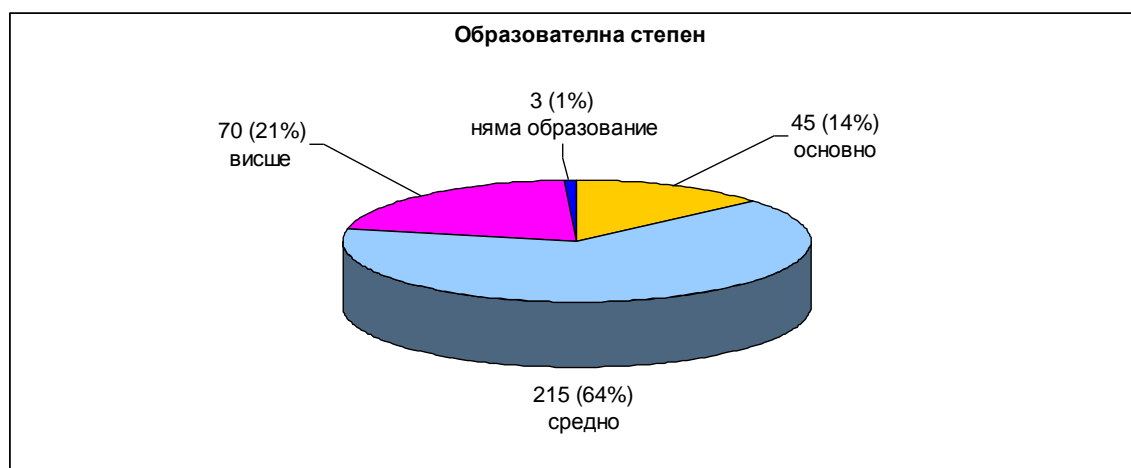
Фиг. 1 Разпределение на анкетираните пациенти според пола

Пациентите, които живеят в градски условия са 243 (72.8%), а тези, които местообитават селски региони са 91 (27.2%) пациента. (Фиг. 2)



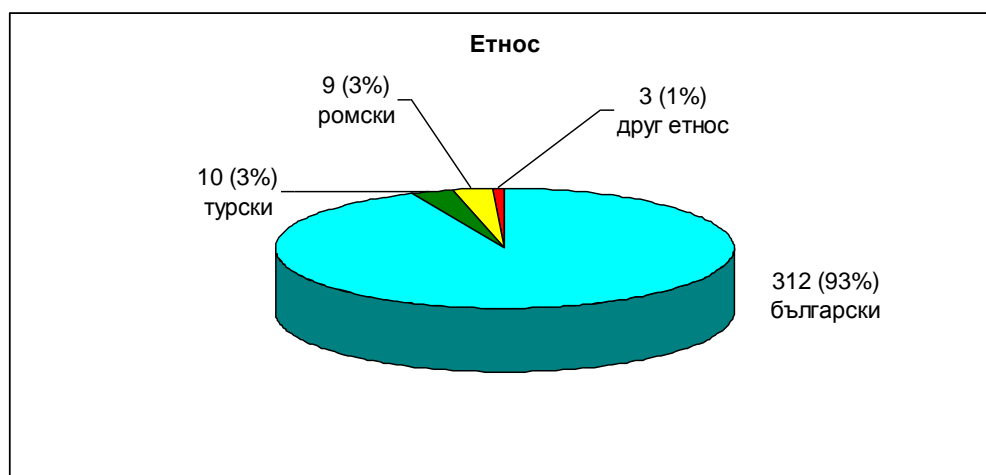
Фиг. 2. Разпределение на пациентите според региона на местообитанието им.

Разпределението на пациентите според образователната им степен е: с основно образование са 45 (13.5%) пациента, със средно 215 (64.4%), с висше са 70 (20.9%). Един пациент не е отговорил на въпроса, а 3 са посочили, че нямат образователна степен. (Фиг. 3)



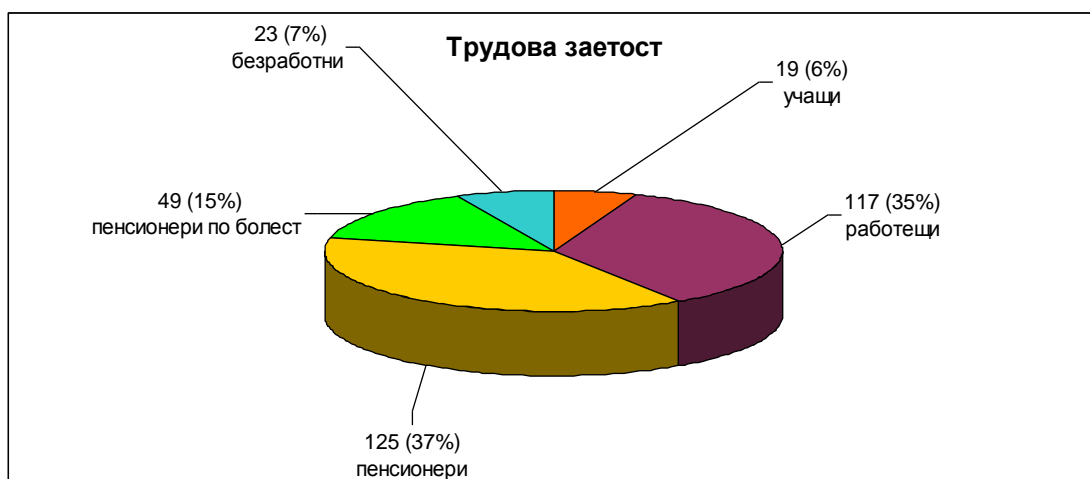
Фиг. 3 Разпределение на анкетираните пациенти според образователната степен, която са посочили в анкетната карта, че са придобили.

Пациентите предимно са от български етнос- 312 (93.4%) пациента, 10 (3%) са от турски етнос, 9 (2.7%) са от ромски и 3 (0,9%) са посочили друг етнос. (Фиг. 4)



Фиг. 4 Разпределение на пациентите, според етническата си принадлежност. Основно анкетираните са от български етнос (93% от анкетираните).

Според трудовата заетост пациентите са: учащи 19 (5.7%), работещите 117 (35%), в пенсионна възраст 125 (37.4%), пенсионерите по болест 49 (14.67%), а безработните са 23 (6.9%). Един пациент не е посочил трудовата си заетост. (Фиг. 5) Коефициентът на заетост се определя по стандартна формула (брой работещи спрямо брой хора на възраст 15-64г). Броя на проследените пациенти на възраст 15-64г са 223. Изчислен е коефициент на заетост 52.46%.



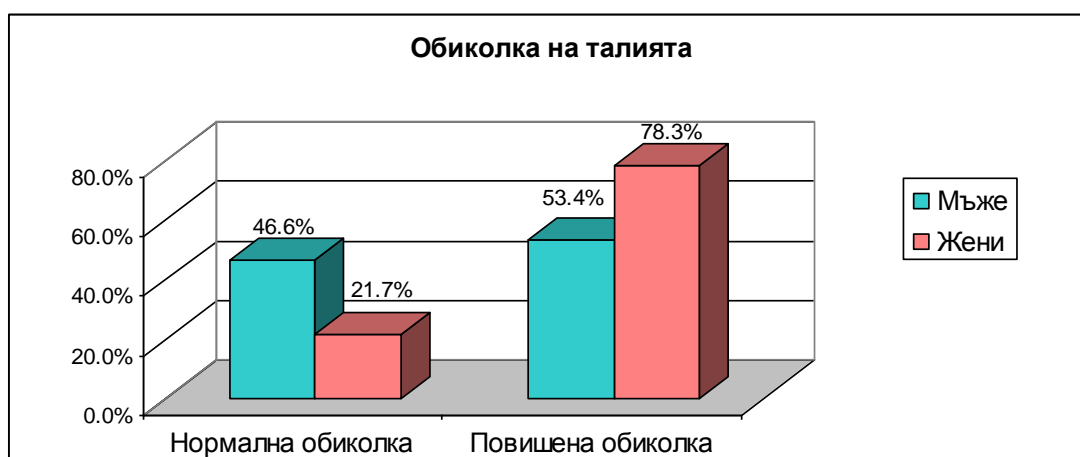
Фиг. 5 Процентно съотношение на пациентите според тяхната трудова заетост. В проследяваната група преобладават пенсионерите (37%).

Самотно живеещи са около 1/5 от проследените пациенти- 64 (19%).

2.2 Антропометричен анализ и диетичен режим

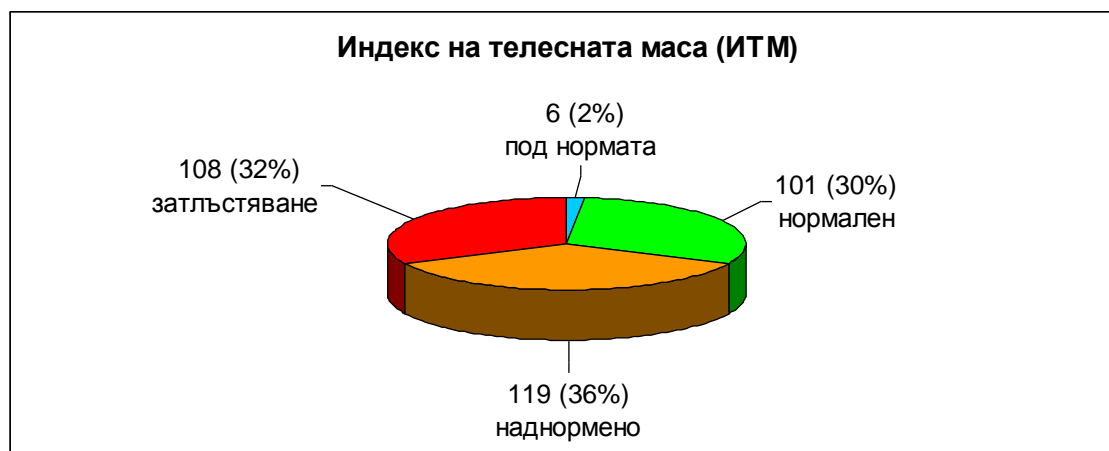
За антропометричния анализ са използвани два метода: измерване (в сантиметри) на талията и оценка на индекса на телесната маса (ИТМ) по стандартна формула.

Измерването на талията не е проведено при 66 пациента. От мъжете 42 (46.6%) са с талия < 94 см, а 45 (53.4%) са с равна или над посочената стойност талия, което отговаря на абдоминално затлъстяване. Жените с талия < 80 см са 53 (21.7%), а 231 (78.3%) са с абдоминално затлъстяване и обиколка на талията \geq 80 см. (Фиг. 6)



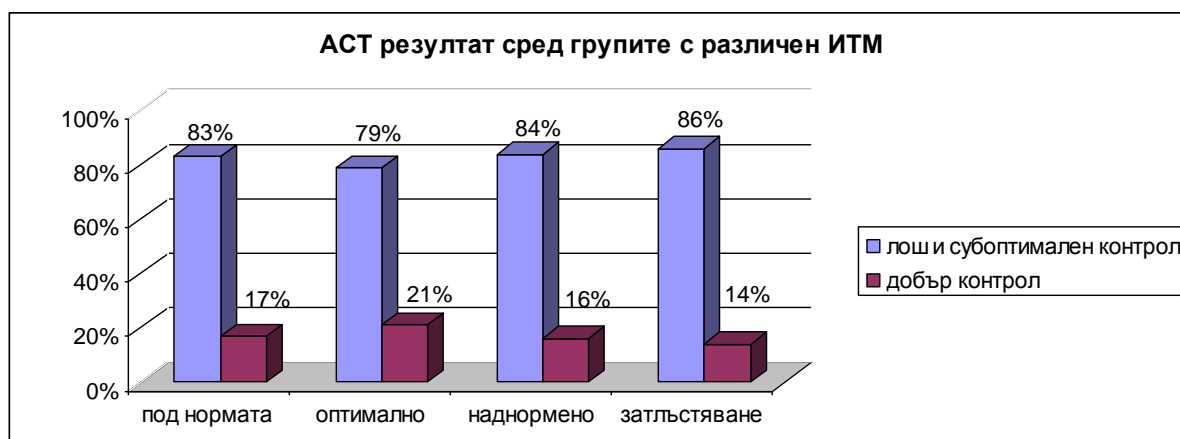
Фиг. 6 Разпределение на пациентите, според обиколката на талията им. Установява се, че значителна част от проследяваната кохорта са с висцерално затлъстяване – 53.4% от мъжете и 78.3% от жените.

За цялата група е изчислен ИТМ $ME=27.35$ (15,1-51.1). Според приетите норми за ИТМ [195] пациентите с тегло под нормата са 6 (1.8%) на брой, с нормално тегло са 101 (30.2%), с над нормата са 119 (35.6%) и 108 (32.4%) са със затлъстяване. (Фиг. 7)



Фиг. 7 Разпределение на пациентите според телесното им тегло изразено като ИТМ. Пациентите с тегло под нормата са най-малко на брой, докато останалите три групи са равномерно представени. ИТМ- индекс на телесна маса.

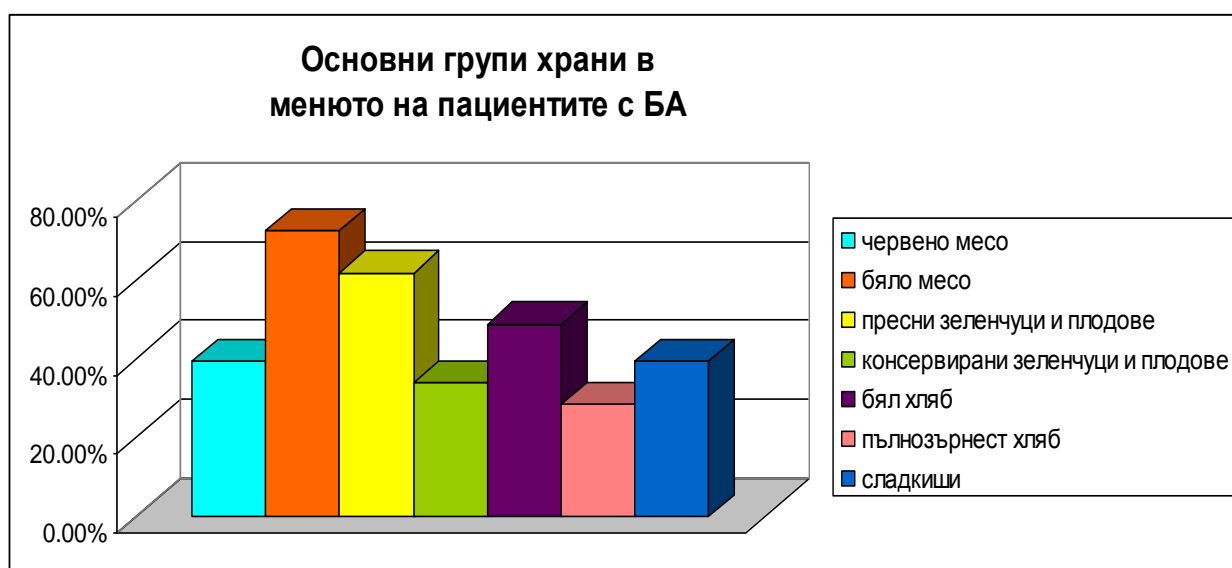
Пациентите с БА са разделени в четири групи според техния ИТМ и се потърси зависимост между телесното тегло и контрола на астмата, оценен посредством АСТ. Установи се, че процентното разпределение на пациентите с добър контрол на астмата е сходно в четирите групи, без сигнификантно значима разлика ($\chi^2= 1.65$; $df=2$; $p= 0.4385$). (Фиг. 8)



Фиг. 8 Процентното разпределение на пациентите с добър контрол на астмата, изчислен чрез АСТ е сходно сред групите с различен ИТМ- тегло под нормата, оптимално, наднормено и със затлъстяване. Не се установява сигнификантна разлика между резултата от АСТ и ИТМ ($\chi^2= 1.65$; $df=2$; $p= 0.4385$).

Потърси се зависимост между наднорменото телесно тегло и броя хоспитализации. Наблюдава се, че пациентите с ИТМ ≥ 30 сигнификантно по-често се хоспитализират поради белодробна симптоматика ($\chi^2 = 7.29$; $df=1$; $p= 0.0069$).

В анкетната карта пациентите са посочили, че обичайно консумират следните групи храни: 132 (39.5%) редовно консумират червени меса; 242 (72.4%) консумират бели меса- пилешко и риба; 206 (61.7%)- пресни зеленчуци; 113 (33.8%)- консервирани и мариновани зеленчуци; 163 (48.8%) редовно употребяват бял хляб; 95 (28.4%) пациента- пълнозърнест хляб; 123 (39.5%) често консумират сладкиши и високовъглехидратни храни. (Фиг. 9)



Фиг. 9 Анкетираните пациенти са посочили, че бялото месо, пресните зеленчуци и белият хляб са основни групи храни, които присъстват в менюто им.

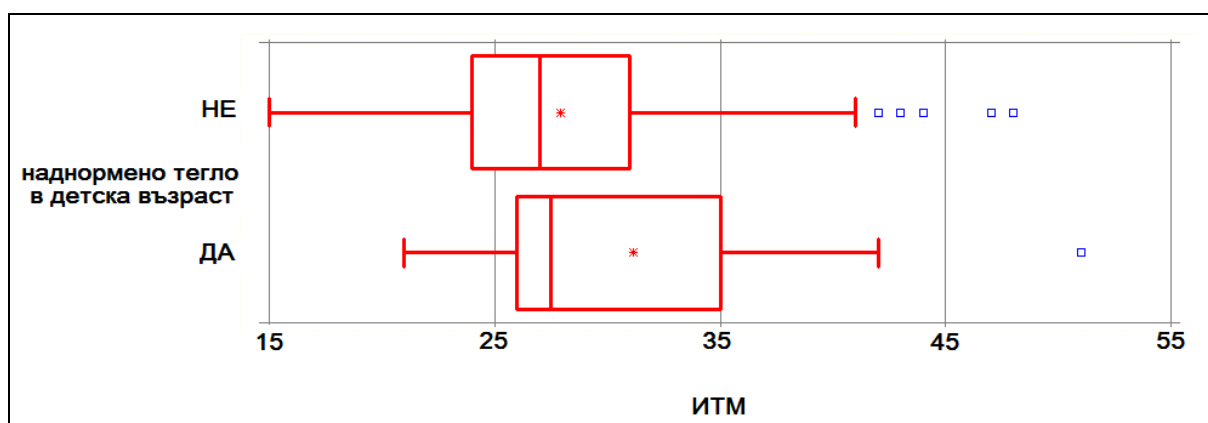
Установи се, че пациентите със затлъстяване (ИТМ ≥ 30) сигнификантно по-често консумират консервирани зеленчуци ($\chi^2 = 8.16$, $Df=1$, $p= 0.0043$). Подобни зависимости не се откриха за останалите групи хранителни групи- месо, хляб (бял и пълнозърнест), сладкиши и високовъглехидратна храна.

По-голямата част от пациентите твърдят, че в детска възраст са се хранили пълноценно- 297 (88.9%). Неотговорили на въпроса са 2, а останалите 35 (10.4%) считат, че не са се хранили добре като деца. (Фиг. 10)



Фиг. 10 Преобладаващата част от пациентите са се хранили пълноценно в детска възраст.

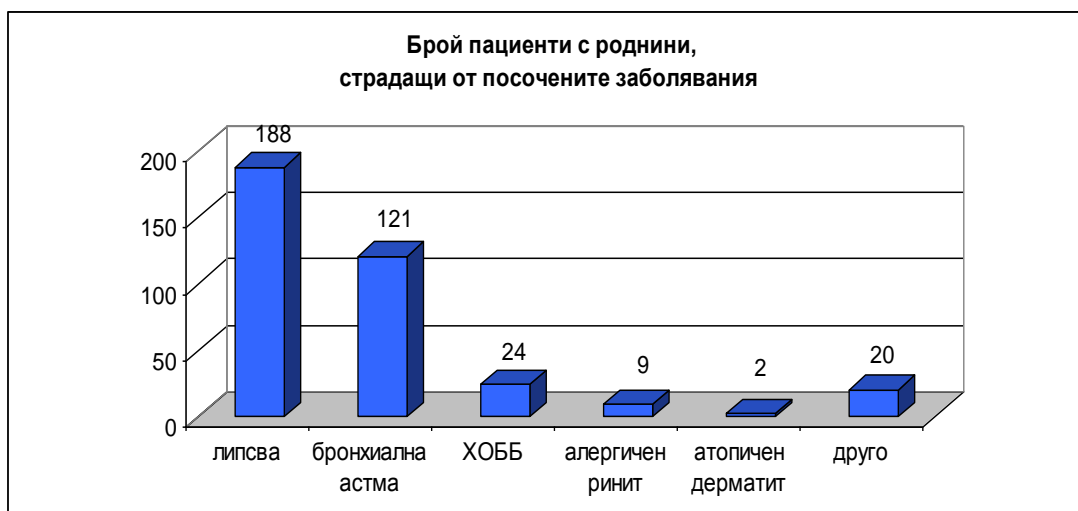
Само 30 (8.9%) пациенти от всички са посочили, че в детска възраст са били с наднормено тегло. Установи се, че пациентите които са били с наднормено тегло в детска възраст в последствие поддържат тегло над оптималното и в зряла възраст със среден ИТМ=27.5кг/м², като за останалата група е средно 27кг/м². Разликата е сигнификантно значима (KW= 4,1734; p<0.05). (Фиг. 11)



Фиг. 11 Установи се, че пациентите с наднормено тегло в детска възраст запазват тенденцията и в зряла възраст. ИТМ е 27.5 кг/м², което е сигнификантно по-високо от средното за проследяваната група 27 кг/м². (KW= 4,1734; p<0.05)

2.3 Наличие на рискови фактори за развитие на БА – наследствени и придобити.

От анкетираните 121 (36.23%) са посочили, че имат роднини с БА, 24 (7.16%) с ХОББ; 9 (2,7%) с алергичен ринит; 2 (0.6%) с атопичен дерматит. (Фиг. 12)



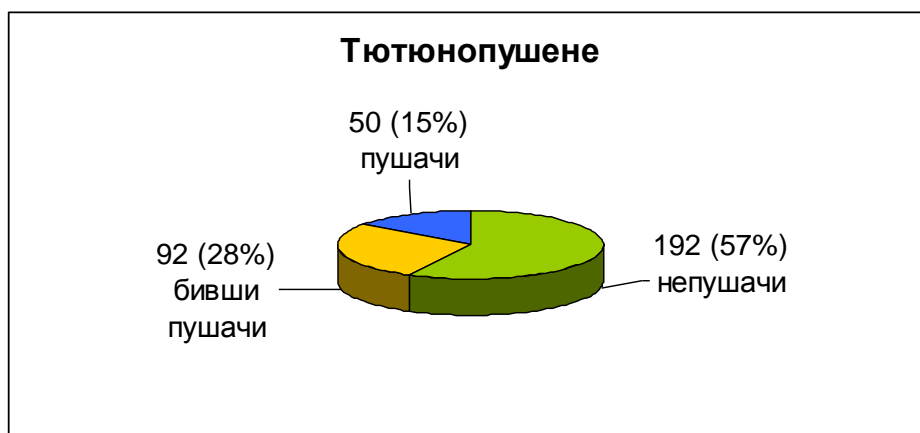
Фиг. 12 Брой роднини, за които пациентите са съобчили, че имат някое от посочените заболявания. Значителна част от пациентите нямат боледуващи роднини, а от останалите посочени, астмата се явява най-често срещаното заболяване.

Фамилно обременени с БА са 67 (20.06%) пациенти от страна на родителите си, 17 (5.09%) имат сибили с БА и 14 (4.19%) имат деца с астма. Установи се, че пациентите с БА сигнификантно по-често имат преки кръвни близки (родители, сибили и/или деца) с БА (при 81% от анкетираните пациенти) сравнено с непреки роднини (при 19% от анкетираните) ($\chi^2 = 133.09$, $Df=1$, $p < 0.001$). (Фиг. 13)



Фиг. 13 Сигнификантно по-голяма част от пациентите с бронхиална астма имат преки роднини, страдащи от същото заболяване ($p < 0.001$).

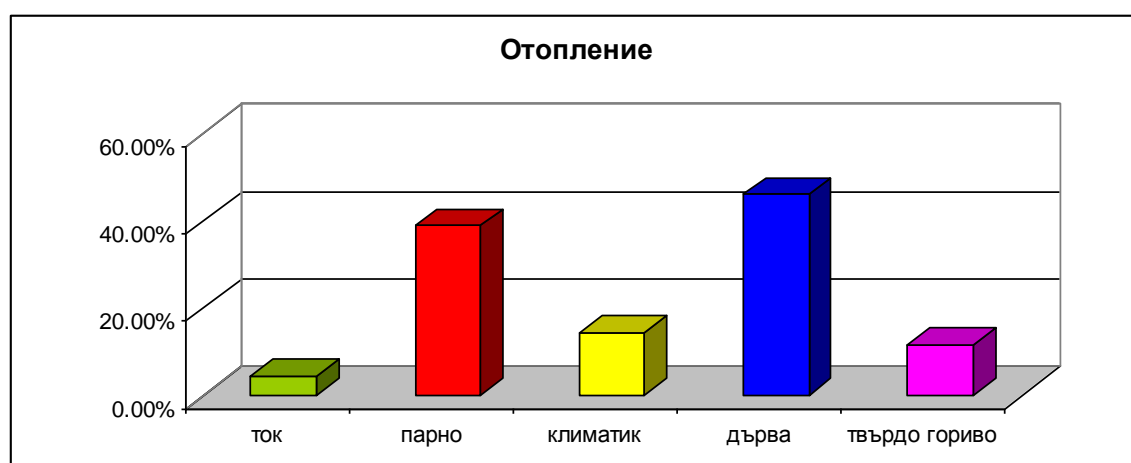
В анкетната карта пациентите са определили своя статус по отношение на тютюнопушенето. Установено е, че непушачите са 192 (57%), бивши пушачи са 92 (28%) и настоящи пушачи са 50 (15%) от пациентите. (Фиг. 14)



Фиг. 14 Разпределение на пациентите по отношение тютюнопушенето. Сред анкетираните преобладават непушачите (57%).

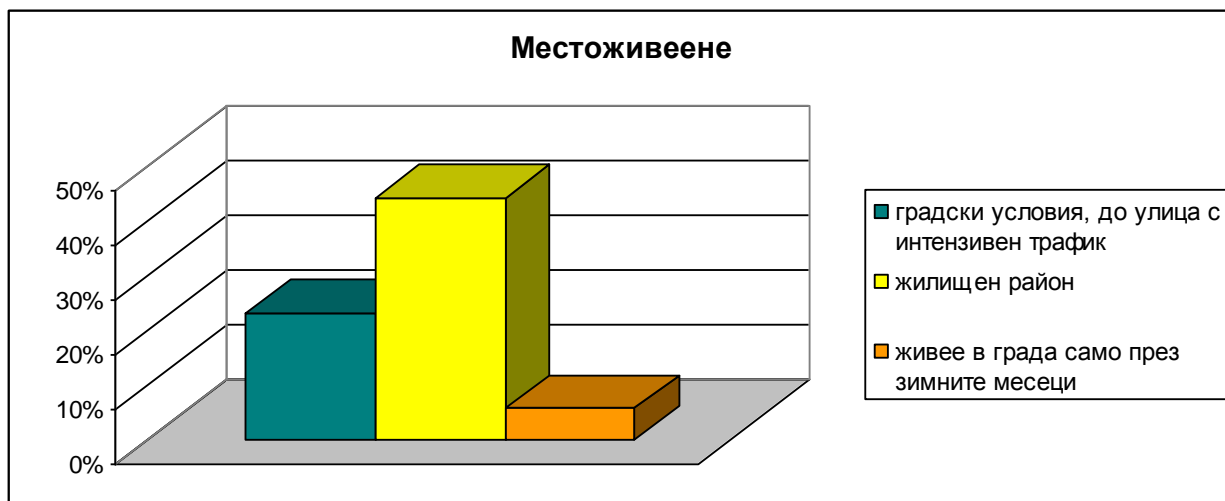
Експозицията на тютюнев дим на бившите и настоящи пушачи е $ME=15$ (0.45-97.5) пакето-години. Част от пациентите 51 (15%) са посочили, че са пасивни пушачи в дома си.

През зимата пациентите използват следните методи за отопление: 15 (4.5%) се отопляват с ток; 131 (39%) са с парно; 48 (14.4%) използват климатик; 154 (46.1%) - дърва; 39 (11.7%) - въглища; комбинирано отопление (два или три метода) се използват от 67 (20%) пациента. (Фиг. 15)



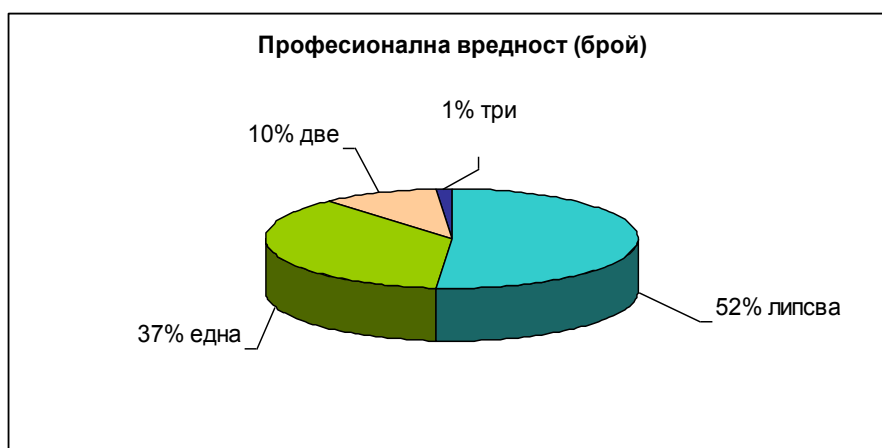
Фиг. 15 На фигурата са посочени методите за отопление през зимния период, които използват анкетираните пациенти.

Пациентите, които са посочили, че живеят в градски условия в близост до места с интензивен трафик са 77 (23%), 147 (44%) живеят в жилищни райони със слаб трафик, а 19 (5.6%) прекарват в градски условия само зимните месеци. (Фиг. 16)



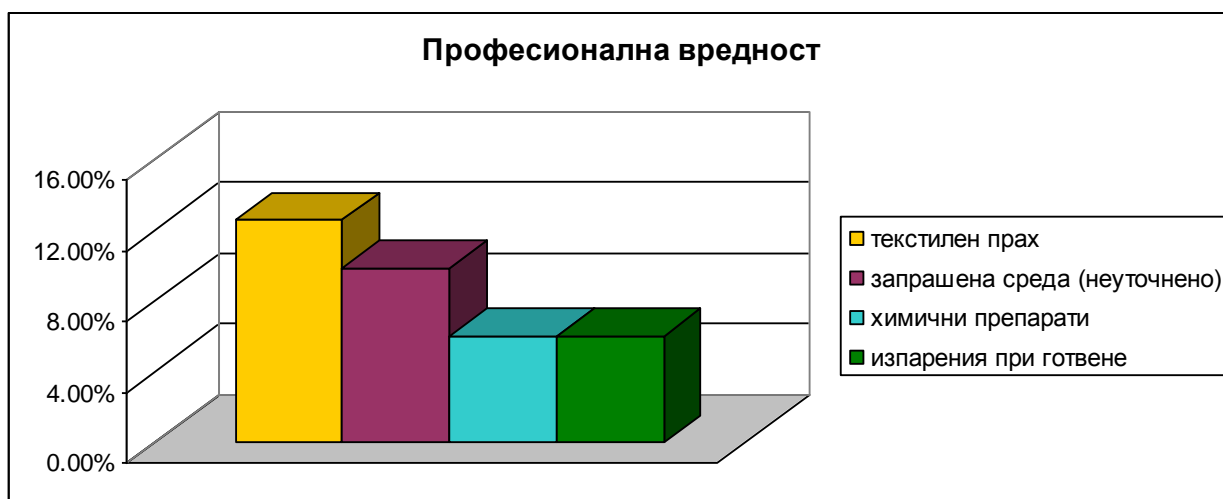
Фиг. 16 Разпределение на пациентите, според района в който живеят- в града, близо до улица с интензивен трафик, в жилищен район със слаб трафик или пребивават в града само през зимните месеци.

Пациентите, анкетирани по отношение на наличието на професионални вредности (експозиция към момента или в миналото), предразполагащи за възникването/обострянето на БА. Липса на професионална вредност са посочили 172 (51.5%) от пациентите, 124 (37%) са изложени на един фактор, на два фактора са 33 (10%) и на три фактора са много малък брой пациенти- 5 (1.5%). (Фиг. 17)



Фиг. 17 Броят професионални вредни нокси, които са имали пациентите по време на своя трудов стаж.

Сред най-често посочените професионални вредности са: на текстилен прах в шивашки цех са изложени 42 пациента (12.6%); в запрашена среда (без да е посочен произхода на прах) работят 33 пациенти (9.9%); с химически препарати- 20 (6%); изпарения от готвене (пара, дим от скара)- 20 (6%). (Фиг. 18)



Фиг. 18 Най-честите професионални вредности, посочени от пациентите в анкетните карти. Водеща професионална нокса е текстилният прах.

Общото време на експозиция на някоя от посочените професионални нокси за пациентите варира от 0.5 до 44 год с ME= 12 години. По отношение на най-често срещания вреден професионален фактор- текстилният прах експозицията е малко по-висока от средната за групата ME= 17. 67 (3- 44) год.

При пациентите се анализира наличието на придружаващи заболявания. Липса на други заболявания, освен БА са посочили 59 (17.66%) пациенти от всички анкетиранни. Най-често срещаните придружаващи заболявания в проследената кохорта са сърдечно-съдовите, отбелязани при 199 (59.58%) пациенти и алергичните заболявания- при 170 (50.90%) от пациентите. Водещо по-честота сърдечно-съдово заболяване е артериалната хипертония при 148 (44.31%) пациенти, а сред алергичните най-често срещано състояние е сенната хрема при 83 (24.85%) пациенти.

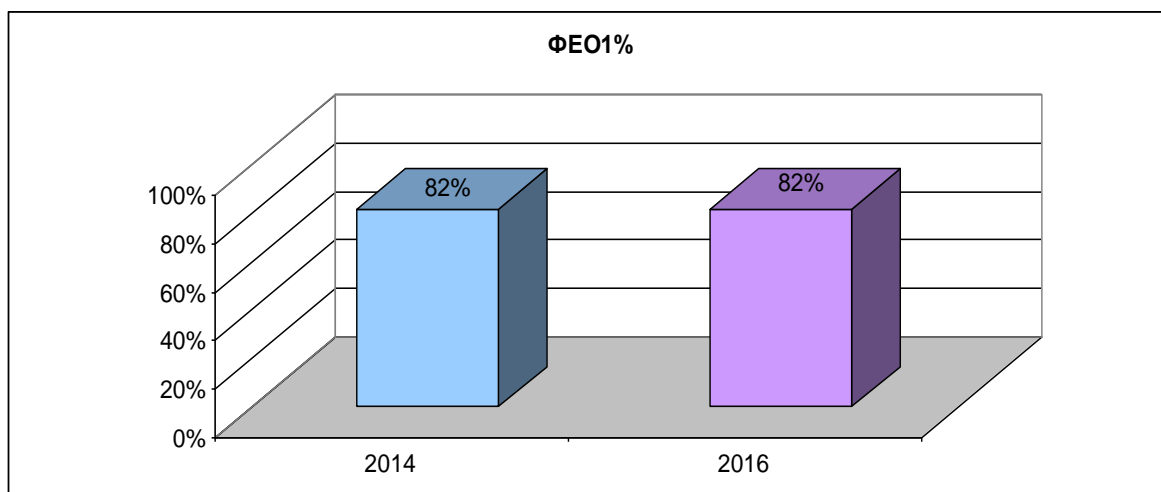
Задача 3. Да се анализират резултатите от функционалното изследване на дишането (спирометрия):

3.1 Анализ на изходните дихателни показатели

Пациентите, при включването си в проучването, са провели функционално изследване на дишането (спирометрия). Оценени са по индекса ФЕО1%. За цялата група е изчислен ФЕО1% с ME=82% (с вариращи стойности от 22% до 127%).

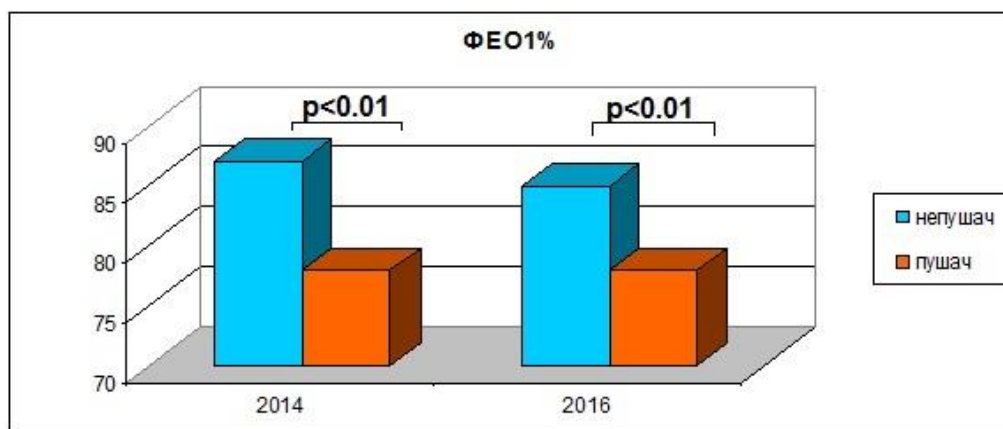
3.2 Проследяване на дихателните показатели за целия период на проучването

В края на три годишния период на проследяване за цялата група е изчислен ФЕО1% с МЕ=82% (с вариращи стойности от 25% до 136%). При сравняване на началните и крайните стойности на ФЕО1% на групата като цяло не се установи сигнификантен спад по отношение на ФЕО1% ($W= 50486$, $p= 0.3113$). (Фиг. 19)



Фиг. 19 ФЕО1% като медианна стойност в началото (2014г) и в края (2016г) на периода на проследяване. Не се отчита значим спад на ФЕО1% и проследяваната група е стабилна по отношение на този показател ($W= 50486$, $p= 0.3113$).

Сред пациентите, които са непушачи и тези, които са били или продължават да са изложени на цигарен дим (бивши и настоящи пушачи) е сравнен ФЕО% в началото и в края на проследяването. Установи се, че непушачите имат значително по-висок ФЕО1% в началото (МЕ=87%; с вариращи стойности от 22% до 127%) и в края на проследяването (МЕ=85%; 29%-136%) сравнено с ФЕО1% на пушачите (МЕ=78%; 24%-118% в началото) и в края на проследяването (МЕ=78; 25%-117%); (за 2014г $KW= 12.48$; $p<0.0004$; за 2016г $KW=7.10$; $p<0.0076$). (Фиг. 20)



Фиг. 20 Непушачите имат значително по-висок ФЕО1% в началото (87%) и в края на проследяването (85%) сравнено с ФЕО1% на пушачите (78% в началото и в края на проследяването) (за 2014г $KW=12.48$; $p<0.0004$; за 2016г $KW=7.10$; $p<0.0076$). ФЕО1%-процент от предвидената стойност на форсирания експираторен обем за една секунда.

При 151 (45.2%) от всички пациенти е проведен БДТ. От проведения анализ на съотношението ФЕО1/ФВК след бронходилатация се установи, че в част от случаите се наблюдава фиксирана обструкция- в 53 (35%) случая. (Фиг. 21)



Фиг. 21 Бронходилататорен тест (БДТ) е проведен при 151 пациента. При 53 (35%) се установи фиксирана обструкция след теста.

Пациентите с фиксирана обструкция и с обратимост са проследени и сравнени по отношение на показателя ФЕО1% в началото и в края на проучването. Установи се, че пациентите с обратимост имат сигнификантно значими по-високи средни стойности на ФЕО1% през 2014г.- 82% ($SD\pm 17.9\%$) и през 2016г.- 81.54% ($SD\pm 17.15\%$), сравнено с ФЕО1% на пациентите с фиксирана обструкция (за 2014г. средна стойност на ФЕО1% е 61% ($SD\pm 18.55\%$) и за 2016г.- 58.02% ($SD\pm 17.46\%$) (за 2014г. $F=47.54$, $p<0.001$; за 2016г. $F=60.11$, $p<0.001$). (Фиг. 22)

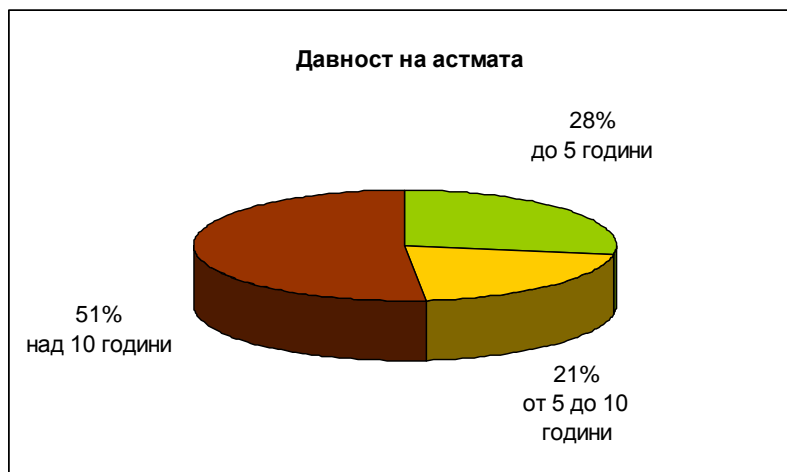


Фиг. 22 Пациентите с обратимост са със сигнификантно значими по-високи стойности на ФЕО1%, сравнено с пациентите с фиксирана обструкция. Тенденцията се запазва през целия период на проследяване (за 2014г. $F=47.54$, $p<0.001$; за 2016г. $F=60.11$, $p<0.001$).

Задача 4. Да се оценят пациентите по следните клинични показатели:

4.1 Тежест и давност на астмата

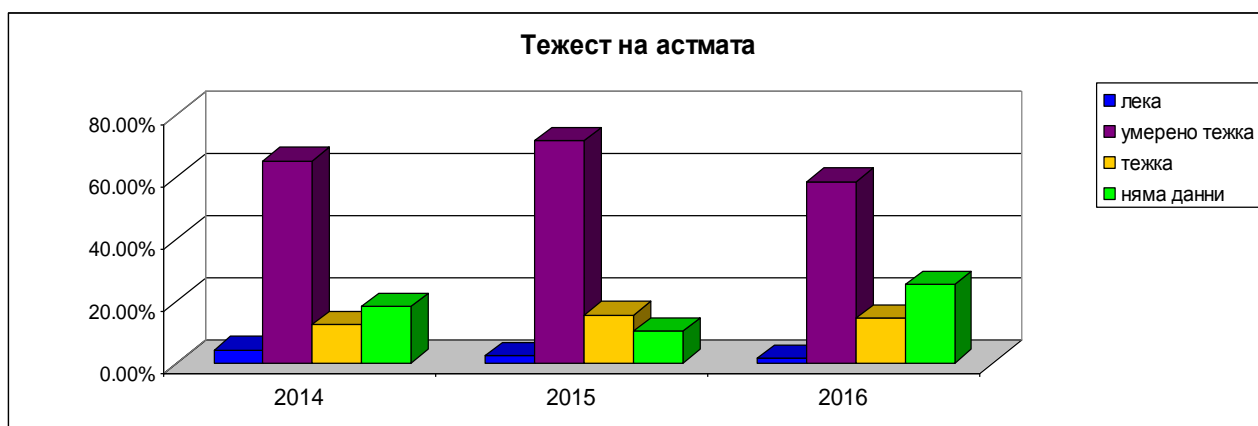
В анкетата пациентите са посочили, че тяхната астма е с давност до 5 г. в 92 (27.54%) от случаите; между 5 и 10 год. при 68 (20.36%) пациента и над 10 г. при 171 (51.19%). Трина пациенти не посочили давността на астмата си. (Фиг. 23)



Фиг. 23 Графично е представено процентното разпределение на пациентите според давността на астмата им- до 5г, от 5 до 10г и над 10г. Преобладават пациентите, които боледуват от астма повече от 10 години.

Проследените пациенти са стадираны по тежест на астмата съгласно критериите посочени в GINA 2017г. и са разпределени в три групи- лека, средно тежка и тежка форма

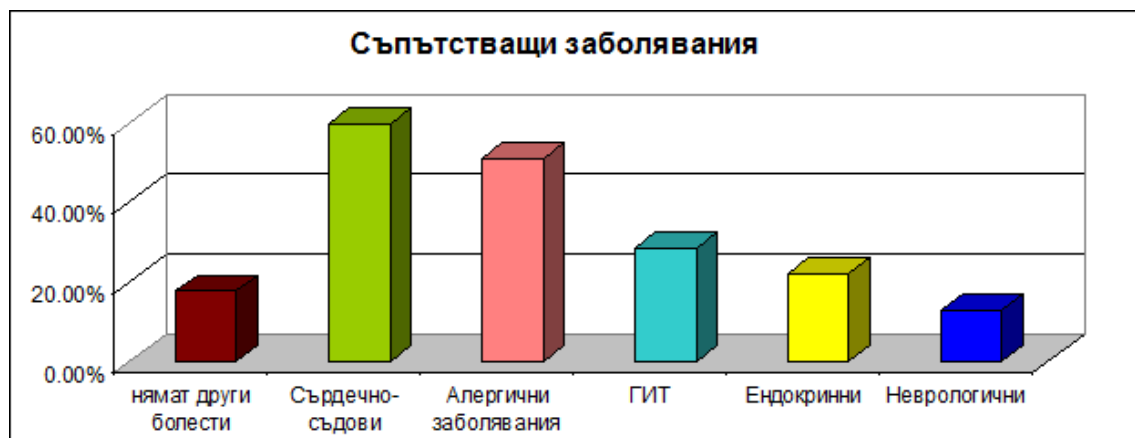
на астмата. В началото на периода на проследяване (2014г) са регистрирани 14 (4.19%) пациенти с лека форма на астмата, 218 (65.27%) пациенти със средно тежка астма и 41 (12.28%) с тежка астма. За 61 (18.26%) пациенти няма данни за тежестта на астмата им през 2014г, поради липса на регистрирани прегледи или пролежавания в двете електронни бази данни. През 2015г разпределението е: 8 (2.4%) пациенти с лека, 240 (71.85%) със средно тежка, 52 (15.56%) с тежка астма, за 34 (10.18%) липсват данни. През 2016г се запазва сравнително сходно процентно разпределение: 5 (1.5%) пациента с лека, 196 (58.69%) със средно тежка и 48 (14.37%) с тежка астма, за 85 (25.44%) няма данни. (Фиг. 24)



Фиг. 24 Разпределение на пациентите според тежестта на тяхната астма за тригодишен период. Процентното съотношение на пациентите според тежестта на астмата сравнително се запазва по време на проследяването. Само дялът на пациентите, за които липсват данни за тежестта на астмата се увеличава през 2016г.

4.2 Коморбидитет

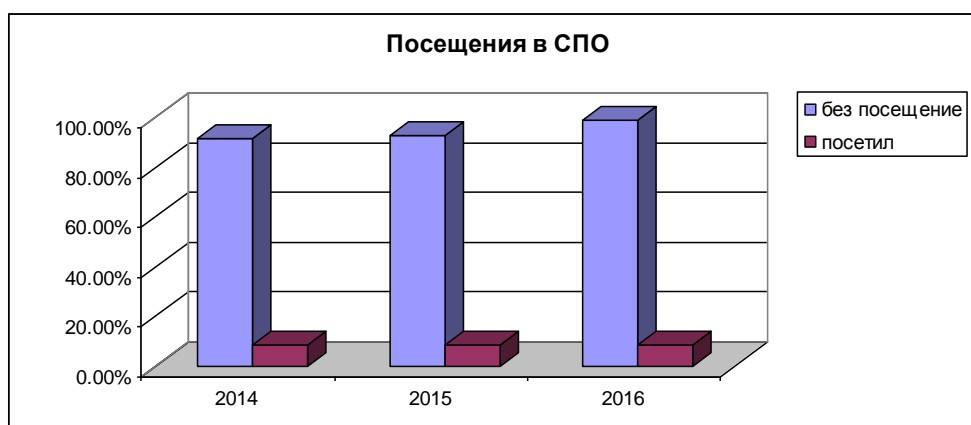
В проследяваната група пациенти с БА са анализирани придружаващите заболявания. В 17.66% от случаите липсва придружаващо заболяване. Най-често срещани коморбидни състояния са заболяванията от страна на сърдечно-съдовата система- 199 (59.58%) пациенти, следвани от алергичните заболявания и състояния, наблюдавани при 170 (50.90%) пациенти. Заболяванията на ГИТ (гастро-интестиналния тракт) и ендокринните заболявания са със сходна честота като придружаващи заболявания- 95 (28.44%) пациенти със заболявания на ГИТ и 74 (22.16%) са с ендокринни заболявания. Заболяванията на нервната система се срещат при сравнително малък процент болни- при 43 (12.87%). Данните са представен графично на (Фиг. 25)



Фиг. 25 Водещо по честота сърдечно-съдово заболяване е артериалната хипертония, която се установява при 148 (44.31%) пациента. Сред пациентите, съобщили за наличието на придружаващо алергично заболяване, най-често се посочва сенната хрема при 83 (24.85%) пациенти.

4.3 Брой посещения поради белодробна симптоматика в Спешно отделение.

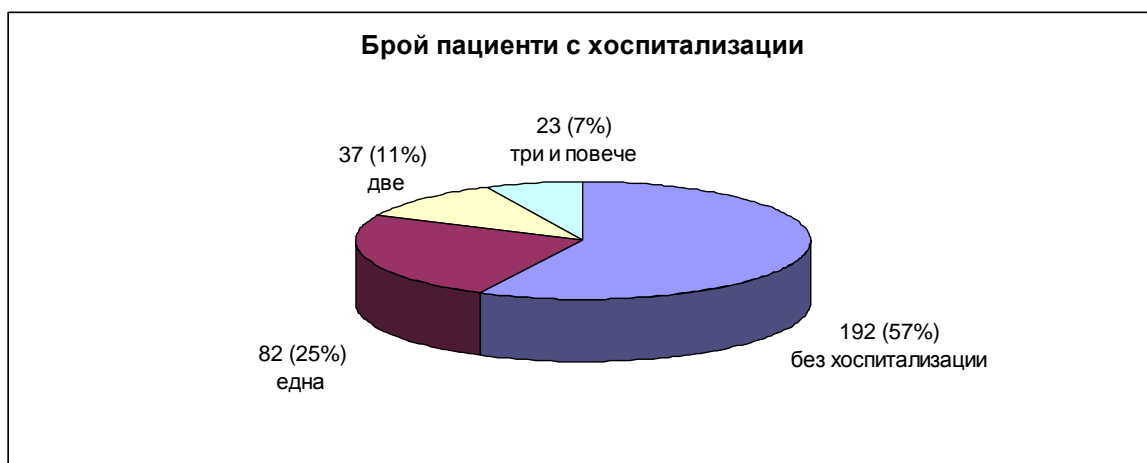
В електронната база данни на УМБАЛ „Д-р Г. Странски” са регистрирани следният брой спешни посещения поради белодробна симптоматика в Спешно отделение: за 2014г- 306 (91.6%) пациента не са посещавали отделението, а 28 (8.4%) пациенти са посетили СПО поне ведъж. През 2015г посещаемостта е следната: 310 (92.8%) пациента без нито едно посещение, 24 (7.2%) пациенти са с едно или повече посещения. За 2016г- 330 (98.8%) пациенти не са посещавали СПО, 4 (1.1%) пациента са с поне едно регистрирано посещение в СПО. (Фиг. 26)



Фиг. 26 Брой пациенти, посетили СПО поради белодробна симптоматика. За тригодишния период, преобладава дялът на пациентите, които не са имали нужда от спешна медицинска помощ.

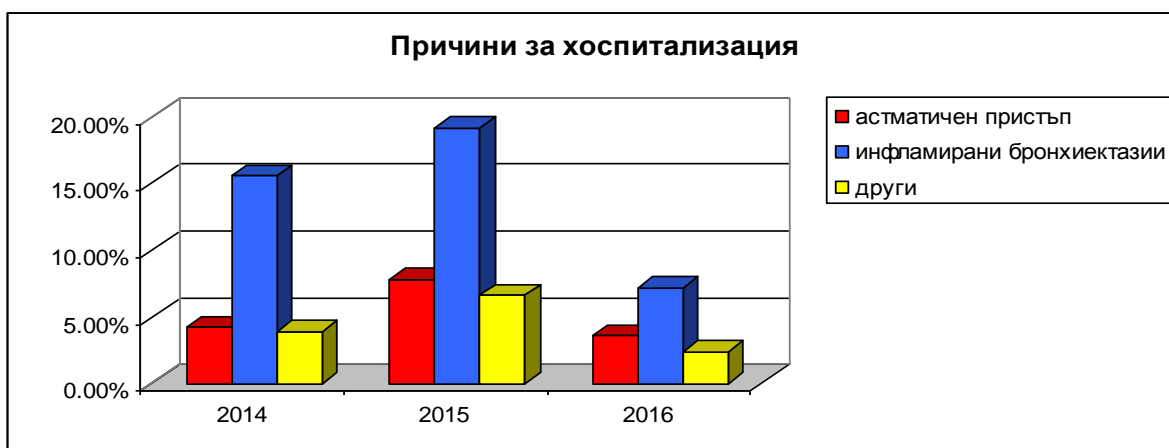
4.4 Брой хоспитализации, поради екзацербация на БА.

За периода на проследяване пациентите са със следния брой хоспитализации поради влошаване на астмата: 82 (24.4%) пациенти са постъпили един път, 37 (11%) пациенти два пъти, 23 (6.8%) пациенти три и повече пъти, а 192 (57.8%) пациенти нямат нито една хоспитализация. (Фиг. 27)



Фиг. 27 Брой хоспитализации на пациентите поради белодробно заболяване за периода на проследяване.

Основните причини за хоспитализация според приемната диагноза, разпределени за периода на проследяване са: за 2014г с екзацербация на астмата са 14 (4.19%); инфламирани бронхиектазии 52 (15.57%); други- 13 (3.87%) пациенти. През 2015г причините за хоспитализация са: 26 (7.78%) случая с астма екзацербация; 64 (19.16%) с инфламирани бронхиектазии; 22 (6.57%) пациенти с други причини. През 2016г- 12 (3.59%) с астматичен пристъп; 24 (7.18%) с инфламирани бронхиектазии; 8 (2.38%) пациенти с други причини за хоспитализация. (Фиг. 28)

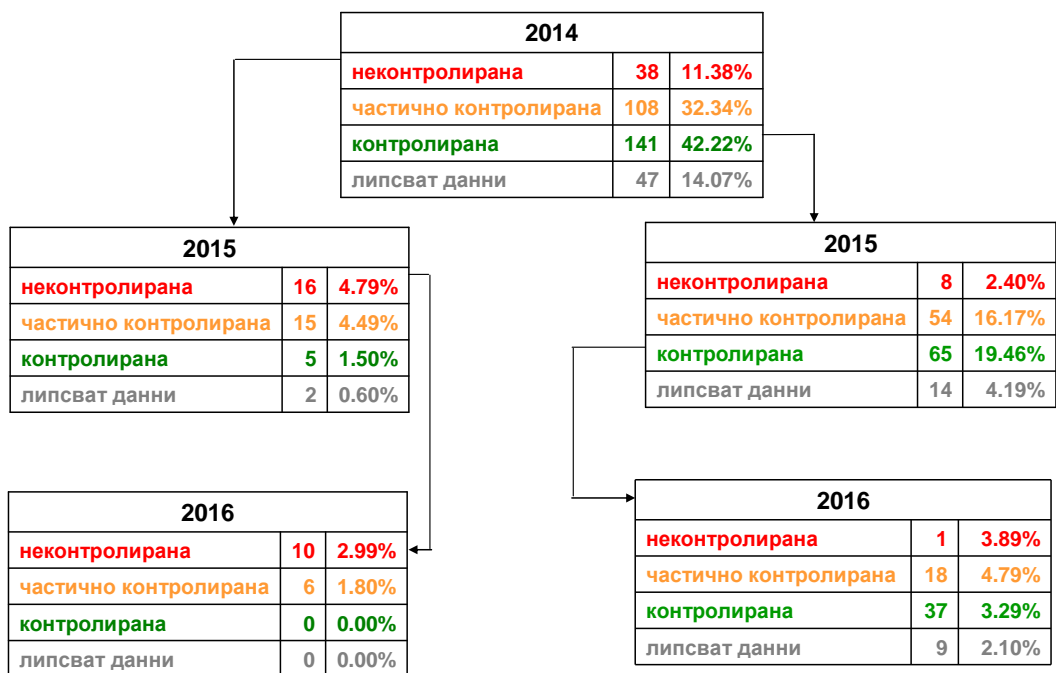


Фиг. 28 На графиката са посочени приемните диагнози при хоспитализация на пациентите. Най-често срещани са инфламираните бронхиектазии.

При пациентите са проследени броя амбулаторни прегледи при пулмолог за периода 2014-2016г. Общо за проследяваната група през 2014г са осъществени 568 прегледа, за 2015г- 661 прегледа, за 2016г- 553 прегледа. В рамките на тези рутинни амбулаторни прегледи е изследвана пълна кръвна картина с диференциално броене. За периода на проследяване при 10 пациенти (2.99%) се установи наличие на еозинофилия.

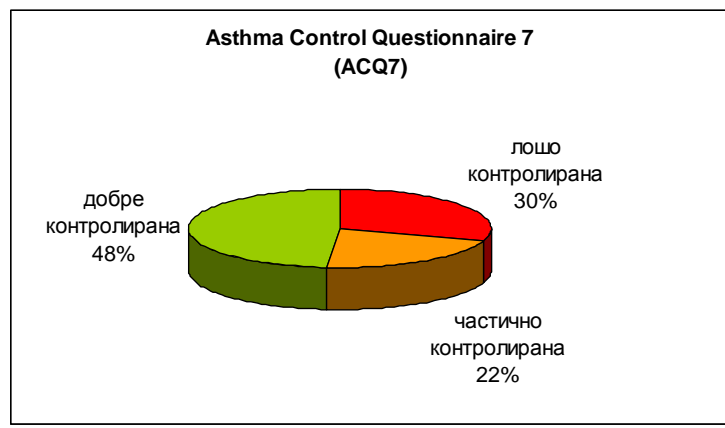
4.5 Анализ и оценка на контрола на астмата за периода преди хоспитализацията (амбулаторния преглед) чрез ACQ7 и АСТ.

В началото при включване в проследяването всички пациентите са попълнили ACQ7 и АСТ. Средната стойност точковия резултат от АСТ през 2014г за цялата група е ME= 20 (6-25г) точки. Според точковия резултат пациентите се разпределят в три групи: група с лош контрол на астмата (при точков резултат <20г) са 38 (11.38%) пациенти, група с частично контролирана астма (с резултат 20-24г) са 108 (32.34%) и 141 (42.22%) пациенти са с добре контролирана астма (при резултат 25г). През 2015г и 2016г броя на пациентите с неконтролирана астма постепенно нараства и достига до 55 (16.47%) пациенти в края на периода на проследяване. Пациентите с добре контролирана астма намаляват през периода на проследяване- през 2015г и 2016г са съответно 126 (37.72%) и 108 (32.34%). Пациентите с частично контролирана астма най-висок брой достигат през 2015г- 128 (38.32%). (Фиг. 29)



Фиг. 29 Установява се, че само 37 (3.29% от всички проследявани) пациенти остават с добър контрол на астмата за целия период на проследяване, като в началото 141 (42.22%) пациенти определят астмата си като добре контролирана.

Контролът на астмата е оценен и с друг въпросник- ACQ7, като според резултатите от него пациентите са: с лошо контролирана астма (при точков резултат >1.5т) са 100 (29.94%) пациенти, с частично контролирана астма (гранични резултати при точки между 0.75-1.5т) са 72 (21.55%) пациенти, а с добре контролирана астма (точков резултат <0.75т) са 162 (48.5%) пациенти. (Фиг. 30)



Фиг. 30 Контрола на астмата на пациентите в последната една седмица е оценен посредством ACQ7.

При сравняване на групите пациенти определени с двата въпросника се установява, че 101 (30.33%) пациенти и с двата въпросника (ACT и ACQ7) са определили своята астма като лошо контролирана, 14 (4.2%) като частично и 24 (7.21%) като добре контролирана. (Табл. 2) Двата въпросника показват добра корелационна връзка при оценка контрола на астмата ($\chi^2=9,39$, Df=4, p= 0.05). В последния един месец 27 (8.11%) пациенти са определил своята астма като добре контролирана, но в последната една седмица са я оценили като лошо контролирана. От тези 27 пациенти с влошаване, само при 3 пациенти влошаването е тежко и е наложило хоспитализация, останалите 24 пациенти са лекувани амбулаторно. В последния един месец 37 (11.11%) пациенти са имали лошо контролирана астма, а в последната една седмица са я оценили като добре контролирана. От тях при 13 пациенти е регистрирана хоспитализация в последния един месец, останалите 24 пациента са консултирани и лекувани в амбулаторни условия. (Табл. 2)

Табл. 2 Съпоставимост между двата въпросника- ACT и ACQ7, при която се установява добра корелационна връзка при оценка контрола на астмата ($\chi^2=9,39$, Df=4, p= 0.05).

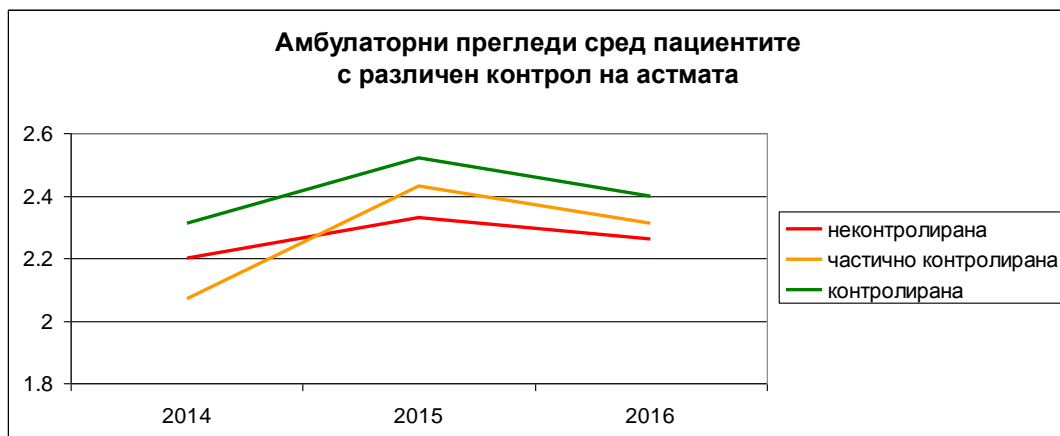
ACQ7 оценка за последната 1 седмица	ACT оценка за последния 1 месец		
	лош контрол	частичен контрол	добър контрол
лош контрол	101 (30.33%)	62 (18.62%)	27 (8.11%)
частичен контрол	24 (7.21%)	14 (4.2%)	5 (1.5%)
добър контрол	37 (11.11%)	39 (11.71%)	24 (7.21%)

Изследва се влиянието на следните фактори върху контрола на астмата: броят на вредните фактори в дома, тежестта и давността на астмата, тютюнопушене и брой хоспитализации. Приложи се мултифакторен ANOVA тест за посочените показатели. Установи се, че сигнификантно значение върху контрола на астмата (оценен чрез ACT) има тежестта на астмата, тютюнопушенето и броя хоспитализации като фактори. Пациентите с по-тежка степен на астмата, по-чести хоспитализации и тютюнопушенето (бивши и настоящи) са с по-лош контрол на астмата. Детайлите са представени в Табл. 3.

Табл. 3 Приложен е мултифакторен ANOVA тест с цел изследване на влиянието на посочените фактори върху контрола на астмата. Сигнификантно значим ефект оказват тежестта на астмата, тютюнопушенето и броя хоспитализации като фактори.

Фактори, влияещи върху контрола на астмата (оценен чрез АСТ) /мултифакторен ANOVA тест/		
Фактор	F-Ratio	p value
Брой хоспитализации	5.27	<0.01
Тютюнопушене	4.68	0.0313
Тежест на астмата	2.74	0.0500
Брой вредни фактори в дома	0.52	0.7197
Давност на заболяването	0.11	0.8993

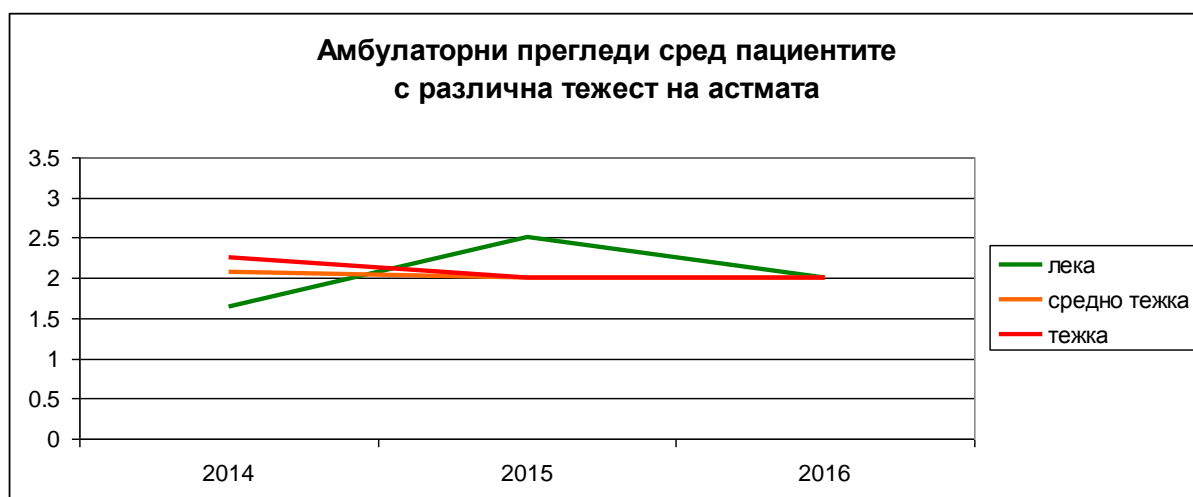
Проследи се средният годишен брой амбулаторни прегледи сред пациентите с различна степен на контрол на астмата. Установи се, че пациентите с добре контролирана астма посещават своя пулмолог обикновено 2.5 пъти годишно (средно 2.31 пъти за 2014г и малко по-често за другите две години - средно по 2.52 пъти за 2015г и 2.4 пъти за 2016г). (Фиг. 31) При пациентите с частично контролирана и неконтролирана астма средният брой прегледи за годината варира от 2.07 до 2.43 пъти за периода на проследяване. Сигнификантна разлика в броя на прегледите не се установи сред пациентите за периода на проследяване (за 2014г KW=1.89, p= 0.3885; за 2015г KW=1.55, p=0,4594; за 2016г KW=2.26, p=0.3217).



Фиг. 31 Среден брой амбулаторни прегледи годишно сред пациентите с различен контрол на астмата през периода на проследяване. Пациентите с добър контрол на астмата средно посещават своя пулмолог 2.5 пъти годишно.

Пациентите, които са осъществили регламентирания брой годишни диспансерни прегледи при пулмолог (3 прегледа годишно) са 87(26%) пациенти за 2014г и за 2015г и 64(19%) пациента за 2016г.

Анкетираните пациенти са стадираны според тежестта на астмата (GINA2017) в три групи- лека, средно тежка и тежка. Трите групи са проследени по отношение среден брой амбулаторни прегледи годишно. Предимно пациентите посещават своя пулмолог средно два пъти годишно, като само в групата на пациентите с лека астма се наблюдават вариации- 1.64 прегледа средно годишно през 2014г до 2.5 прегледа средно годишно през 2015г. Броят амбулаторни прегледи сред пациентите с различна степен на тежест на астмата за периода 2014-2016г е представен графично на Фиг. 32. Не се установява сигнификантна разлика в броя амбулаторни прегледи сред трите групи за периода на проследяване ($F= 1.59$, $p= 0.2065$ за 2014г; $KW= 0.7704$; $p= 0.6829$ за 2015г и $KW= 0.8476$; $p= 0.6545$ за 2016г).



Фиг. 32 Брой амбулаторни прегледи сред пациентите с различна степен на тежест на астмата. Повечето пациенти посещават пулмолог средно 2 пъти годишно. В групата на пациентите с лека степен на астма прегледите варират от 1.64 (за 2014г) до 2.5 прегледа средно годишно през 2015г.

Пациентите с добре контролирана астма и тези със субоптимален контрол (частично и лошо контролирана) са сравнени по местоживееене. По-висок процент от пациентите с добре контролирана астма (49.41%) живеят в селски райони, сравнено с тези, които живеят в градски условия (37.33%). Установената разлика е сигнификантно значима ($\chi^2=3,73$, $Df=1$, $p= 0.05$).

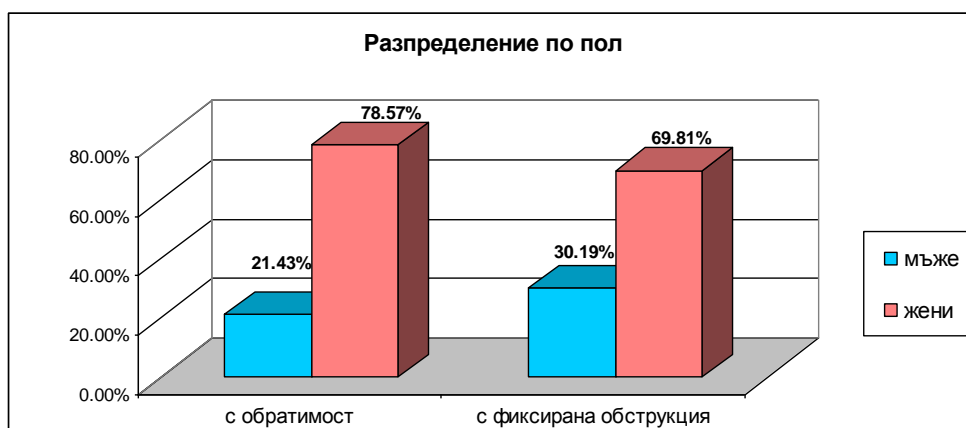
5. Да се потърсят отличителни клинични характеристики при пациентите с наличие на фиксирана обструкция след БДТ

От цялата кохорта пациенти с БА на 151 пациенти е проведен БДТ. Откриха се 98 (64.9%) пациенти с обратимост след БДТ и 53 (35.1%) пациенти, на които след теста се установи фиксирана обструкция. (Фиг. 21) Изчислена е медианна възраст за групите: 52 (19-81) години за пациентите с обратимост и 59 (31-86) години за пациентите с фиксирана обструкция. Наблюдава се сигнификантна разлика във възрастта на пациентите от двете групи ($KW=5.95$, $p=0.0147$), като сред пациентите с фиксирана обструкция преобладават тези в по-напреднала възраст. (Фиг. 33)



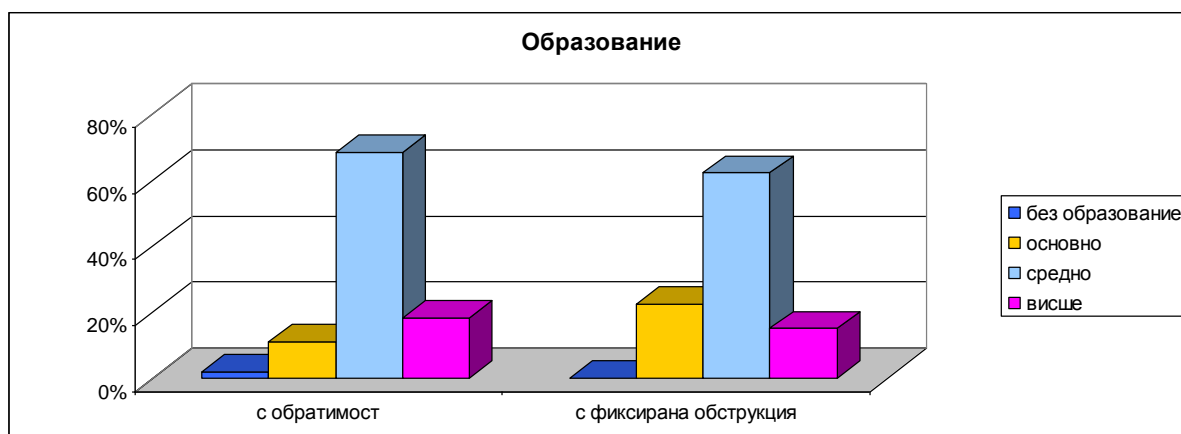
Фиг. 33 Представени са медианните стойности за възрастта на пациентите от двете групи. Установи се, че пациентите в групата с фиксирана обструкция са сигнификантно по-възрастни от пациентите с обратимост след БДТ ($KW=5.95$, $p=0.0147$). БДТ-бронходилататорен тест

Разпределението на пациентите по критерия пол е следното: от групата с обратимост 21 (21.43%) са мъже и 77 (78.57%) са жени. В групата с фиксирана обструкция 16 (30.19%) са мъже и 37 (69.81%) са жени. И в двете групи преобладава женския пол без разликата да е сигнификантна ($\chi^2=0.99$, $Df=1$, $p=0.3191$). (Фиг. 34)



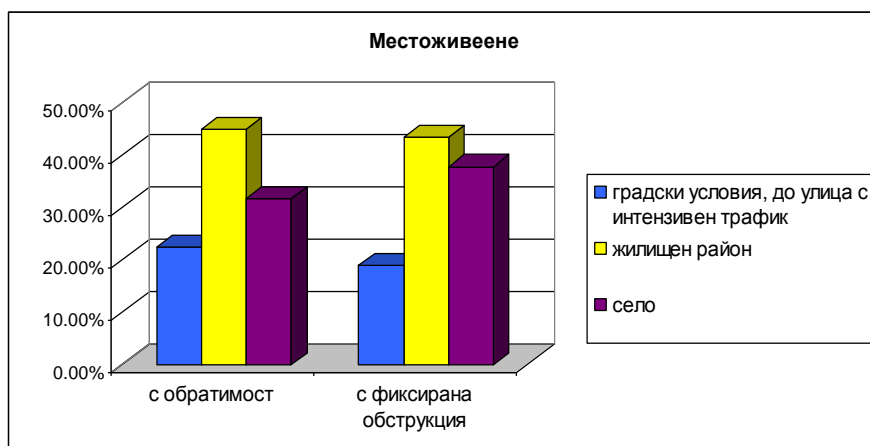
Фиг. 34 Разпределение по пол в двете групи- с обратимост след БДТ и с фиксирана обструкция. БДТ- бронходилататорен тест

В двете групи пациенти преобладават пациентите със средна степен на образование: в групата на пациентите с обратимост те са 67 (68.37%), а в групата с фиксирана обструкция са 33 (62.26%) пациенти без разлика в групите да е значима ($\chi^2=2,23$, Df=2, p= 0.3273). (Фиг. 35)



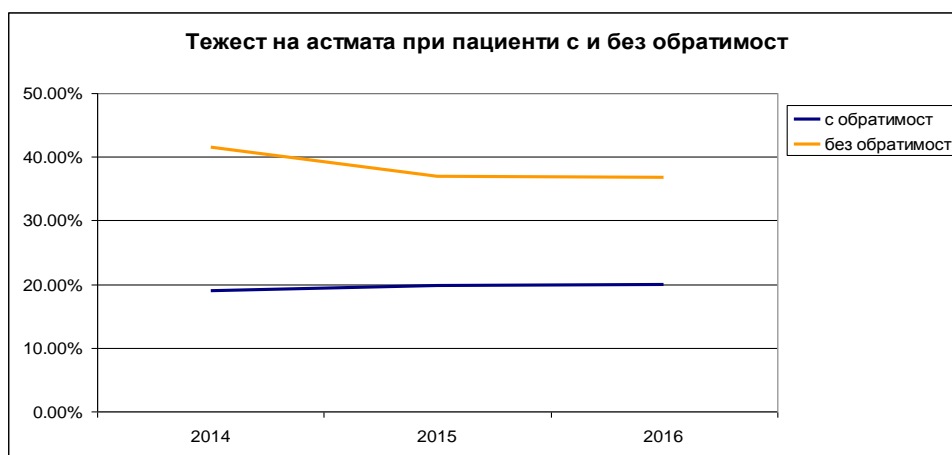
Фиг. 35 Образователните степени на пациентите от двете групи. Най-висок е дялът на пациентите със средно образование- 67 (68.37%) пациенти от групата с обратимост и 33 (62.26%) в групата с фиксирана обструкция.

По отношение на местоживеенето (в град или село) се установи, че повечето от пациентите населяват градски райони. Пациентите с фиксирана обструкция, живеещи в града са 32 (60.38%), а в групата с обратимост са 67 (68.36%), като липсва сигнификантна разлика в процентното разпределение между двете групи ($\chi^2=1,79$, Df=1, p= 0.1811). От анкетираните пациенти сходен процент от двете групи живеят в града в близост до кръстовища с интензивен трафик- 22 (22.45%) от пациентите с обратимост и 10 (18.87%) пациенти с фиксирана обструкция. (Фиг. 36)



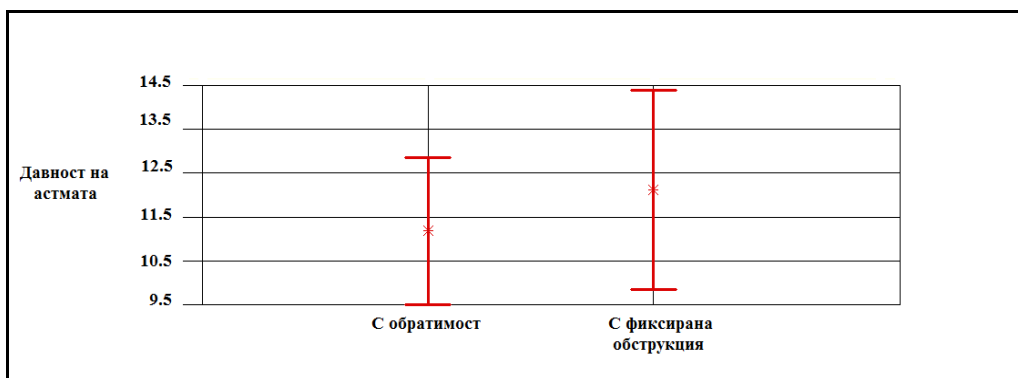
Фиг. 36 Преобладаващата част от анкетираните пациенти живеят в жилищни райони със слаб трафик в града.

Тежестта на астмата на пациентите от двете групи е определена по критериите, заложи в GINA2017. Установи се, че сред пациентите с фиксирана обструкция сигнификантно по-често (с до 22%) преобладават пациенти с тежка степен на БА (за 2014г $\chi^2=5.71$, $p= 0.0168$; за 2015г $\chi^2=3.78$, $p= 0.05$; за 2016г $\chi^2=3.75$, $p=0.05$). (Фиг. 37)



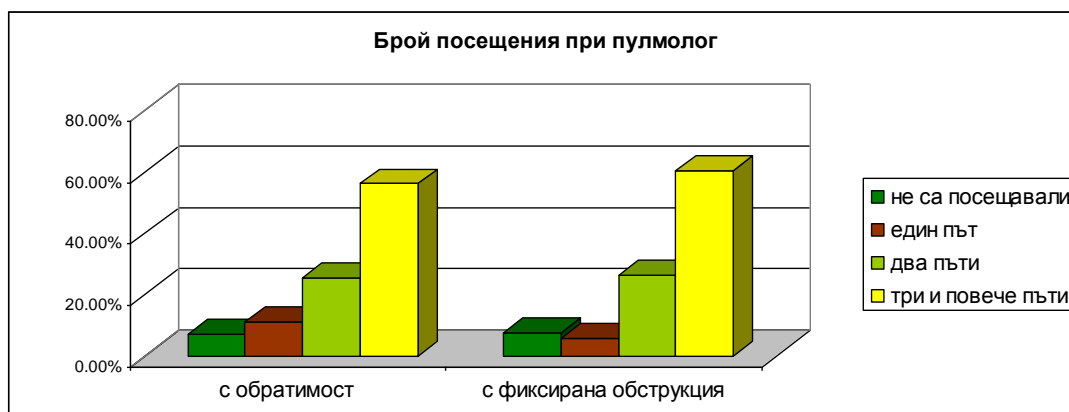
Фиг. 37 При пациентите с фиксирана обструкция по-често преобладават пациенти с тежка степен на БА, като разликата е сигнификантна и се запазва за периода на наблюдение.

Изчислена е давност на астмата в години за групата с обратимост- ME=7.5 (0-60) години, а за групата с фиксирана обструкция ME=10 (0-42) години. Разликата в двете групи между медианните стойности не е сигнификантна (KW= 0.2422, $p= 0.6225$). (Фиг. 38)



Фиг. 38 На графиката са посочени давността на астмата (в години) на двете групи, представени с медианните им стойности.

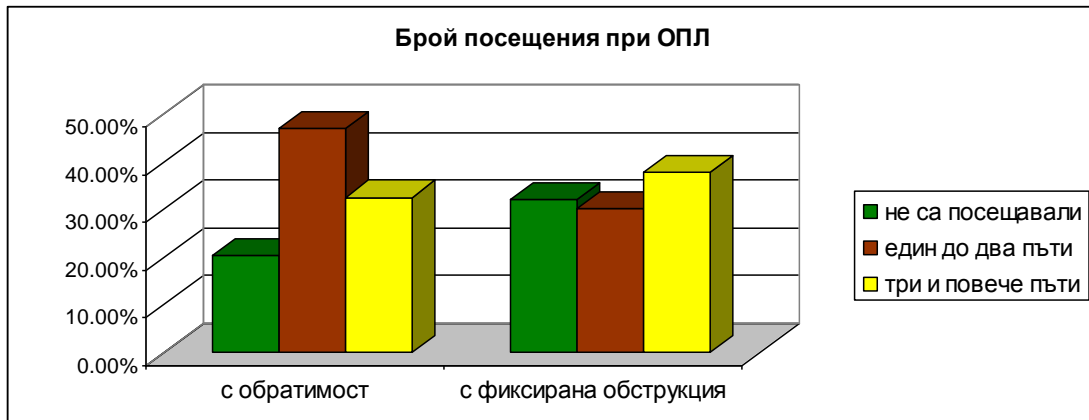
Пациентите, които посещават своя белодробен лекар за диспансерен преглед оптимален брой пъти (три пъти годишно) са 55 (56.12%) пациенти в групата с обратимост и 32 (60.38%) в групата с фиксирана обструкция и не се наблюдава сигнификантна разлика между двете групи по отношение броя диспансерни прегледи годишно ($\chi^2=0.11$, Df=1, p= 0.7395). (Фиг. 39)



Фиг. 39 Брой посещения при пулмолог средно за година. Преобладаващата част от пациентите са посещавали пулмолог три и повече пъти, като не се наблюдава сигнификантна разлика между групата с обратимост и групата с фиксирана обструкция след БДТ. БДТ-бронходилататорен тест.

По отношение посещаемостта при ОПЛ (общопрактикуващ лекар) поради белодробна симптоматика разпределението в двете групи е: 20 (20.41%) от пациентите с обратимост не посещават своя ОПЛ, 46 (46.94%) го посещават един до два пъти годишно, а 32 (32.65%) са с три и повече посещения. В групата с фиксирана обструкция посещаемостта е сходна: 17 (32.08%) не посещават ОПЛ, 16 (30.19%) са с едно до две посещения годишно и 20 (37.74%) са с три и повече посещения. Няма съществено значима

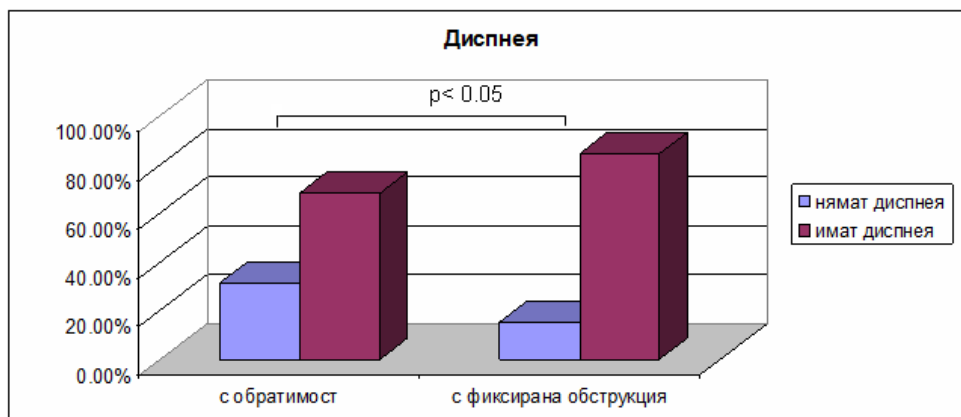
разлика в разпределението на пациентите в двете групи по този показател ($\chi^2=4.52$, Df=2, $p= 0.1044$). (Фиг. 40)



Фиг. 40 Посещаемост при ОПЛ поради белодробна симптоматика. Данните са представени като среден брой посещения годишно. ОПЛ- общопрактикуващ лекар.

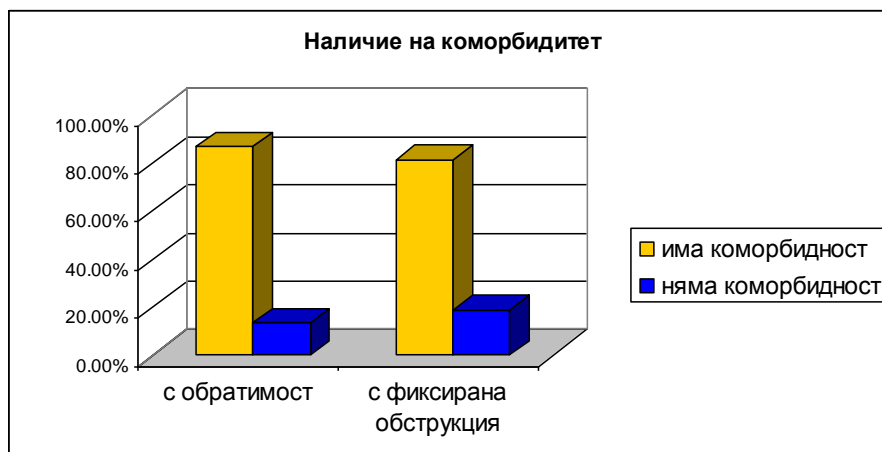
Допълнително е анализирана белодробната симптоматиката на пациентите, заради която търсят лекарска помощ.

По отношение на симптома задух, от пациентите с фиксирана обратимост 8 (15.09%) са докладвали, че нямат прояви на задух и 45 (84.91%) пациенти са съобщили, че имат задух. В групата с обратимост 31 (31.63%) нямат задух, а 67 (68.37%) пациенти имат задух. При пациентите с обратимост по-рядко се среща диспнеята като симптом, сравнено с пациентите от групата с фиксирана обструкция ($\chi^2=4.09$, Df=1, $p= 0.0432$). (Фиг. 41) Нито един от анкетираните пациенти от двете групи няма задух през нощта или в рамките на цялото денонощие.



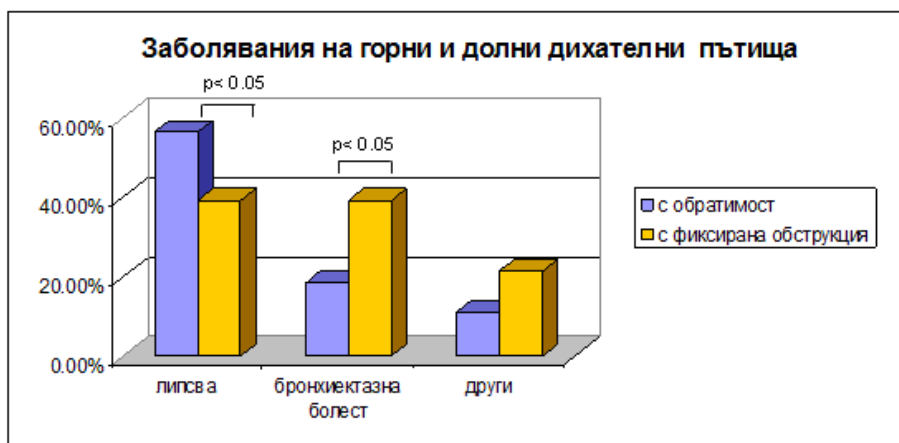
Фиг. 41 При пациентите с обратимост по-рядко се среща диспнеята като симптом, сравнено с пациентите от групата с фиксирана обструкция ($\chi^2=4.09$, Df=1, $p= 0.0432$).

Значителна част от пациентите са докладвали, че имат и допълнителни съпътстващи заболявания, освен БА. В групата на пациентите с обратимост, тези с наличен коморбидитет са 85 (86.73%) пациенти, а в групата с фиксирана обструкция са 43 (81.13%) ($\chi^2=0.46$, Df=1, p= 0.4983). (Фиг. 42) Наблюдават се 8 пациенти, които са с наличието на две придружаващи заболявания едновременно и 3 пациенти с по три придружаващи заболявания.



Фиг. 42 Наличие на коморбидност при пациентите с обратимост и с фиксирана обструкция. Повечето пациенти имат придружаващи заболявания- 86.73% в първата група и съответно 81.13% във втората група.

От пациентите с обратимост, 61 (56.48%) не съобщават за наличието на съпътстващи заболявания на горни и долни дихателни пътища, 20 (18.52%) са с бронхиектазии, 15 (13.89%) са със синусит и 12 (11.12%) са с други заболявания и състояния на горните и долните дихателни пътища. В групата с фиксирана обратимост, 22 (39.29%) не съобщават за наличието на съпътстващи заболявания на горни и долни дихателни пътища, 22 (39.29%) са с бронхиектазии и 12 (21.43%) с други заболявания и състояния на горните и долните дихателни пътища. (Фиг. 43) Установи се, че при пациентите с фиксирана обструкция значително по-често имат придружаващи заболявания на горни и долни дихателни пътища ($\chi^2=4.36$, Df=1, p= 0.0367). При пациентите с фиксирана обратимост по-често се срещат бронхиектазиите като съпътващо състояние ($\chi^2=7.29$, Df=1, p= 0.0069) сравнено с групата с обратимост.

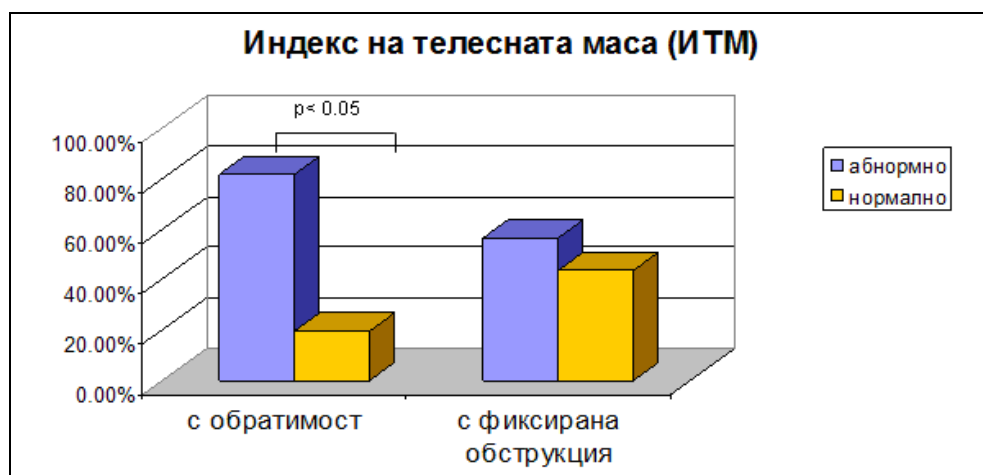


Фиг. 43 При пациентите с обратимост значително по-рядко се наблюдават придружаващи заболявания на горни и долни дихателни пътища ($\chi^2=4.36$, $Df=1$, $p=0.0367$). Бронхиектазиите като съпътващо състояние са сигнификантно по-чести сред пациентите с фиксирана обструкция. ($\chi^2=7.29$, $Df=1$, $p=0.0069$)

От групата с обратимост 37 (29.37%) пациенти и 17 (25.0%) от групата с фиксирана обструкция са съобщили, че нямат придружаващи сърдечно-съдови заболявания. Като най-често срещано заболяване са посочили артериалната хипертония. В групата с обратимост 47 (37.3%) са с артериална хипертония, а в групата с фиксирана обструкция 22 (32.35%) са с посоченото заболяване. По отношение на придружаващите ендокринологични заболявания, 24 (25.25%) пациенти от групата с обратимост и 7 (13.2%) от групата с фиксирана обструкция са съобщили, че имат такива придружаващи заболявания. Въпреки, че при пациентите с фиксирана обструкция значително по-рядко се срещат ендокринните заболявания (13.21%) сравнено с пациентите с обратимост (25.25%), сигнификантна разлика не се доказва ($\chi^2=3.31$, $Df=1$, $p=0.0826$).

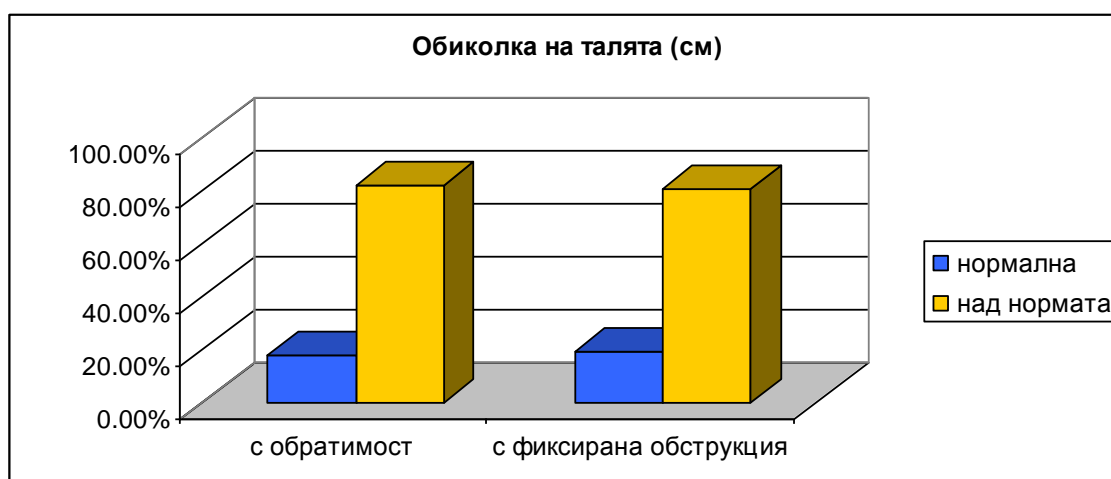
При пациентите с обратимост в 62.5% от случаите (75 пациенти) са налице придружаващи алергични заболявания. Сред пациенти с фиксирана обструкция честотата е по-ниска 48.48% (32 пациенти), но разликата не е сигнификантно значима ($\chi^2=3.42$, $Df=1$, $p=0.0643$). Най-често срещана е сенната хрема при 24 (20%) пациенти в групата с обратимост и при 8 (12.12%) пациенти в групата с фиксирана обструкция.

По отношение на телесното тегло се установи, че пациентите в групата с обратимост 3 (3.06%) пациенти са с тегло под нормата, 18 (19.37%) са с оптимално тегло, 35 (35.71%) са с наднормено тегло и 42 (42.86%) са със затлъстяване. В другата група ИТМ само 1 (1.89%) е с тегло под нормата, 23 (43.40%) са с оптимално тегло, 11 (20.75%) са с наднормено тегло и 18 (33.96%) са със затлъстяване. (Фиг. 44) Пациентите, които са с обратимост и нормално тегло са сигнификантно по-малко от пациентите, които са с обратимост и абнормно тегло (затлъстяване или недохранване) ($\chi^2=9.67$, $Df=1$, $p=0.0019$).



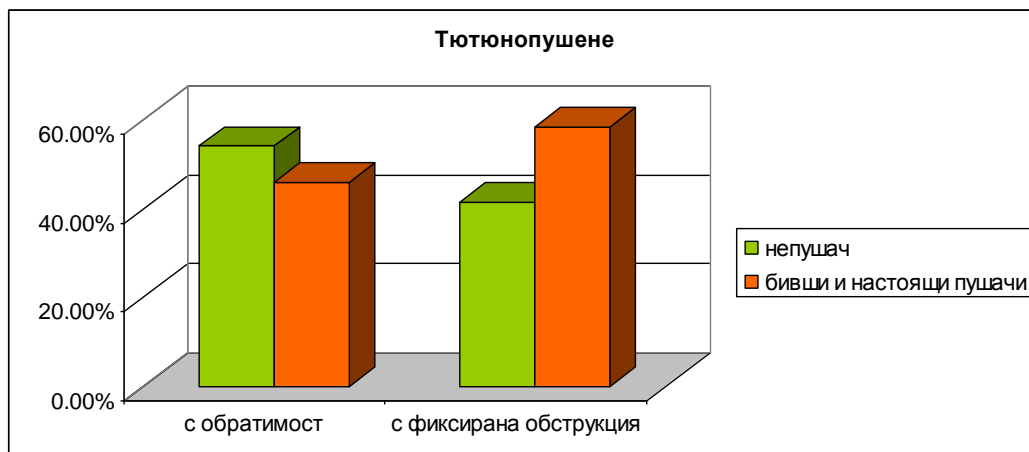
Фиг. 44 Оценка на телесното тегло посредством ИТМ. Установи се, че пациентите с обратимост и нормално тегло са сигнификантно по-малко от пациентите, които са с обратимост и абнормно тегло (затлъстяване или недохранване) ($\chi^2=9.67$, $Df=1$, $p=0.0019$).

По отношение на обиколката на талията, липсва съществена разлика в процентното разпределение в групите- с нормална обиколка на талията са 17 (17.89%) от пациентите с обратимост и 10 (19.23%) от пациентите с фиксирана обратимост. С обиколка на талията над нормата са 78 (82.11%) от пациентите с обратимост и 42 (80.77%) от пациентите с фиксирана обструкция. Сигнификантна разлика между групите не се отчита ($\chi^2=0.04$, $Df=1$, $p=0.8415$). (Фиг. 45)



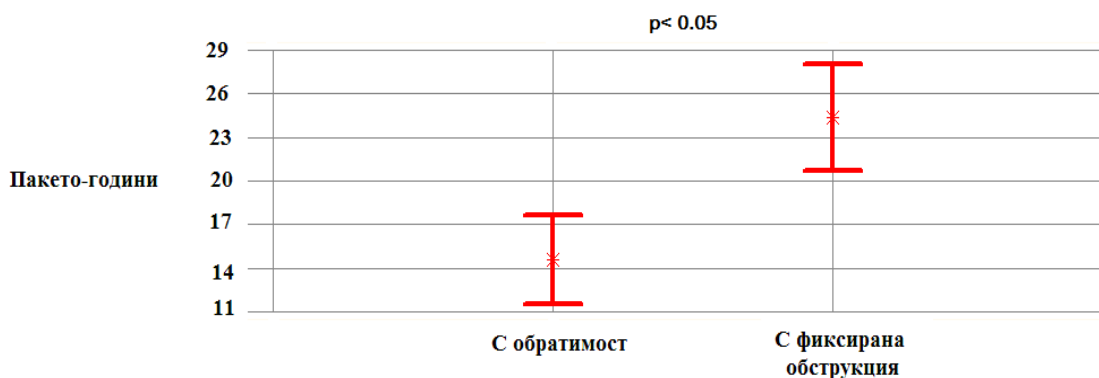
Фиг. 45 Затлъстяването при пациентите е оценено и чрез обиколката на талията (см). И в двете групи преобладават пациентите с обиколка на талията над нормата, като липсва сигнификантна разлика между двете групи ($\chi^2=0.04$, $Df=1$, $p=0.8415$). см-сантиметри.

Пациентите са анализирани по отношение на тютюнопушенето: непушачите са 53 (54.08%) от групата с обратимост и 22 (41.5%) от групата с фиксирана обструкция. Бившите и настоящи пушачи са 45 (45.92%) от групата с обратимост и 61 (58.5%) от другата група съответно. (Фиг. 46) Не се наблюдава сигнификантна разлика в процентното разпределение между групите по отношение фактора тютюнопушене ($\chi^2=1.7$, Df=1, p= 0.1922).



Фиг. 46 Оценка на пациентите според статуса им по отношение на тютюнопушенето. Липсва сигнификантна разлика в процентното разпределение между групите по отношение фактора тютюнопушене ($\chi^2=1.7$, Df=1, p= 0.1922).

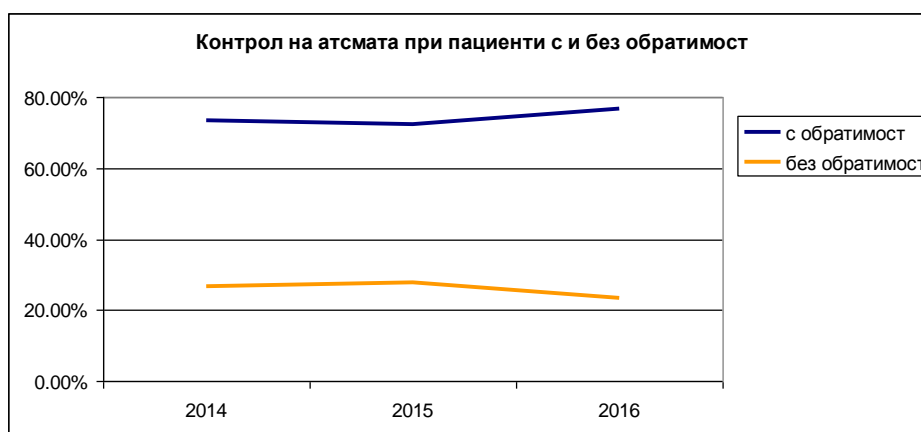
За пациентите с експозиция на цигарен дим (пушачи и бивши пушачи) се изчисли медианен брой години експозиция ME=10 (0.4-47) години за групата с обратимост и ME=25 (2-60) години за групата с фиксирана обструкция като разликата между двете групи е сигнификантно значима (KW=6.62599, p= 0.0100) (Фиг. 47)



Фиг. 47 Пациентите с експозиция на цигарен дим (пушачи и бивши пушачи) са с медианен брой години експозиция ME=10 (0.4-47) за групата с обратимост и ME=25 (2-60) години

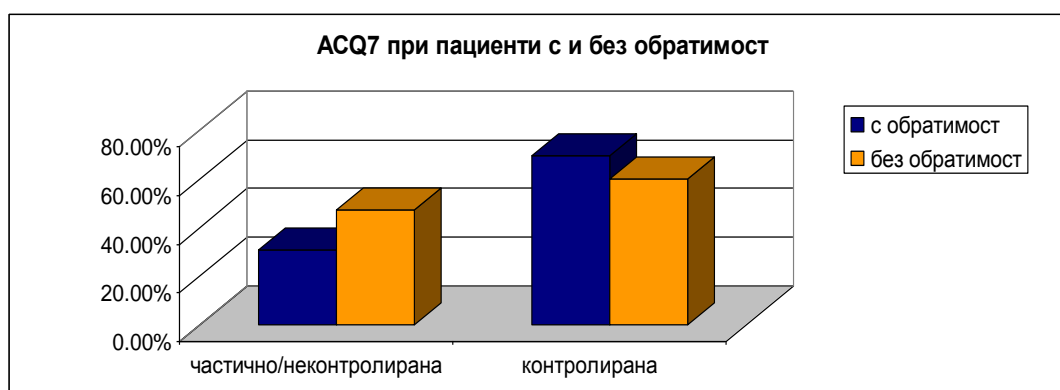
за групата с фиксирана обструкция. Разликата между двете групи е сигнификантно значима ($KW=6.62599$, $p=0.0100$).

Двете групи са сравнени по отношение контрола на астмата, оценен чрез АСТ. Пациентите с добър контрол на астмата и обратимост са с 44% до 53% повече, сравнено с пациентите с добър контрол и фиксирана обструкция, като разликата е сигнификантно значима за целия период на проследяване (за 2014г $\chi^2=4.42$, $p=0.0378$; за 2015г $\chi^2=4.89$, $p=0.0270$; за 2016г $\chi^2=4.38$, $p=0.0364$). (Фиг. 48)



Фиг. 48 За целия период на проследяване, пациентите с добър контрол на астмата и обратимост са сигнификантно повече, сравнено с пациентите с добър контрол и фиксирана обструкция (за 2014г $\chi^2=4.42$, $p=0.0378$; за 2015г $\chi^2=4.89$, $p=0.0270$; за 2016г $\chi^2=4.38$, $p=0.0364$).

В началото на периода на проследяване, контрола на астмата при пациентите от двете групи е оценен и с АСQ7. Установи се, че пациентите с добър контрол на астмата преобладават сигнификантно в групата с обратимост ($\chi^2=4.07$, $p=0.0436$). (Фиг. 49)



Фиг. 49 Пациентите с добър контрол на астмата са сигнификантно повече в групата с обратимост ($p=0.0436$).

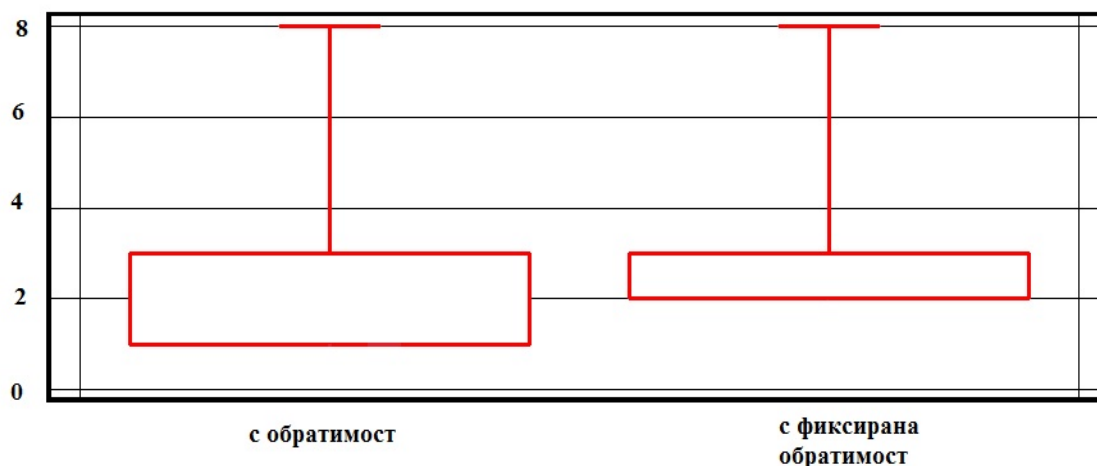
Сравнен е броя хоспитализации при пациентите с обратимост и фиксирана обструкция след БДГ. Установи се, че пациентите с фиксирана обструкция сигнификантно по-рядко постъпват за стационарно лечение ($KW= 31.5$; $p< 0.01$). За пациентите с обратимост е изчислена медианна стойност на броя хоспитализации за година $Me= 1$ (0-8 пъти), а за пациентите с фиксирана обструкция броя хоспитализации за година е по-нисък $Me= 0$ (0-7пъти). (Фиг. 50)



Фиг. 50 Пациентите с фиксирана обструкция сигнификантно по-рядко постъпват за болнично лечение ($KW= 31.5$; $p< 0.01$).

Анализирани са и броя на посещенията в СПО поради белодробна симптоматика. Пациентите с фиксирана обструкция посещават СПО 1.5 пъти по-често сравнено с пациентите с обратимост. Разликата между изчислените медианни стойности на броя посещение в СПО годишно ($Me=1$ (1-8 пъти) за пациентите с обратимост и $Me= 2.5$ (2-8) за пациентите с фиксирана обструкция) е сигнификантно значима ($KW= 4.10$; $p= 0.042$). (Фиг. 51)

Брой посещения в СПО на пациенти с обратимост и фиксирана обструкция



Фиг. 51 Пациентите с фиксирана обструкция посещават СПО сигнификантно по-често сравнено с пациентите с обратимост, като разликата достига до 1.5 пъти ($KW= 4.10$; $p= 0.042$).

Задача 6. Да се анализира терапията при пациентите с бронхиална астма в амбулаторни и болнични условия. Да се проследят промените в амбулаторната терапия за периода на наблюдение. Да се анализират разходите за лечение, генерирани от пациентите с бронхиална астма.

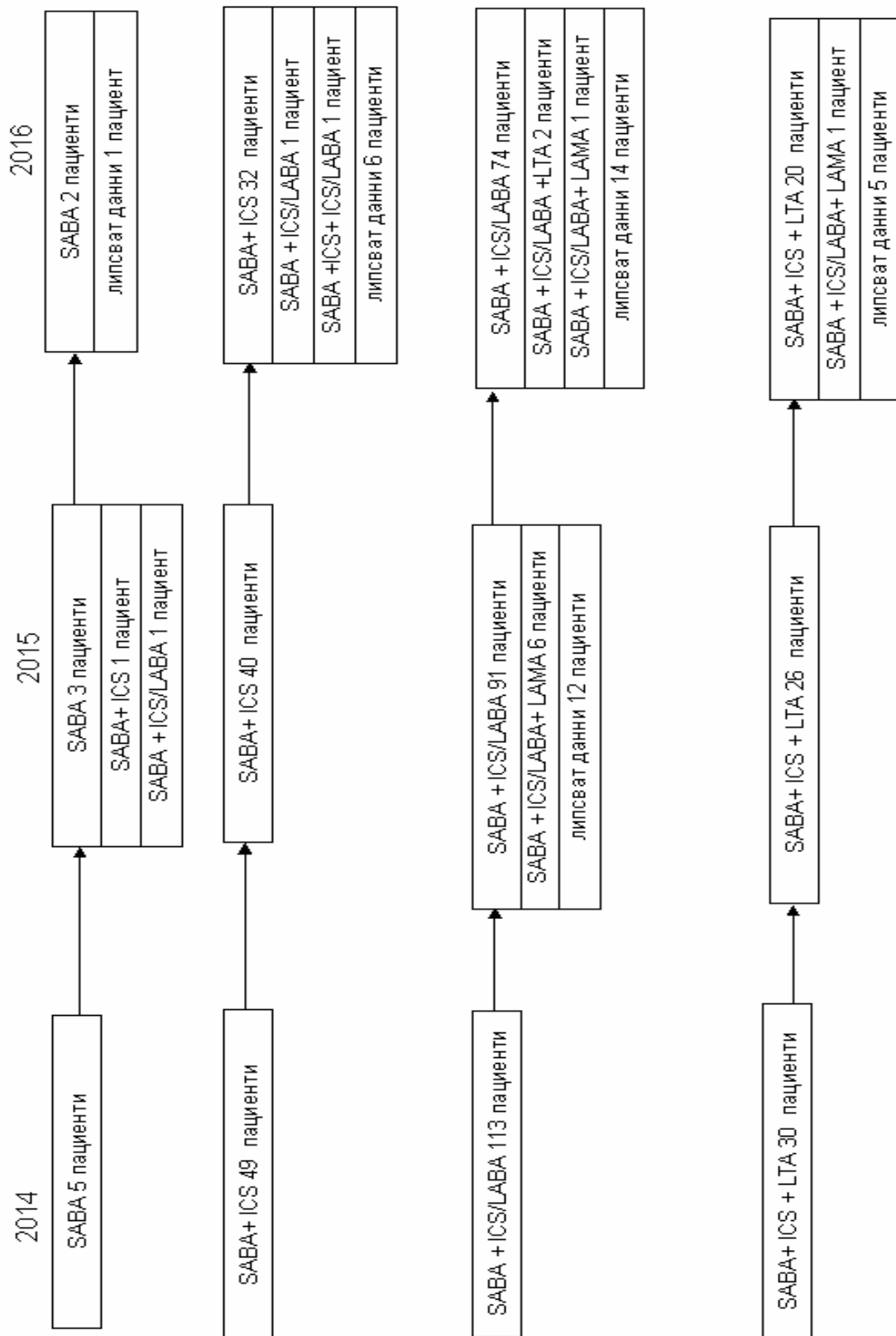
При пациентите се проследи употребата на инхалаторна терапия в амбулаторни условия за 3-годишен период. За 2014г най-често използваната комбинация от инхалаторни медикаменти е SABA+ICS/LABA (кратко действащ β_2 агонист + инхалаторен кортикостероид/дълго действащ β_2 агонист). Тази комбинация от инхалатори е използвана от 113 пациенти през 2014г, 128 пациента през 2015г и от 111 пациента през 2016г. Втората по честота на употреба е комбинацията SABA+ ICS/LABA+LTA (левкотриенов антагонист), използвана от 51 пациенти през 2014г, от 44 пациенти през 2015г и от 41 пациенти през 2016г. Третата по честота комбинация в амбулаторната терапия е SABA+ICS, която е използвана от 49 пациента през 2014г и 2015г и от 40 пациенти през 2016г. Пациентите с LAMA варират от 4.8% до 7.1% за проследения период.

Употребата на отделните групи инхалаторни медикаменти по години в амбулаторната практика е представено на Фиг. 52.



Фиг. 52 Процентно разделение на честотата на употреба на инхалаторни медикаменти за тригодишен период. Проследяваните пациенти остават на сравнително сходна терапия, с малки процентни вариации между групите. SABA- short acting β_2 agonist- кратко действащ β_2 агонист; ICS- inhaled corticosteroid- инхалаторен кортикостероид; LABA- long acting β_2 agonist- дълго действащ действащ β_2 агонист; LTA- leukotriene antagonist- левкотриенов антагонист; LAMA- long acting M-cholinolytic- дълго действащ M-холинолитик;

При анализ на амбулаторната инхалаторна терапия при пациентите се отчетоха и случаите на промяна на даден инхалаторен медикамент с друг, от различна терапевтична група. На Фиг. 53 са представени най-честите комбинации от инхалаторни медикаменти. В началото на проследяването най-често употребяваната комбинация е SABA+ICS/LABA, употребяваба от 113 пациенти. През втората година на проследяване (2015г) на същата комбинация остават 91 пациенти, а през третата година (2016г) пациентите са 74. Втората по-често предписвана комбинация медикаменти в амбулаторни условия е SABA+ICS/LABA с добавен LTA. През 2014г такава терапия са били 30 пациента, от които са продължили да използва тези инхалатори 26 пациенти през 2015г и 20 през 2016г.



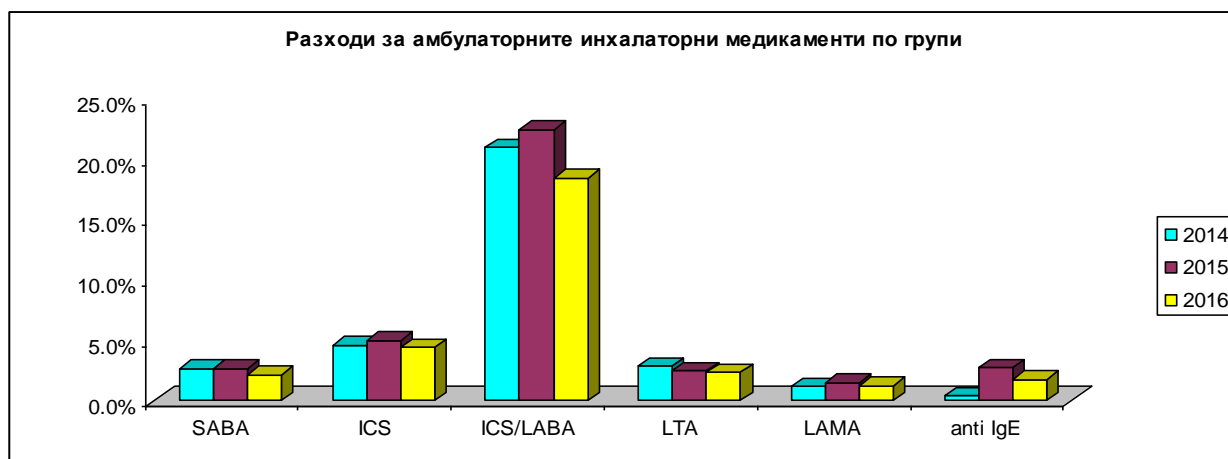
Фиг. 53 Най-често предписваните комбинации инхалаторни медикаменти сред пациентите с БА за периода 2014г-2016г. Най-често употребявана е комбинацията SABA+ICS/LABA, която се среща при 113 пациенти в началото на проследяването. От тях 74 пациенти завършват проследяването на същата терапевтична схема.

Изчислиха се разходите за амбулаторната инхалаторна терапия за периода на проследяване. Общо се изразходени 709,614.69лв, като най-високи са разходите през 2015г- 261,274.48лв. През 2014г и 2016г са 232,281.92лв. и 216,058.29лв. съответно. (Фиг. 54)

На Фиг. 55 в детайли са разгледани разходите за амбулаторните инхалаторни медикаменти по групи. Разходите за амбулаторните инхалаторни медикаменти по групи са изчислени като процент от общата сума за инхалаторно лечение на пациентите с астма за периода 2014-2016г. Най-голяма част от разходите е изразходвана за медикаменти от групата ICS/LABA, като през 2015г достигат най-висок процент от разходите- 22.5%. За сравнение през 2014г и 2016г процента разходи е по-нисък- 21% и 18.5% съответно. Като парична стойност (в левове) разходите за медикаменти от групата ICS/LABA са: 149,032.0лв за 2014г; 159,531.7лв за 2015г и 130,932.9лв за 2016г. Средната годишна цена на лечението на пациент с медикамент от тази група (изразено като медианна стойност) е: 880.08лв. (96.44- 1345.8лв) за 2014г, 806.28лв (134.38- 1351.8лв) за 2015г, 806.28лв (280.12-1050.32лв) за 2016г. Установи се, че разходите за тази група медикаменти през 2014г са сигнификантно повече от тези през 2015г (KW= 15503; p= 0.0037) и през 2016г (KW= 12546; p= 0.0030).



Фиг. 54 За тригодишния период на проследяване на пациентите с бронхиална астма са реализирани 709,614.69лв. разходи за амбулаторното им инхалаторно лечение, като най-висок дял от 37% достигат през 2015г.



Фиг. 55 Разходите за амбулаторните инхалаторни медикаменти по групи, изчислени като процент от общата сума за инхалаторно лечение на пациентите с астма за периода 2014-2016г. Най-голяма част от разходите е изразходвана за медикаменти от групата ICS/LABA, като през 2015г достига най-висок процент от разходите- 22.5%. SABA- кратко действащ $\beta 2$ агонист; ICS- инхалаторен кортикостероид; ICS/LABA- инхалаторен кортикостероид/ дълго действащ действащ $\beta 2$ агонист; LTA- левкотриенов антагонист; LAMA- дълго действащ M-холинолитик; анти IgE терапия.

При анализа на амбулаторната инхалаторна терапия се установи, че при част от пациентите е предприета, по преценка на наблюдаващия лекар, редукция на терапията и преминаване стъпка надолу в терапевтичната схема. Такъв подход е предприет при едва 5.4 % от пациентите в проследяваната група. В повечето случаи терапията е редуцирана за сметка на LAMA или LTA медикамент или преминаване от висока дневна доза ICS/LABA към по-ниска. В Табл. 4 обобщено са представени броя на пациентите, първоначалната и в последствие оптимизираната инхалаторна терапия.

Табл. 4 Обобщено са представени броя пациенти и промените стъпка надолу, на инхалаторната терапия, съгласно стъпаловидното лечение на БА.

Брой пациенти	Изходна терапия	Терапията след стъпка надолу
1	SABA+ICS/LABA	SABA+ICS
3	SABA+ICS/LABA+LAMA	SABA+ICS/LABA
1	SABA+ICS+LTA	ICS+LTA
6	SABA+ICS/LABA+LTA	SABA+ICS/LABA
7	SABA+ICS/LABA висока доза	SABA+ICS/LABA ниска доза

При пациентите с БА се анализира и употребата на антибиотични медикаменти в амбулаторни и болнични условия. Антибиотик/ антибиотична комбинация към терапията в болнични условия е добавена при 68 пациента през 2014г, при 71 пациента през 2015г и при 24 пациента през 2016г. При лечение в стационар най-често се използват антибиотични комбинации, вместо монотерапия с един антибиотик. Най-често се прилага комбинацията цефалоспорин III генерация с метронидазол. С тези медикаменти са лекувани 34 пациенти (50% от лекуваните с антибиотик през 2014г), 32 (45.07%) пациенти през 2015г и 10 (41.66%) пациенти през 2016г. Друга често прилагана комбинация е цефалоспорин III генерация + макролид. С тази комбинация са лекувани през 2014г 10 (14.7%) пациенти, през 2015г- 13 (18.3%) пациенти, през 2016г- 8 (33.3%) пациенти. Изразходваните средства за антибиотично лечение в стационар: за 2014г са 9,549.88лв; за 2015г са 18,913.46лв; за 2016г са 1,773.51лв. Графично, реализираните разходи за три годишния период са представени на Фиг. 56.



Фиг. 56 Най- високи разходи са лечение с антибиотик или антибиотична комбинация в болнични условия са реализирани през 2015г., възлизащи на 18,913.46лв.

В амбулаторни условия, след анализ на данните от амбулаторните листи, се установи, че през 2014г с антибиотик са лекувани 66 пациенти, през 2015г лекуваните са 75 пациенти, а за 2016г са 45 пациенти. Най-често прилаганите антибиотици са: амоксицилин/клавуланова киселина при 32 пациенти (48.5% от лекуваните с антибиотици през 2014г), 36 пациенти (48% от лекуваните през 2015г) и 18 пациенти (40% от лекуваните за 2016г). Втори по честота на употреба са антибиотиците от групата на респираторните флуорхинолони- 17 (25.75%) пациенти през 2014г и 33 (44%) пациенти през 2015г. За 2016г втори по честота на употреба са макролидите- с тях са лекувани 17 (37.77%) пациенти. Комбинации на антибиотици от различни групи не са прилагани в амбулаторни условия. Разходите, генерирани за антибиотици са: 1,989.35лв. за 2014г,

2,416.39лв. за 2015г и 20,167.66лв. през 2016г. Данните са представени графично на Фиг. 57.



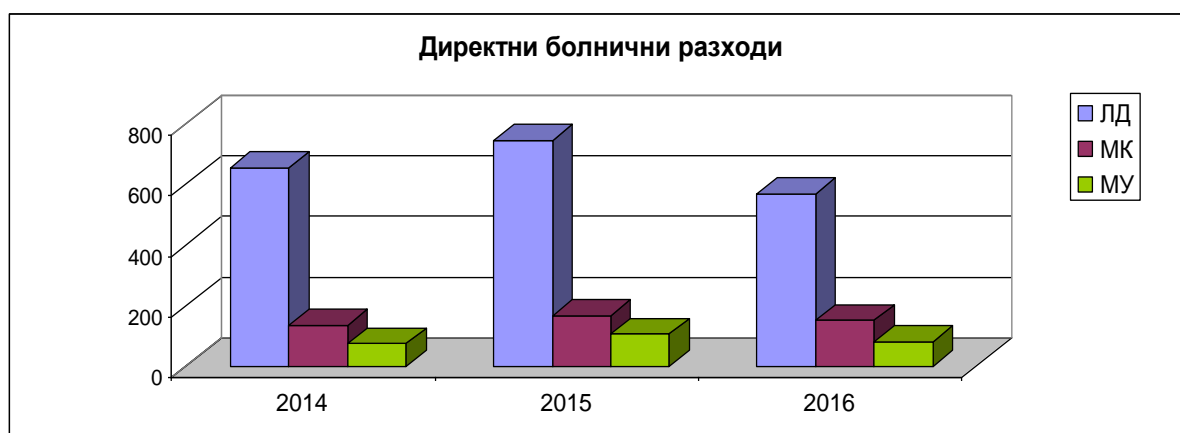
Фиг. 57 Разходи за антибиотично лечение в амбулаторни условия на пациентите, представени в лева. Най-високи разходи са отчетени през 2016г, възлизащи на 20,167.66лв.

Сравнителен анализ на разходите генерирани за антибиотично лечение в болнични и амбулаторни анализи е представен в Табл. 5. Установи се, че средната цена на пациент, използвана за антибиотично лечение в болнични условия е около 3 пъти повече сравнено с цената за амбулаторно антибиотично лечение. Тази разлика е сигнификантно значима и се запазва през целия период на проследяване.

Табл. 5 В таблицата се представени стойностите на амбулаторното и болничното лечение с антибиотици средно на пациент (стойностите са представени като медиани, валутна единица-лев). Данните са изчислени за периода 2014- 2016г.

	Амбулаторно лечение с антибиотик	Болнично лечение с антибиотик	
2014г	28.55 (3.16-148.4) лв	104.64 (26.16- 543.73) лв	MW= 38.94; p< 0.05
2015г	28.55 (0.96- 98.17) лв	84.32 (52.32- 701.39) лв	MW=5323; p< 0.05
2016г	24 (5.03- 190.54) лв	79.22 (9.82- 257.97) лв	MW=5323; p< 0.05

При пациентите с БА за периода 2014- 2016г се анализира цената за болнично лечение, която включва леглоден (ЛД), разходи за медицински услуги (МУ) и медицински консумативи (МК). Най-високи общи разходи за болнично лечение са изразходени през 2014г – 52,391.64лв. През 2015г и 2016г са около 2 пъти по-малко- 27,220.83лв и 27,070.64лв съответно. Най-висок дял от разходите се дължи на леглодните (ЛД), които варират от 565,80 лв до 742,83 лв. за една хоспитализация. Разходите за медицинските услуги и медицинските консумативи са най-високи през 2015г- 13,073.98лв за медицински консумативи и 8,278.25лв за медицински услуги. Графично данните са представени на Фиг. 58.



Фиг. 58 Разходите за болнично лечение, изразходени за тригодишен период. Разходите включват следните компоненти: ЛД- леглоден; МК- медицински консумативи; МУ- медицински услуги.

При пациентите с различен контрол на астмата се проследиха разходите, които генерират както за болнично лечение, така и за амбулаторна терапия. Детайлите са представени на Табл. ба, б, в, като посочената цена е средно на пациент за съответната година:

Табл. ба

Неконтролирана астма	2014г (лв.)	2015г (лв.)	2016г (лв.)
Цена амбулаторно инхалаторно лечение	682.44 лв. (120.63- 1366.2)	664.59 лв. (19.65- 1234.92)	787.2 лв. (61.92- 8884.28)
Цена амбулаторно антибиотично лечение	16.44 лв. (16.44- 16.44)	29.08 лв. (11.78- 52.55)	15.38 лв. (5.06- 28.55)
Цена амбулаторно лечение	0.00 лв.	5.58 лв.	5.58 лв.

със системни КС		(0.83- 12.35)	(0.83- 37.42)
Цена болничното антибиотично лечение	159.54 лв. (155.75- 543.73)	78.58 лв. (52.32- 226.82)	201.16 лв. (201.16- 201.16)
Цена болничното лечение със системни КС	17.60 лв. (13.50- 21.70)	21.70 лв. (21.70- 43.40)	43.40 лв. (43.40- 43.40)
Цена болничното лечение	851.02 лв. (628.88- 966.57)	681.14 лв. (373.13- 732.74)	1997.68 лв. (1997.68- 1997.68)

Табл. 6б

Частично контролирана астма	2014г (лв.)	2015г (лв.)	2016г (лв.)
Цена амбулаторно инхалаторно лечение	937.44 лв. (48.18- 11514.90)	847.68 лв. (48.24- 1543.92)	815.51 лв. (78.00- 4161.08)
Цена амбулаторно антибиотично лечение	28.55 лв. (5.06- 148.40)	23.85 лв. (11.78- 98.17)	17.87 лв. (5.06- 57.10)
Цена амбулаторно лечение с системни КС	4.19 лв. (0.83- 32.33)	4.42 лв. (0.83- 31.50)	5.58 лв. (2.96- 12.41)
Цена болничното антибиотично лечение	84.32 лв. (65.20- 349.12)	84.27 лв. (52.32- 8432.00)	74.42 лв. (52.32- 131.30)
Цена болничното лечение с системни КС	17.60 лв. (9.45- 21.70)	21.70 лв. (13.50- 81.00)	21.70 лв. (13.50- 21.70)
Цена болничното лечение	750.70 лв. (550.97- 1827.29)	706.65 лв. (314.58- 2758.62)	623.97 лв. (412.38- 1030.39)

Табл. 6в

Контролирана астма	2014	2015	2016
Цена амбулаторно инхалаторно лечение	937.44 лв. (57.36- 3055.96)	884.88 лв. (78.60- 10816.60)	884.28 лв. (447.84- 4414.80)
Цена амбулаторно антибиотично лечение	28.55 лв. (3.16- 115.78)	31.57 лв. (0.96- 68.32)	28.55 лв. (5.03- 190.54)
Цена амбулаторно	5.58 лв.	5.92 лв.	5.58 лв.

лечение с системни КС	(0.83- 47.60)	(0.83- 44.10)	(0.83- 18.55)
Цена болничното антибиотично лечение	100.95 лв. (0.00- 543.73)	126.74 лв. (52.30- 701.39)	74.42 лв. (9.82- 257.97)
Цена болничното лечение с системни КС	21.70 лв. (6.10- 121.50)	21.70 лв. (13.20- 94.50)	21.70 лв. (9.45- 217.00)
Цена болничното лечение	692.82 лв. (334.09- 3390.05)	694.79 лв. (338.79- 4197.69)	691.76 лв. (125.19- 1985.18)

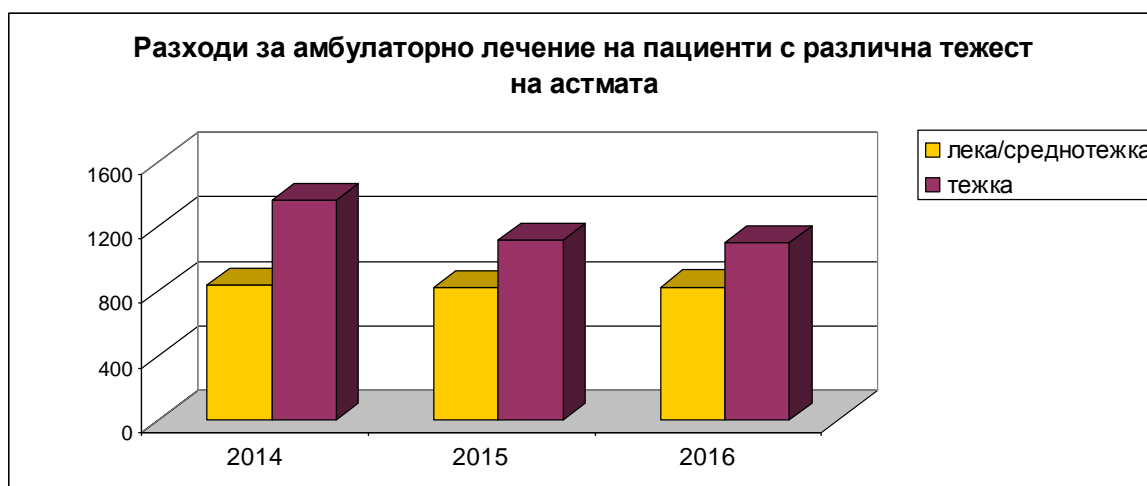
Цената на амбулаторното инхалаторно лечение при неконтролираната астма е сигнификантно по-ниска, сравнено с тази при пациентите с частично и добре контролирана астма (KW= 10.61; p= 0.004 за 2014; KW= 16.77; p< 0.001 за 2014; KW= 12.29; p= 0.002 за 2016). (Табл. ба, б, в)

При сравняване на средната цената на антибиотичното лечение за пациент в болнични условия при пациенти с неконтролирана астма и при пациенти с частично и добре контролирана астма не се установиха сигнификантни разлики за периода на проследяване (W=49.5, p=0.0844 за 2014г; W=169.0, p=0.1934 за 2015г; KW=1.49, p=0.2208 за 2016г). Подобни резултати се наблюдават и по отношение на лечението със системни КС в болнични условия (W=67.5, p=0.6904 за 2014г; W=103.0, p=0.4463 за 2015г; KW=1.73, p=0.1875 за 2016г). (Табл. ба, б, в)

Анализирани са и разходите за лечение, генерирани от пациентите с обратимост и фиксирана обструкция след БДГ. За тригодишния период на проследяване, средно разходите за хоспитализация на пациент с обратимост варират от 654.47лв. (SD± 306.20) до 689.19лв. (334.09- 2,501.48). За пациентите с фиксирана обструкция разходите за хоспитализация на един пациент варират от 513.94лв. (SD± 247.07) до 751.21лв. (334.13- 1,300.75). За периода на проследяване не се установиха сигнификантни разлики в разходите за болнично лечение между двете групи (KW=2.18, p= 0.1395 за 2014г; K= 0.08, p= 0.7707 за 2015г; F=2.09, p= 0.1584 за 2016г). За амбулаторното лечение на пациентите с обратимост са изчислени разходи между 902.01лв. (28.55- 1,0494.5) и 984.18лв. (79.52- 1,0860.7), а за пациентите с фиксирана обструкция варират между 854.52 (147.48-1,803.03) и 937.44 (32.19- 1,669.53) за периода на наблюдение. Сигнификантна разлика в разходите между двете групи е отчетена само през 2015г.- KW=4.18; p= 0.0410, но през 2014г. и

2016г. не се наблюдава подобна зависимост $KW= 2.6$; $p= 0.1068$ и $KW=1.38$; $p= 0.2405$ съответно.

Анализирах се и разходите генерирани за лечение на пациентите с тежка астма. Установи се, че за целия период на проследяване цената на амбулаторното лечение на тези пациенти е сигнификантно по-високо, сравнено с това, на пациентите с лека и умерено тежка астма ($KW=72.29$, $p<0.01$ за 2014г; $KW=72.31$, $p<0.01$ за 2015г; $KW=54.62$, $p<0.01$ за 2016г). Стойността на лечението на пациентите с тежка астма варира от 1099.92 лв (28.55-10495.3) до 1361.44лв. (519.76-3067.74) месечно на пациент. За сравнение при пациентите с лека и умерено тежка астма месечните разходи за лечение са по-ниски и варират от 816.52 (792.6-1552.72) до 839.11 (5.03- 11514.9) лв. месечно на пациент. (Фиг. 59)



Фиг. 59 Директни разходи за лечение в амбулаторни условия на пациенти с различна тежест на астмата. За целия период на проследяване разходите за амбулаторно лечение на пациентите с тежка астма са сигнификантно по-високи от тези на пациентите с лека и умерено тежка астма. ($KW=72.29$, $p<0.01$ за 2014г; $KW=72.31$, $p<0.01$ за 2015г; $KW=54.62$, $p<0.01$ за 2016г).

Основно разликите в разходите за лечение в амбулаторни условия на пациенти с различна тежест на астмата се дължат на изразходените средства за инхалаторно лечение. За целия период на проследяване се изчисли, че инхалаторното лечение на пациентите с тежка астма е сигнификантно по-високо сравнено с инхалаторното лечение на пациентите с лека и умерено тежка астма ($KW=70.96$, $p<0.01$ за 2014г; $KW=73.75$, $p<0.01$ за 2015г; $KW=60.34$, $p<0.01$ за 2016г). Подобна тенденция не се наблюдава при анализа на разходите за антибиотици и системни КС в амбулаторни условия. По отношение на общоболничните директни разходи не се установи сигнификантна връзка между

пациентите с тежка астма и тези с лека и умерно тежка астма ($KW=0.01$, $p=0.9116$ за 2014г; $KW=2.65$, $p=0.1032$ за 2015г; $KW=0.0263$, $p=0.8711$ за 2016г).

Сред проследените пациенти с БА се установи, че 64 (19.16%) пациенти в трудоспособна възраст са с решения на ТЕЛЖ с различна по степен намалена трудоспособност. При пациентите в работоспособна възраст за периода на проследяване са отчетени 1586 дни в отпуск поради болест. Съгласно средния доход на член от семейството (посочен в анкетната карта) и средната минимална работна заплата за съответната година са изчислени средните доходи на ден на съответния пациент. Изчисли се, че общо работодателите са изгубили пряко 41,771.59лв. поради отсъствие на работника и в следствие намалената производителност. Загубите за пациентите (поради изплащане на първите три работни дни от временната неработоспособност 70 на сто от среднодневното брутно възнаграждение за месеца, а останалите дни се изплащат от НОИ – 80%) [28] възлизат на 8,354.32 лв.

Задача 7. Да се изследва инхалаторната техника на пациентите чрез обективен метод.

При 54 пациенти се изследва инхалаторната техника чрез обективен метод-устройството Vitaograph AIM. Като контролиращ медикамент с MDI устройство (Metered Dose Inhaler) са 22 пациента и 95.45% от тях считат, че употребяват правилно инхалатора си. С DPI устройство (Dry Powder Inhaler) са 32 пациенти и 96.88% са посочили, че са с правилна инхалаторна техника. Установи, се че при 41 пациенти (80% от изследваните) не се наблюдава правилна инхалаторна техника, като 16 (29.27%) от тях използват MDI и 38 (70.73%) са с DPI инхалатор.

При пациентите с MDI най-често допусканите грешки са лоша координация между вдишване и впръскване на инхалатора (допусната при 45.45%) и недостатъчна продължителност на инхалацията (наблюдавана при 54.54%). Част от пациентите са допуснали повече от една грешка при инхалирането- 31.81% са с по две грешки и 13.63% са допуснали по три грешки. В групата с DPI най-често допусканата грешка е недостатъчен инспираторен поток по време на инхалацията (при 59%). Пациентите с повече от една грешка са малко на брой- с две допуснати грешки са 6.25%, а с три грешки са само 3.12% от тестваните в групата с DPI.

Пациентите с неправилна инхалаторна техника са малко по-възрастни (средно 56.22 ± 13.05 год.) сравнено с пациентите с добра инхалаторна техника (средна възраст 54.38 ± 12.41 год.), без разликата да е сигнификантно значима ($F=0.2$, $p=0.6571$). Установи се, че сред пациентите с неправилна инхалаторна техника сигнификантно преобладават

пациентите, който живеят в селски региони ($\chi^2=3.7$, $p= 0.0500$); са пенсионери (поради възраст или трудоустроени) ($\chi^2=3.65$, $p= 0.0501$); с по-ниска образователна степен ($\chi^2=4.41$, $p= 0.0358$) и по-рядко посещават своя пулмолог (Me=2 (0-8), KW= 8.70, $p= 0.003$; за сравнение средният брой посещения при пулмолог на пациентите с добра инхалаторна техника е Me=3 (3-5) пъти).

Пациентите с неправилна инхалаторна техника са със сигнификантно по-нисък брой точки от АСТ (средно 12.58 ± 3.34 точки) сравнено с пациентите с добра инхалаторна техника (средно $18.07 \pm 2,92$ точки) ($F= 28.1$, $p< 0.001$).

При пациентите с неправилна инхалаторна техника се проведе съответно допълнително обучение. Сравниха се разходите, генерирани за болнично лечение на тези пациенти преди и след обучението. Изчисли се средна цена от 633.8лв (± 170.84) за болнично лечение на пациент с лоша инхалаторна техника. При проследяване на пациентите след обучението, се установи, че цената на болничното лечение е по-ниска и възлиза на 431.56лв. (± 243.92). Разликата между изчислените цени за последващи хоспитализации и стационарно лечение възлиза на 202.24 лв и е сигнификантно значима ($t=1.9727$; $p< 0.05$). Първоначалната инвестиция за оборудване с това устройство (и свързващата силиконова тръба) е 1036.72лв, консумативите към него за един пациент са 5,11лв, като за пациентите с MDI устройства допълнително се начисляват 0.9 лв за плацебо канистър, себестойността на времето, което отделя лекаря за изследването възлизат на 0.3лв, а ако пациентът е преминал и обучение- допълнителни разходи на стойност 0.6лв. В детайли, разходите са описани в Табл. 7.

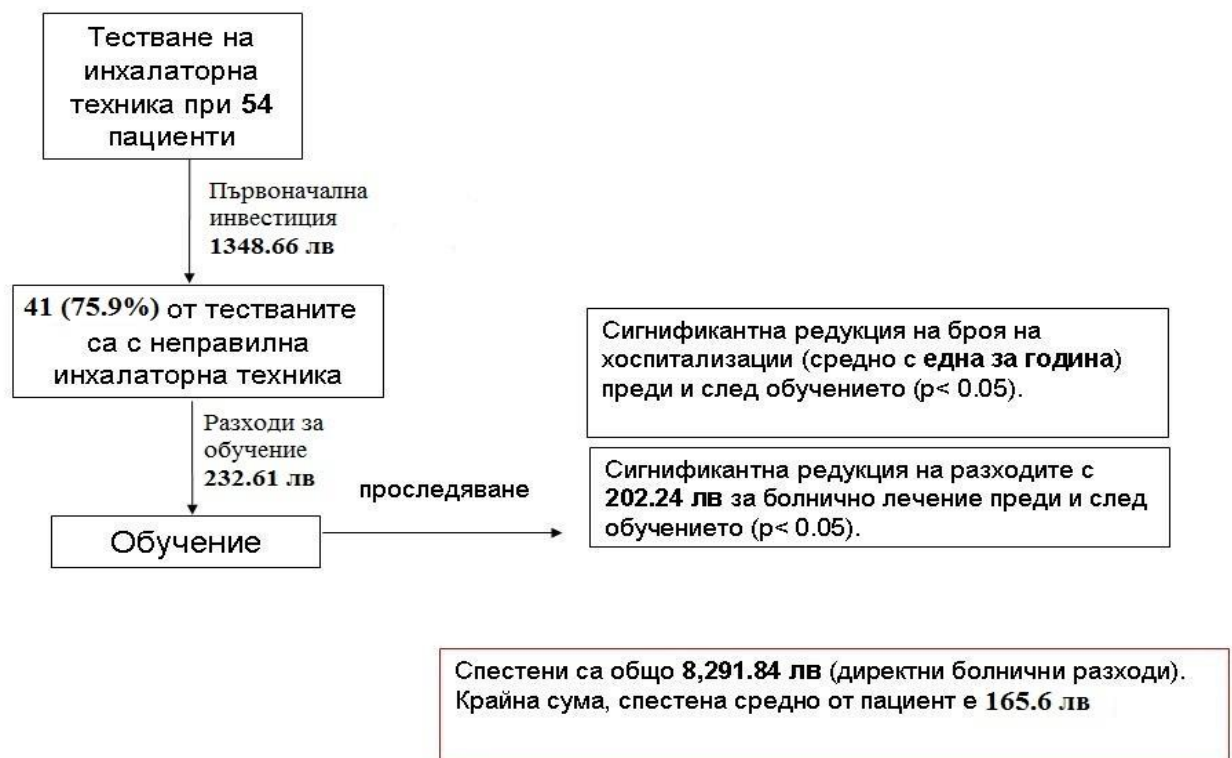
Табл. 7 В таблицата са посочени цените за една бройка/флакон на консумативите, както и цената на устройството за тестване на инхалаторната техника. Цените са съгласно проформа фактурата към проект D1/2015 към Медицински университет-Плевен.

	Брой	Цена (лв) на бр./ флакон
Устройство 4500 AIM Aerosol Inhalation Monitor	1	992.39
Силиконова тръба (Silicone Tubing)	1	44.33
Еднократен DPI или MDI симулатор	1	5.11
Плацебо канистър HFA*	1	46.61
Себестойност на времето за тестване и обучение	10 мин.	0.60

**Един канистър е достатъчен за изследването на 50 до 60 пациента, цената на една инхалация е около 0.9 лв. Посочените цени са без ДДС.*

При пациентите с неправилна инхалаторна техника и последващо обучение (41 пациенти), се наблюдава редукция на броя на хоспитализациите след обучението. Средно броят хоспитализации на пациент преди обучението е 1.68 (варира от 1 до 5 хоспитализации), а след обучението средно броя на хоспитализациите е 0.69 (0-4 хоспитализации). Разликата е сигнификантно значима ($t=5.1465$; $p < 0.05$). Тези пациенти в резултат на проведеното обучение са спестили 8,291.84 лв (като директни разходи) в резултат редукция на броя хоспитализации след обучението. Средствата изразходени за тяхното тестване и обучение общо възлизат на 1,501.94лв. След като се приспадат разходите, крайната сума която са спестили тези пациенти е 6,789.9лв (средно на пациент се отчита редукция на директните болнични разходи с 165.6лв).

Схематично дизайна на обучението и постигнатите резултати са представени на Фиг. 60.



Фиг. 60 Схематично са представени дизайна и постигнатите резултати сред пациентите с тествана инхалаторна техника.

Обсъждане на резултатите

Задача 1. Да се анкетират със специално подготвен въпросник определен брой амбулаторни и хоспитализирани пациенти с БА.

В настоящето проучване са анкетирани 334 амбулаторни и хоспитализирани пациенти с БА, което съставлява 0.13% от населението на Плевенска област. По данни на НСИ към 2014г населението на Плевенска област наброява 255 749 души. [34]

Задача 2. Оценка на пациентите по социално-демографски показатели:

2.1 Пол, възраст, местоживееене, образователна степен, трудова заетост

В проследяваната кохорта преобладава женският пол- 73.1%. В общата популация след 40-годишна възраст пациентите с БА са предимно от женски пол [12, 124] За проследените пациенти е изчислена средна възраст за цялата група е 58 години (медианна стойност), която варира от 18 до 87 години. Разпределението по възраст е изтеглено надясно към по-възрастните пациенти. Повечето пациенти (72.8%) предимно населяват градове, което отразява тенденцията за цялата страна за изместване на населението от селата към градовете. В България по данни за СЗО, през 2010г 72.3% от населението живее в градски условия. [253] Сред проследените пациенти преобладават тези, които са със средно образование- 215 (64.4%), което е малко над средното за областта (през 2014г със средно образование са били 57.6%). [34].

По отношение на трудовата заетост- работещите са 117 (35%). Коефициентът на заетост сред проследените пациенти е 52,46%. Коефициента на заетост за областта във възрастовия интервал (15-64г) за 2014 е 58%. [34] Възможно е коефициентът на заетост в проследяваната кохорта да е по-нисък от средния за областта, защото част от пациентите в определения възрастов интервал (15-64г) са пенсионери по болест, безработни или учащи.

2.2 Антропометричен анализ и диетичен режим

За антропометричния анализ са използвани два метода: измерване (в сантиметри) на талията и оценка на индекса на телесната маса (ИТМ) по стандартна формула. Трябва да се има предвид, че ИТМ не отразява процентното съдържание на мастна тъкан в организма. При мъжкия пол ИТМ по-скоро корелира с мускулната маса. [238]

Други изследователски екипи установяват, че риска за развитие на астма корелира освен с ИТМ (за двата пола), но и с абдоминалното затлъстяване, изразено чрез обиколката на талията (валидно само за женския пол). [70] От мъжете 42 (46.6%) са с

талия < 94 см, а 45 (53.4%) са с равна или над посочената стойност талия, което покрива критериите за абдоминално затлъстяване. Жените с талия < 80 см са 53 (21.7%), а 231 (78.3%) са с абдоминално затлъстяване и обиколка на талията \geq 80 см. По литературни данни затлъстяването се приема за независим рисков фактор за повишена заболяемост от БА. [238] Особено рискови са пациенти от женски пол, абдоминална форма на затлъстяване и ИТМ \geq 30. [124] В изследваната кохорта от пациенти с БА, не се установи значима положителна корелация между ИТМ и контрола на БА, оценен чрез АСТ ($p=0.4385$). Установи се, че пациентите с БА и с ИТМ \geq 30 сигнификантно по-често се хоспитализират поради белодробна симптоматика ($p=0.0069$). Вероятно от една страна затлъстяването само по себе си затруднява механиката на дишането, но от друга страна мастната тъкан произвежда лептин, който е част от патогенезата на БА и притежава проинфламаторни функции. Описани са и последователност от гени, които често се експресират сред пациенти с БА и затлъстяване. [16]

В анкетната карта около 40% пациентите са посочили, че обичайно консумират червени меса, а при 39.5% консервираните и мариновани зеленчуци са част от ежедневно им меню. Пациентите, консумиращи често консервирани зеленчуци са с различна степен на затлъстяване (ИТМ >30, $p=0.0043$), което може да оказва индиректно влияние върху контрола на БА и честотата на хоспитализации поради белодробна симптоматика.

2.3 Наличие на рискови фактори за развитие на астма– наследствени и придобити

В настоящето проучване се установи, че пациентите с БА сигнификантно по-често имат преки кръвни близки (родители, сибили и/или деца) с БА (при 81% от анкетирани пациенти) сравнено с непреки роднини (при 19% от анкетирани) ($p<0.001$). Получения резултат е с потвърдителен характер, макар други автори да посочват по-нисък процент на честота на БА сред преки роднини (20-25%). [12]

Сред най-често посочените професионални вредни фактори сред пациентите с БА за Плевенска област са текстилният прах в шивашките цехове при 42 пациента (12.6%); втори фактор по честота е работа в запрашена среда (без да е уточнен произхода на праха) при 33 пациенти (9,9%). Високата честота на експозиция на текстилен прах се дължи на широко застъпената в Плевенска област текстилната и шивашката промишленост (основно е производството на трикотаж и връхни (горни шивашки) облекла). [11] Текстилният прах и в други проучвания е посочен сред рисковите фактори за развитие или обостряне на вече съществуваща БА, наред с латекса, химически препарати и селскостопански прах. [102] Общото време на експозиция на професионална нокси за пациентите от цялата кохорта

варира от 0.5 до 44 год (при медианна стойност от 12 години). По отношение на най-често срещания вреден професионален фактор (текстилният прах) експозицията е малко по-висока от средната за групата с изчислена медианна стойност от 17.67 (3- 44) год.

3. Анализ на резултатите от функционалното изследване на дишането (спирометрия):

3.1 Анализ на изходните дихателни показатели

При проследените пациенти е изчислена изходна медианна стойност на ФЕО1% 82% (с вариращи стойности от 22% до 127%).

3.2 Проследяване на дихателните показатели за целия период на проучването

В края на три годишния период на проследяване за цялата група е установена ФЕО1% със стойност 82%, като медианна стойност варира от 25% до 136%. Посочената стойност на ФЕО1% е сходна с изходната. При сравняване на началните и крайните стойности на ФЕО1% на групата не се установи сигнификантен спад по отношение на ФЕО1% ($p= 0.3113$). По този показател групата се запазва стабилна за периода на проследяване. В повечето проучвания, свързани с продължително проследяване на ФЕО1% при пациенти с астма в повечето случаи се работи с абсолютни стойности на ФЕО1%, а не с процент от предвидените стойности. Средно при здрави индивиди ФЕО1 се понижава с 15-20мл/год, като при пациентите с астма ФЕО1 може да се понижава с още по-бърз темп [120] и да достигне средно до 40.9 мл/год. [89] В настоящето проучване се установи, че пациентите с фиксирана обструкция имат сигнификантно значими по-ниски средни стойности на ФЕО1% за целия период на проследяване, сравнено с пациентите с БА и обратимост след БДТ. По литературни данни при около 16-23% от пациентите с астма се наблюдава бърз спад на ФЕО1, [112] което някои автори обясняват с наличието на фиксирана обструкция при пациенти с астма, където спадът на ФЕО1 е близък до този на пациенти с ХОББ. [91] За сравнение сред пациентите с по-напреднала форма на ХОББ (стадий III по тогавашната класификация) се наблюдава годишен спад на ФЕО1% между 56 и 59 мл/год., като Tantucci и сътр. отбелязват, че минималния период за проследяване на ФЕО1 при пациенти с ХОББ е удачно да бъде 3 години за повечето рандомизирани проучвания. [248]

При проследяване на пациенти с БА, тези които са непушачи се представят със значително по-висок ФЕО1% в началото и в края на проследяването (ФЕО1% Me=87%-85%) сравнено с ФЕО1% на бившите и настоящи пушачи (Me=78%). Hancox и сътр.

проследяват кохорта новородени за дълъг период от време- 38 години. Те оценяват ефекта на тютюнопушенето върху дихателната функция при пациенти с БА. Авторите подчертават връзката между тютюнопушенето и ниското съотношение ФЕО1/ФВК преди и след БДТ, като това важи за пациенти с определен астма фенотип- късно настъпила и ремитентна астма. [130]

3.3 Определяне на броя случаи с наличие на фиксирана обструкция след БДТ

При 151 (45.2%) от всички пациенти е проведен БДТ. От проведения анализ на съотношението ФЕО1/ФВК след бронходилатация се установи, че при 53 (35%) случая се наблюдава фиксирана обструкция (ФЕО1/ФВК<0.7). Сходен е дизайна на проучването Yii и сътр. с проследяване на 245 сингапурски пациенти с астма, макар и да са докладвали по-ниска честота на фиксираната обструкция от 18%. [266]

Задача 4. Оценка на пациентите по клинични показатели: тежест и давност на астмата, коморбидитет, посещаемост в СПО поради белодробна симптоматика, брой хоспитализации, анализ и оценка на контрола на астмата чрез ACQ и АСТ.

В анкетната карта най-многобройни са пациентите, които са посочили, че са с давност на астмата над 10г (51.19%). Резултатът е очакван, тъй като в проследяваната кохорта средната медианна възраст е 58г, а повечето случаи на астма (около 2/3) се диагностицират до 18 годишна възраст. [12]

Проследените пациенти са стадирани по тежест на астмата съгласно критериите посочени в GINA 2017г. и са разпределени в три групи- лека, средно тежка и тежка форма на астмата. Пациентите остават сравнително стабилни по отношение тежестта на астмата по време на проследяването, като процентът на пациентите с умерено тежка астма преобладава за целия период на проследяване и варира от 58.69% (през 2016г) до 71.85% (за 2015г). Само делът на пациентите, за които липсват данни за тежестта на астмата се увеличава през 2016г, поради естествено отпадане на част от пациентите от проследяването.

При анализ на наличието на коморбидни състояния се установи, че водещи по-честота са сърдечно-съдовите заболявания в 59.58% от случаите, като най-разпространена от тях е артериалната хипертония. По литературни данни ССЗ са най-често срещани коморбидни състояния сред пациентите с БА. [204] Втори по-честота са придружаващите алергични заболявания, наблюдавани при 50.90% от пациентите, като 24.85% от тях страдат от сенна хрема. Високата честота на придружаващи ССЗ и риносинусит е особено

характерна за пациенти с тежка форма на БА. [87] В литературата се описва значително по-висока честота на риносинузита (до 75-80% от случаите), [87] сравнено с наблюдаваната в настоящето проучване.

За тригодишния период в по-голямата си част, проследяваните пациенти не се са посещавали СПО поради белодробна симптоматика. Процентът пациенти, при които не се открива регистрирано посещение в СПО за съответната година варира от 91.6% до 98.8%. Пациентите, които са имали посещение в СПО поради екзацербация поне веднъж годишно са между 1.1% и 8.4%. Описани са в литературата, пациенти които са рискови за посещение в СПО поради пристъп на БА. Това обикновено са пациенти с придружаващ ринит, по-тежка форма на астмата и по-ниско ниво на образование. [66] И друг авторски колектив- на Bousquet и сътр., подчертава влиянието на нелекувания алергичен ринит върху честотата на астма екзацербациите и по-честите посещения в СПО [65] В проследяваната кохорта пациенти с БА вече бе посочено, че сennата хрема се среща порядко сравнено с описаното в литературата, с което може да се обясни при част от случаите по-ниската посещаемост в СПО.

Основните причини за хоспитализация според приемната диагноза и оформената клинична пътека за периода на проследяване са екзацербация на астмата, като честотата варира от 3.59% до 7.78% и инфламирани бронхиектазии с честота от 7.18% до 19.16%. Подобен анализ на диагнозите при постъпване на пациентите с БА са направили Merrill и сътр. в САЩ през 2005. За посочената година са регистрирани и анализирани около 1.9 млн хоспитализации свързани с астмата, като в около 15% от случаите екзацербация на БА е водеща диагноза, а в останалите 85% е поставена на второ място. [183] Честотата на хоспитализации поради пристъп на БА, отчетените от този екипа на Merrill са по-високи сравнено с получените в настоящата разработка. Вероятно получените разлики в резултатите се дължат на обема на извадката от пациенти.

При включване в проследяването всички пациентите са попълнили ACQ7 и АСТ. В последствие контролът на астмата е периодично проследяван и оценяван чрез АСТ. Средната стойност на изходния точков резултат от АСТ през 2014г за цялата група е 20 точки (медианна стойност). По време на проследяването се установи, че пациентите с БА са нестабилни по отношение контрола на астмата си, често преминават между отделните групи- неконтролирана, частично контролирана и добре контролирана. Установява се, че само 37 (3.29% от всички проследявани) пациенти остават стабилни, с добър контрол на астмата за целия период на проследяване, като за сравнение в началото 141 (42.22%) пациенти определят астмата си като добре контролирана.

Контрола на астмата в началото на проследяването е оценен и с друг въпросник-ACQ, като според резултатите от него пациентите: 29.94% са с лошо контролирана астма (при точков резултат >1.5 т), 21.55% са с частично контролирана астма (гранични резултати при точки между 0.75-1.5т), 48.5% са с добре контролирана астма (точков резултат <0.75 т). При сравняване на групите пациенти определени с двата въпросника се установява, 30.33% от пациентите и с двата въпросника (ACT и ACQ7) са определи своята астма като лошо контролирана, 4.2% като частично и 7.21% като добре контролирана (Табл. 2). Двата въпросника показват добра корелационна връзка при оценка контрола на астмата ($p=0.05$). Ком и сътр. приемат стойности за ACQ резултат ≥ 1.50 и ACT резултат ≤ 19 за идентифициране на пациенти с неконтролирана астма, като отделяват, че двата въпросника добре покриват критериите на GINA за неконтролирана астма, с висока специфичност и чувствителност са, както и добри положително и съответно негативни предиктивни стойности. [159] Две години по-късно Jia и сътр. в своя мета-анализ поставят под въпрос възможността на двата теста да оценяват точно неконтролираната астма. Те идентифицират следните фактори, които силно повлияват диагностичната точност на въпросниците: възраст на пациентите, спирометрични показатели, тежест на астмата от страна на пациента, а от друга страна стоят фактори като дизайн на проучването, възможността за допускане на грешка и др. [146]

При пациентите от настоящето проучване се изследва влиянието на някои фактори върху контрола на астмата. Установи се, че сигнификантно влияние върху контрола на БА (оценен чрез ACT) имат факторите тежест на астмата, тютюнопушене и броя хоспитализации. При пациенти с по-тежка степен на астмата, по-чести хоспитализации и тютюнопушенето (бивши и настоящи) по-трудно се постига контрол върху астмата. В литературата, освен посочените фактори влияещи върху контрола на астмата, са посочени и ефекта от подлежащи психопатологични особености, непридържане към предписаната терапия, нисък социално-икономически статус, експозиция на тригери и иританти, тежко придружаващо заболяване на горните дихателни пътища, ГЕРБ, вирусна или *S. pneumoniae* инфекция. [112] Тютюнопушенето като рисков фактор за лош контрол на БА се посочва и от Al-Zahrani и сътр., като рискът се запазва, независимо дали пациентът е активен или пасивен пушач. [52]

Пациентите, които са осъществили регламентирания брой годишни диспансерни прегледи при пулмолог (3 прегледа годишно) за 2014г и за 2015г са 26% от пациентите, а за 2016г са по-малко- около 19% от пациентите. Средно пациентите посещават своя пулмолог 2 пъти годишно, независимо от тежестта на БА. Вероятно в дома си пациентите стриктно се придържат към препоръчаната терапия от пулмолог, тъй като въпреки малкия

брой пациенти, които се възползват от полагаемите им се прегледи при пулмолог, в проследяваната група се наблюдава значителен брой пациенти с добър контрол на астмата.

Пациентите са анализирани по отношение на тежестта на БА и местоживеенето им. Пациентите с добре контролирана БА и тези със субоптимален контрол (включват се частично и лошо контролирана) са сравнение по местоживеене. По-висок процент от пациентите с добре контролирана астма (49.41%) живеят в селски райони, сравнено с тези, които живеят в градски условия (37.33%). Установената разлика е сигнификантно значима ($p=0.05$). И други авторски колективи описват повишена заболяемост от БА и астма-свързани симптоми сред градското население, което отдават на повишената експозиция на акари, изгорели газове от автомобилите и западния начин на живот и хранене. [147] Възможно е изброените фактори, допълнително да оказват влияние върху контрола на астмата и да са причина за по-високата честота на субоптимален контрол на БА.

Задача 5. Да се потърсят отличителни клинични характеристики при пациентите с наличие на фиксирана обструкция след БДТ

При сравняване на пациентите от двете групи- с обратимост и с фиксирана обструкция е изчислена медианна възраст 52 (19- 81) години за пациентите с обратимост и 59 (31- 86) години за пациентите с фиксирана обструкция. Сред пациентите с фиксирана обструкция преобладават тези в по-напреднала възраст, като наблюдаваната разлика е сигнификантна ($p=0.0147$).

Освен по възраст, пациентите с фиксирана обструкция се отличават и със следните характеристики: сред тях сигнификантно преобладават пациенти с тежка степен на БА за целия период на проследяване (за 2014 $p=0.0168$; за 2015 $p=0.05$; за 2016 $p=0.05$); значително по-често са посочили в анкетните карти, че имат придружаващи заболявания на горни и долни дихателни пътища ($p=0.0367$); по-често докладват за бронхиектази като съпътващо състояние ($p=0.0069$); имат сигнификантно повече години експозиция на тютюнев дим ($p=0.0100$); в началото на проследяването сред пациентите от тази група сигнификантно по-рядко се откриват пациенти с добър контрол на астмата в тази група, като оценката е на базата на ACQ7 ($p=0.0436$). Тази тенденция се запазва за целия период на наблюдение (за 2014 $p=0.0378$; за 2015 $p=0.0270$; за 2016 $p=0.0364$), като последващата периодична оценка на контрола на БА е на базата на АСТ. Пациентите с фиксирана обструкция сигнификантно по-често посещават СПО с белодробна оплаквания ($p=0.042$), но по-рядко се хоспитализират в Белодробни или Вътрешни отделения ($p<0.01$)

За пациентите с обратимост се откриха следните характеристики: при тях сигнификантно по-рядко се среща диспнеята като симптом ($p= 0.0432$) и сигнификантно малка част от тези пациенти са с нормално тегло ($p= 0.0019$).

Честотата на пациенти с АСО варира в широки граници, като основно зависи от вида на извадката и броя пациенти. За общата популация случаите на АСО са от 0.9% до 11.1%, в извадки от пациенти с астма са от 11.1% до 61.0%, а сред пациентите с ХОББ варират в най-широк диапазон от 4.2% до 66.0%. [252] В литературата пациентите с АСО са с висока честотата на настоящите пушачите сред тях, която е близка до тази на пациентите с ХОББ. [106] Те са по-чести екзацербатори, с по-чести посещения в СПО поради белодробна симптоматика, [106, 117, 131] и с по-чести хоспитализации. [131]

В настоящето проучване се установиха противоположни данни- пациентите с фиксирана обструкция значително по-рядко се хоспитализират в поради белодробно заболяване или обостряне на вече съществуващо. Възможно обяснение за наблюдаваната тенденция би било, че острите оплакванията на пациентите добре се овладяват на ниво СПО, но в дългосрочен план при тях не може да се постигне добър контрол върху астмата.

Задача 6. Анализ на терапията при пациентите с БА в амбулаторни и болнични условия. Проследяване на промените в амбулаторната терапия за периода на наблюдение. Да се анализират разходите за лечение, генерирани от пациентите с БА.

Анализирана е инхалаторната терапия при проследените пациенти с БА. Установи се, че най-често използваната комбинация от инхалаторни медикаменти е SABA+ICS/LABA, с или без добавен LTA. Следваща по честота на употреба е монотерапия с ICS и SABA при нужда. Посочените комбинации от медикаменти остават водещи по честота за целия тригодишен период на проследяване. От пациентите, които в началото са били на терапия със SABA+ICS/LABA, по време на проследяването 39 пациенти са преминали на други комбинации от медикаменти. При употребяващите SABA+ICS/LABA+LTA, пациентите с промяна в терапията са били по-малко- 10 пациенти.

Годишно, общите разходи за инхалаторна терапия при пациентите с БА възлизат между 216,058.29 лв. (през 2016г) и 261,274.48 лв (през 2015г). Най-високи средства са изразходени за инхалаторните медикаменти, които се употребяват най-често. Най-голям дял заемат ICS/LABA, като разходите за медикаменти от тази група варират от 18.5% до 22.5% от общите разходи за инхалаторна терапия. Средната годишна цена на лечение на пациент с медикамент от тази група (изразено като медианна стойност) е между 880.08лв. (96.44- 1345.8лв) за 2014г и 806.28лв (134.38- 1351.8лв) за 2015. През 2014г разходите за

ICS/LABA са сигнификантно по-повече сравнено с тези през 2015г ($p= 0.0037$) и през 2016г ($p= 0.0030$). Получените данни кореспондират с по-високия брой пациенти на ICS/LABA в началото на проследяването. Вероятен ефект оказва и препоръката отразена в GINA 2015 за приложението на tiotropium като допълнителен медикамент при стъпка 4 и 5 от лечението на БА, [118] вместо преминаване към висока доза ICS/LABA (което би се отразило на месечното потребление на ICS/LABA и оттам върху крайната цена). В проследената група, процентът на пациентите с добавен LAMA към терапията варира от 4.8% до 7.1% .

От анализа на амбулаторната терапия, се установи че при малък процент от проследените пациенти (5.4%) е предприета стъпка надолу с цел редуциране на инхалаторната терапия. Този подход е удачен да се прилага при пациенти с постигнат добър контрол върху астмата, максимално близки до нормалното спирометрични показатели, възможност да се извършват обичайните ежедневни дейности и липса на симптоматика. [57] Rogers и сътр. в своето рандомизирано клинично проучване са установили, че при пациенти с БА на терапия с ICS/LABA, намаляването на дневната дозата на ICS не оказва съществено влияние, но при премахване на LABA изцяло се наблюдава по-бърз спад на дихателните показатели и повишена честота на хоспитализациите. [226].

От проведения анализ на антибиотичната терапия се установява, че при лечение в стационар на пациент с БА и насложена инфекция най-често се използват комбинация от два антибиотика. Монотерапия с един антибиотик е характерна за лечение в амбулаторни условия. Най-често прилаганата антибиотична комбинация в стационарни условия е цефалоспорин III генерация с метронидазол или макролид. В амбулаторни условия най-често се прилага амоксицилин/клавуланова киселина, респираторни флуорхинолони или макролиди. Установи се, че средната цена на пациент, използвана за антибиотично лечение в болнични условия е около 3 пъти по-висока сравнено с цената за амбулаторно антибиотично лечение. Тази разлика е сигнификантно значима ($p<0.05$) и се запазва през целия период на проследяване. Други автори са установили 12 до 20 пъти по-високи разходи за антибиотици в стационар, сравнено с амбулаторното лечение на болни със същите диагнози. [5] От икономическа гледна точка лечението и овладяването на инфекциите на белия дроб при пациенти с БА в амбулаторни условия е по-изгодно с оглед по-ниските разходи. В дългосрочен план това би се отразило благоприятно и върху честотата на хоспитализации при пациентите с БА.

При пациентите с БА се анализира цената за болнично лечение, която включва разходи за леглоден (ЛД), за медицински услуги (МУ) и медицински консумативи (МК).

Разходите за ЛД включват битови разходи (ток, вода, отопление), храна, постелно бельо по време на престоя, заплатите на медицинския персонал. МУ включват разходите за лабораторни и функционални изследвания, а към МК спадат разходите за лекарства. Най-високи годишните общи болнични разходи са отчетени 2014г – 52,391.64лв, като най-голям дял от болничните разходи се дължи на леглодните (ЛД), които варират от 565,80лв до 742,83лв. за една хоспитализация.

В настоящата разработка е проведен и анализ на директните разходи сред пациенти с различен контрол на астмата. Установи, се че цената на амбулаторното инхалаторно лечение при неконтролираната БА е сигнификантно по-ниска, сравнено с тази при пациентите с частично и добре контролирана астма, като тази тенденция се наблюдава през целия период на проследяване. ($p= 0.004$ за 2014; $p< 0.001$ за 2015; $p= 0.002$ за 2016). Табл. ба, б, в. Така установените резултати навеждат на мисълта, че пациентите с неконтролирана астма би следвало да се преоценят внимателно (клинично и функционално) и да се интензифицира инхалаторната им терапия. Това би изисквало преминаване на една стъпка нагоре (съгласно подхода за стъпаловидно лечение на астмата), включване на допълнителни медикаменти, което ще рефлектира върху средните месечни разходи за инхалаторно лечение.

Анализираха се и разходите генерирани за лечение на пациентите с тежка астма. Установи се, че за целия период на проследяване цената на амбулаторното лечение на тези пациенти е сигнификантно по-висока (около 200 до 500лв. месечно), сравнено с това, на пациентите с лека и умерено тежка астма ($p<0.01$ за 2014г, 2015г и 2016г). Основно разликите в крайната цена на лечението в амбулаторни условия на пациенти с различна тежест на астмата се дължат на разходите за инхалаторно лечение.

От проведения анализ на индиректните разходи се установи, че пациентите в работоспособна възраст за периода на проследяване са отчетени 1586 дни в отпуск поради болест. Това възлиза на 41,771.59лв. преки загуби за работодателите (поради отсъствие на работника и намалената производителност) и 8,354.32 лв. загуби за пациентите (поради изплащане само на част от пълното месечно възнаграждение). Някои автори подчертават тежестта на индиректните разходи, като в Канада ги оценяват на 50% до 62.5% от общите разходи годишно, [228] докато в други държави като Гърция заемат по-малък дял около 30%. [246]

Задача 7. Да се изследва инхалаторната техника на пациентите чрез обективен метод.

Една от силните страни на настоящето проучване е изследването на инхалаторната техника чрез обективен метод- устройството Vitaograph AIM, при 54 пациенти. Установи, се че при 80% от изследваните не се наблюдава правилна инхалаторна техника. И други автори са установили изключително висок процент на пациенти с неправилна инхалаторна техника, достигащ до 88%, като правилна инхалаторна техника са отчетели в около 12% от случаите. [144] За България резултатите от изследвания на инхалаторната техника са оскъдни, като обучения са провеждани в отделни центрове. В проучването AIRCEE 2001 (Asthma Insight and Reality in Central and Eastern Europe), под формата на телефонна анкета се установява, че в България само на около половината пациенти с астма (65%) е демонстрирано как да си използват инхалаторите си. [1]

В настоящето проучване са обобщени и изведени основните грешки, които се допускат от пациентите по време на инхалиране. При почти половината от изследваните пациентите с устройства тип MDI се наблюдава лоша координация между вдишване и впръскване на инхалатора и недостатъчна продължителност на инхалацията. Около 1/3 от пациентите допускат по две грешки при инхалиране с MDI.

Най-често регистрираната грешка при пациенти с устройство тип DPI е недостатъчен инспираторен поток по време на инхалацията, като тя се допуска от половината от изследваните.

Обобщени са и характеристиките на пациентите с неправилна инхалаторна техника. Това са предимно пациенти в малко по-напредналата възраст, обикновено пенсионирани поради навършена пенсионна възраст или трудоустрояване, с по-ниска образователна степен, местоживещи в селски региони, с по-редки посещения при пулмолог и с по-лош контрол на БА, оценен с АСТ. Към посочените фактори, свързани с неправилната инхалаторна техника, някои автори добавят и оскъдните инструкции и обяснения за употреба на инхалаторните устройства, дадени от медицинските лица. [182] Обучението на пациентите, включващо правилна инхалаторна техника и изготвянето на индивидуален план за действие по време на екзацербация е от особена важност и се отразява благоприятно на контрола на астмата (оценен чрез АСТ), както и на броя екзацербации. [213] Освен върху контрола на БА и редукция на екзацербациите, обучението на пациентите води и до намаляване на разходите за лечение на пациентите. От данните в настоящата разработка, се изчисли, че след обучение на правилна инхалаторна техника при пациентите с БА директните болнични разходи са намалели със средно 165.6лв на пациент/годишно. Отчита се и намаляване броя на хоспитализациите на пациент годишно.

Налични са проучвания в литературата, сочещи, че неправилното инхалиране поражда допълнителни разходи, свързани освен с хоспитализации и болнично лечение, така и с извънредни посещения в Центровете за Спешна медицинска помощ и предписване на допълнителна орална терапия. [170]

Изводи

1. В Плевенския регион един от най-често срещаните професионални вредни фактори, способстващ развитието на астмата е текстилният прах (среща се при 12.6% от анкетираните). Годишите с експозиция на този вреден фактор са малко повече (ME= 17.67) години сравнено със средното за групата (ME= 12 години). Пациентите с БА сигнификантно по-често имат преки кръвни близки (родители, сибили и/или деца) с БА отколкото непреки роднини.

2. Проследяваната група е със средно ФЕО1% 82% (медианна стойност). Показателят се запазва сравнително стабилен през тригодишния период на проследяване.

3. При хоспитализация, пациентите с БА в повечето случаи са насочени с водеща диагноза инфламирани бронхиектазии. За отделните години между 19% и 26% от пациентите са осъществили регламентирания брой годишни диспансерни прегледи при пулмолог (3 прегледа годишно).

4. За цялата кохорта пациенти, контрола на астмата е оценен и проследен за три годишен период чрез АСТ и АСQ. За периода 3.29% от всички проследени пациенти остават стабилни, с добър контрол на астмата. Сигнификантно значим ефект върху контрола на астмата оказват тежестта на астмата, тютюнопушенето и броя хоспитализации като фактори. Сигнификантно по-висок процент от пациентите с добре контролирана астма живеят в селски райони, сравнено с тези, които живеят в градски условия. ИТМ не оказва влияние върху контрола на астмата, оценен чрез АСТ. Пациентите с БА и наднормено телесно тегло са със сигнификантно по-чести хоспитализации сравнено с пациентите с БА и ниско или нормално телесно тегло. Съпоставимостта между двата въпросника- АСТ и АСQ7, е с добра корелационна зависимост при оценка контрола на астмата.

5. Наличие на фиксирана обструкция след БДТ се установи при 53 пациенти. При пациентите с фиксирана обструкция сигнификантно повече преобладава диспнеята като

белодробно оплакване, наличието на бронхиектазии като съпътващо състояние, сигнификантно повече са годините експозиция на тютюнев дим (ME=25 год, сравнено с ME=10 год за групата с обратимост). Пациентите, които са с обратимост и оптимално тегло са сигнификантно по-малко от пациентите, които са с обратимост и неоптимално тегло (затлъстяване или недोхранване).

6. Най-често прилаганата комбинация за амбулаторно инхалаторно лечение е SABA+ICS/LABA. Най-голяма част от разходите е изразходвана за медикаменти от групата ICS/LABA. Средната цена на месечното лечение на пациент с медикаменти от тази група (изразено като медианна стойност) е между 880.08 и 806.28лв. Установи се, че разходите за тази група медикаменти през 2014г са сигнификантно по-повече от тези през 2015г ($p=0.0037$) и през 2016г ($p=0.0030$). Средната цена на пациент, използвана за антибиотично лечение в болнични условия е около 3 пъти повече сравнено с цената за амбулаторно антибиотично лечение. Тази разлика е сигнификантно значима за целия период на проследяване. Цената на амбулаторното инхалаторно лечение при неконтролираната астма е сигнификантно по-ниска, сравнено с тази при пациентите с частично и добре контролирана БА за периода на проследяване.

7. При 54 пациенти се изследва инхалаторната техника чрез обективен метод-устройството Vitaograph AIM. Установи, се че при 41 пациенти (80% от изследваните) не се наблюдава правилна инхалаторна техника. Средно пациент би спестил 165.6лв. годишно, ако има правилна инхалаторна техника. След обучение на правилна инхалаторна техника се отчита сигнификантна редукция на броя хоспитализации за година.

Приноси

С потвърдителен характер:

1. Потвърдени са данните за фамилната обремененост по отношение на астмата, която е особено изразена сред преки роднини.
2. Посочена е връзката между тютюнопушенето, неблагоприятния ефект върху белодробна функция и влошения контрол на астмата.

3. Описана е добра корелационна връзка между двата теста за оценка на астмата- АСТ и АСQ7.
4. Доказано е, че приложението на антибиотици в амбулаторни условия води до по-малко разходи сравнено с болнични условия.

Оригиналните приноси:

1. Установена е честотата на пациентите с фиксирана обструкция след БДТ в кохорта от област Плевен.
2. За първи път в България е оценен и проследен контрола на астмата (чрез АСТ и АСQ) за три годишен период в кохорта пациенти с БА.
3. Определена е честотата на пациентите с неправилна инхалаторна техника в проследената кохорта и са изведени техни отличителни характеристики.
4. Изготвен е фармако-икономически анализ цена-полза по отношение броя хоспитализации и разходите за болнично лечение при пациенти, преминали обучение за правилна инхалаторна техника.
5. Изчислени са актуални директни и индиректни разходи за лечение в амбулаторни и болнични условия на пациенти с бронхиална астма в Плевен.

Списък на научни трудове, свързани с дисертационния труд

Публикации в национални периодични издания:

1. **Иванова Зл**, Велева Н, Глогоvsка П, Павлов П, Попова Ц, Иванов Я Цена на болничното лечение на пациенти с бронхиална астма. МЕДИНФО, 2014; 12: 28-31.
2. **Ivanova Zl**, Kyuchukov N, Krachunov I, Yanev N, Glogovska P, Pavlov P, Popova Ts, Todorov V, Ivanov Y, Improving the inhalation technique in patients with obstructive pulmonary diseases. JBCR 2016; 9 (2): 107-113.
3. **Ivanova Zl**, Ivanov Y Pharmacoeconomics of bronchial asthma. Folia medica, 2018 (under review)

Участия в чуждестранни конгреси и симпозиуми

1. **Ivanova ZI**, Krachunov I, Kyuchukov N, Yanev N, Glogovska P, Pavlov P, Popova Ts, Ivanov Y Outpatients with asthma and irreversible airflow limitation - Some clinical characteristics ERS International Congress, 26-30 September 2015, Amsterdam, Netherlands.
2. **Ivanova ZI**, Krachunov I, Kyuchukov N, Yanev N, Glogovska P, Pavlov P, Popova Ts, Ivanov Y Inhalation technique in patients with obstructive pulmonary diseases- Most common mistakes and factors, favouring the correct technique ERS International Congress 3-7 September 2016, London, United Kingdom.
3. **Ivanova ZI**, Krachunov I, Kyuchukov N, Yanev N, Glogovska P, Pavlov P, Popova Ts, Ivanov I, Ivanov Y Can correct inhalation technique programs reduce costs due to hospitalization of patients with obstructive pulmonary diseases? ERS International Congress 3-9 September 2017, Milan, Italy.

Участия в национални конгреси и симпозиуми

1. **Ivanova ZI**, Krachunov I, Kyuchukov N, Yanev N, Glogovska P, Pavlov P, Popova Ts, Ivanov Y Common mistakes during inhalation in patients with obstructive pulmonary diseases- preliminary data XIIIth International Medical Scientific Conference for students and young doctors 7-10 October 2015, Pleven, Bulgaria.
2. **Зл. Иванова**, Н. Янев, И. Крачунов, Н. Кючуков, П. Глоговска, П. Павлов, Ц. Попова, Я. Иванов Пациенти с лоша инхалаторна техника- данни от ежедневната практика Медицина на съня и неинвазивна вентилация Есенна Научна Среца на БДББ КК Златни пясъци, хотел Интернационал, 23-25.10.2015г.
3. **Зл. Иванова**, Н. Янев, И. Крачунов, Н. Кючуков, П. Глоговска, П. Павлов, Ц. Попова, Я. Иванов Правилна употреба и удовлетвореност от инхалаторните устройства при пациенти с обструктивни белодробни заболявания (ОР19) VI Конгрес на БДББ Конгресен център, хотел Интернационал, КК Златни пясъци 09-12.06.2016. (резюмето е отпечатано в Торикална медицина, 2016; 1(1): 29.